

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Nivolumab (Opdivo®)*

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

## **Modul 4I**

*Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des  
Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung  
oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei  
Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.08.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>14</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	15
4.2 Methodik.....	26
4.2.1 Fragestellung.....	26
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	36
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	42
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	42
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	44
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	56
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	57
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	58
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	72
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	72
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	75
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	77
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	79
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	80
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	81
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	81
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	84
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	85
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	85

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	85
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	85
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	87
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	91
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche .....	93
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	94
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	94
4.3.2.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	120
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	121
4.3.2.1.3.1	Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT .....	123
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	203
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	225
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	225
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	225
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	226
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	226
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	227
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	227
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	228
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	228
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	228
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	228
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	229
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen .....	230
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	247
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	247
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	250
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	256
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	257
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	257
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	257
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	258
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	259
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	261
4.7	Referenzliste.....	265
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>271</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>		<b>282</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>288</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>		<b>290</b>

<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>404</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>441</b>
<b>Anhang 4-G : Ergänzende Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit aus den Studien CA209-238 und CA184-029 .....</b>	<b>477</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab .....	15
Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab .....	16
Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Ipilimumab als Brückenkomparator .....	17
Tabelle 4-4: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ .....	20
Tabelle 4-5: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab .....	30
Tabelle 4-6: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab .....	31
Tabelle 4-7: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Ipilimumab als Brückenkomparator .....	32
Tabelle 4-8: Übersicht der Datenschnitte der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 ...	47
Tabelle 4-9: Subgruppen, zu denen Ergebnisse dargestellt werden .....	59
Tabelle 4-10: Vergleich erfasster Krankheitsstadien nach AJCC – zugelassenes Anwendungsgebiet Nivolumab und Studienpopulationen .....	68
Tabelle 4-11: Vergleich der Subgruppen mit Beleg auf Effektmodifikation der Studien CA209-238 und CA184-029 .....	69
Tabelle 4-12: Übersicht der Datenschnitte der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 .....	71
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	73
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	74
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	77
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	78
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	81
Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	82
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	82
Tabelle 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche .....	85
Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab.....	91
Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Ipilimumab als Brückenkompator.....	92
Tabelle 4-25: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche.....	93
Tabelle 4-26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche .....	95
Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche .....	98
Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – RCT CA209-238 für indirekte Vergleiche.....	99
Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – RCT CA184-029 für indirekte Vergleiche.....	102
Tabelle 4-30: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Studien CA209-238 und CA184-029 .....	106
Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den indirekten Vergleich	120
Tabelle 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	121
Tabelle 4-33: Datenschnitte der beiden Studien CA209-238 und CA184-029.....	122
Tabelle 4-34: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt rezidivfreies Überleben in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	123
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität – rezidivfreies Überleben (RFS) .....	124
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) in RCT für indirekte Vergleiche .....	125
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche.....	127
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – CA184-029 (Gesamtpopulation) – RCT für indirekte Vergleiche.....	128
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebensraten aus CA209-238	131

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebensraten aus CA184-029	131
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – Indirekter Vergleich	133
Tabelle 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	136
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)	137
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) in RCT für indirekte Vergleiche	138
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche	140
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche	141
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Kaplan-Meier-fernmetastasenfreien Überlebensraten aus CA209-238	144
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Kaplan-Meier- fernmetastasenfreien Überlebensraten aus CA184-029	144
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – Indirekter Vergleich	146
Tabelle 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	149
Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	150
Tabelle 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche	152
Tabelle 4-53: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche	154
Tabelle 4-54: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche	155
Tabelle 4-55: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche	156
Tabelle 4-56: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche	158
Tabelle 4-57: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Indirekter Vergleich	160
Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	171

Tabelle 4-59: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30.....	172
Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche .....	174
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche .....	175
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche .....	177
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Indirekter Vergleich .....	179
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Verträglichkeit in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	187
Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE) .....	188
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkte Verträglichkeit (UE) in RCT für indirekte Vergleiche.....	192
Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-238 (Safety-Population) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – RCT für indirekte Vergleiche.....	194
Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA184-029 (Safety-Population) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – RCT für indirekte Vergleiche.....	195
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Safety-Population) - Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Indirekter Vergleich .....	197
Tabelle 4-70: Subgruppen, zu denen Ergebnisse dargestellt werden.....	203
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität aus der Studie CA209-238.....	205
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der Studie CA209-238.....	206
Tabelle 4-73: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkt zur Morbidität aus der Studie CA184-029.....	207
Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der Studie CA184-029.....	208
Tabelle 4-75: Vergleich der Subgruppen mit Belege auf Effektmodifikation der Studien CA209-238 und CA184-029 .....	211
Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der Studie CA209-238.....	212
Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der Studie CA184-029.....	216
Tabelle 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	226

Tabelle 4-79: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	226
Tabelle 4-80: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	227
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	228
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 .....	231
Tabelle 4-83: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ .....	251
Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	256
Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-238 .....	404
Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-029 .....	424
Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-238.....	442
Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA184-029.....	456
Tabelle 4-89: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-238 Gesamtpopulation) .....	477
Tabelle 4-90: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA184-029 Gesamtpopulation) .....	478
Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkte häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-238.....	479
Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkte häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 5\%$ in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA184-029.....	482
Tabelle 4-93: Ergebnisse für Endpunkte häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-238.....	485
Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkte häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA184-029.....	486
Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkte häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ( $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-238.....	488
Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkte häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ( $\geq 1\%$ in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA184-029.....	489

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs.....	18
Abbildung 2: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs.....	65
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab .....	76
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab.....	88
Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche - Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator .....	90
Abbildung 6: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs.....	123
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens (RFS) (Datenschnitt Dezember 2017) aus CA209-238.....	129
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens (RFS) aus CA184-029 ....	130
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) (Datenschnitt Dezember 2017) aus CA209-238 .....	142
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) aus CA184-029 .....	143
Abbildung 11 (Anhang): Flow-Chart für Studie CA209-238 .....	423
Abbildung 12 (Anhang): Flow-Chart für Studie CA184-029 .....	440

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
2 * ULN	2-facher ULN
A	Ausschlusskriterium
ACTH	Adrenokortikotropes Hormon
ADA	Anti-Drug Antikörper (Anti-Drug Antibody)
AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (Acquired Immunodeficiency Syndrome)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALT	Alaninaminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartataminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
B-MS	Bristol-Myers Squibb
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
BRAF-mutiert	BRAF-V600-mutiert
CLND	Vollständiger Lymphknotenentfernung (Complete Lymph Node Dissection)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CRF	Datenerhebungsformular (Case Report Form)
CRO	Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization)
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTFG	European Clinical Trial Facilitation Group
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis-Free Survival)
DMS	Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee)
E	Einschlusskriterium
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
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
EU	Europäische Union
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinaltrakt
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HIV	Humane Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life)
i.v.	intravenös
ICH	The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IEC	Unabhängiges Ethikkomitee (Independent Ethics Committee)
imUE	Immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (Immunemediated Adverse Events)
imUR	Immunvermittelte unerwünschte Reaktion(en) (immunemediated adverse reactions)
Ipi	Ipilimumab
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRC	Unabhängiges Bewertungskomitee (Independent Review Committee)
irUE	Immunvermittelte unerwünschte Reaktion(en) (immunemediated adverse reactions)
ITC	Indirekter Vergleich (Indirect treatment comparison)
ITT	Intention-to-treat
IVRS	Interaktives Sprachdialogsystem (Interactive Voice Response System)
kBE	keine Belege auf Effektmodifikation
kg	Kilogramm

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KOF	Körperoberfläche
LDH	Laktatdehydrogenase
LK	Lymphknoten
M	Metastasierung
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MID	Klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference)
MRT	Magnetresonanztomografie
n	Anzahl der Patienten mit Ereignis
N	Anzahl randomisierter Patienten bzw. Anzahl ausgewerteter Patienten
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
N1-3	Lymphknotenbefall
NCI	National Cancer Institute
Nivo	Nivolumab
NOMA	Norwegian Medicines Agency
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (Non-Small Cell Lung Cancer)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PBMC	Periphere mononukleare Blutzellen (Peripheral Blood Mononuclear Cells)
PD	Progression (Progressive Disease)
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
PD-L2	Programmed Death-Ligand 2
PET	Positron Emission Tomography
PT	Bevorzugte Begriffe (Preferred Terms)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QAS	Qualitätsadjustiertes Überleben (Quality-Adjusted Survival)
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
Q-TwiST	Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (Quality-

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
	Adjusted Time without Symptoms and Toxicity)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RFS	Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival)
RT	Strahlentherapie (Radiation Therapy)
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
SNP	Genetische Variation (Single Nucleotide Polymorphisms)
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
SOP	Standard Operating Procedures
STROBE	The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement
Stv.	Stellvertretend
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TEN	Toxisch epidermale Nekrolyse
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
ULN	Oberer Normalwert (Upper Limit of Normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
WPAI:GH	Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health
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

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen für die Monotherapie mit Nivolumab (Intervention) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen (Population) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (Vergleichstherapie) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

##### Datenquellen

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

##### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen, laut Zulassung in der Adjuvanz	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten <sup>(a)</sup>	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Generische Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Sprache	Keine Einschränkung	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (a): Gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA		

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

Es konnte im Rahmen der systematischen Studiensuche keine direkt vergleichende Studie für die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden.

Daher wurde eine Suche nach RCTs für einen möglichen indirekten Vergleich durchgeführt.

Tabelle 4-2: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen, laut Zulassung in der Adjuvanz	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Jegliche Vergleichstherapie	
E4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Generische Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Sprache	Keine Einschränkung	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie		

Im Zuge der systematischen Suche nach RCTs für einen möglichen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab konnte eine relevante RCT im Anwendungs-

gebiet identifiziert werden, mit Ipilimumab als Komparator. Ipilimumab ist somit zwingender Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich. Es wurde daraufhin eine Suche nach RCTs mit Ipilimumab als Brückenkomparator und der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtenden Abwarten“ durchgeführt.

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Ipilimumab als Brückenkomparator

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Ipilimumab als Komparator eingesetzt wie in den Studien gegenüber Nivolumab	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten <sup>(a)</sup>	A3 Intervention (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Generische Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Sprache	Keine Einschränkung	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (a) Gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA		

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

Im vorliegenden Dossier wurde der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ mittels eines adjustierten indirekten Vergleichs auf Basis der beiden randomisierten, kontrollierten Studien **CA209-238** und **CA184-029** sowohl mit der Methode nach Bucher et al. als auch mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression untersucht, da direkt vergleichende Studien nicht verfügbar sind. Da beide Studien durch B-MS gesponsert wurden, stehen patientenindividuelle Daten zur Verfügung. Dies ermöglicht sowohl eine Justierung für potenzielle Effektmodifikation zum Prüfen der Robustheit der Ergebnisse, die Berücksichtigung möglicher Unterschiede in der Operationalisierung und eine Angleichung der Endpunkte.

Für die jeweils zu vergleichenden Endpunkte wurden der Effektschätzer und das Konfidenzintervall benötigt. Die Kontrollarme der beiden Studien mussten die gleiche Behandlung enthalten (gemeinsamer Brückenkomparator). In diesem Fall ist dies die adjuvante Behandlung mit Ipilimumab. Damit ist die Voraussetzung eines einheitlichen Brückenkomparators erfüllt, weitere Brückenkomparatoren waren nicht verfügbar. Der hier dargestellte indirekte Vergleich basiert somit auf dem einfachen Netzwerk über einen Brückenkomparator.

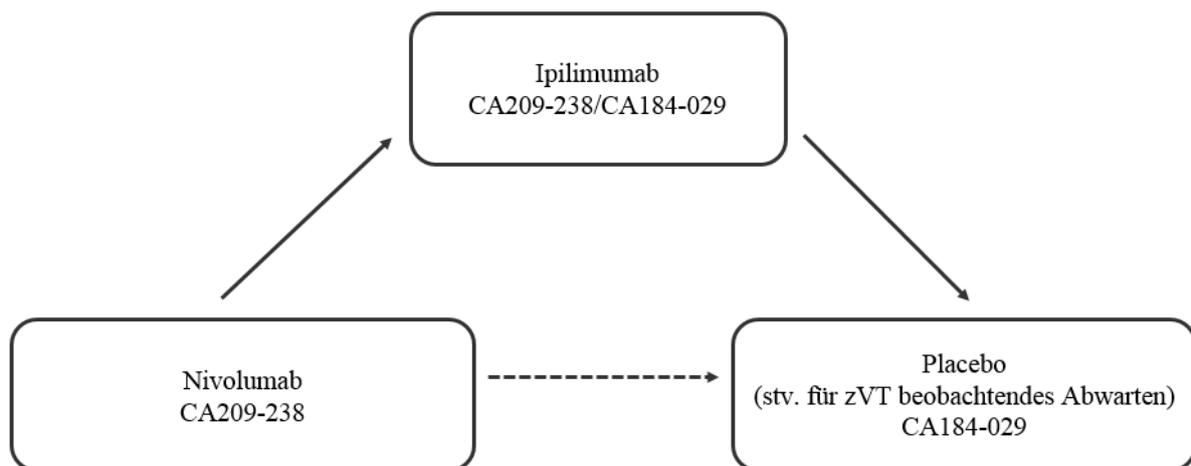


Abbildung 1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Die untersuchten Endpunkte stammen aus den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit. Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCTs wurden anhand der Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Kriterien beschrieben. Verzerrungsaspekte wurden für RCTs endpunktübergreifend und endpunkt-spezifisch bewertet. Die Bewertung folgte den Vorgaben der Dossiervorlage. Die Patientenrelevanz und die Validität der Endpunkte bzw. Messinstrumente wurden überprüft und diskutiert. Da die Studien **CA209-238** und **CA184-029** die einzigen für den indirekten Vergleich verfügbaren Studien sind, waren keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer

zusammenzufassen. Damit entfallen auch die weiteren Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Die Vergleichbarkeit der Studien (Studienpopulation, Operationalisierung der Endpunkte etc.) wird in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargestellt. Zum indirekten Vergleich wurden drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Analyse mit Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C
  - nach Bucher et al.
  - mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression mit potenziellen Effektmodifikatoren als Kovariablen.

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der durch den G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ wurden auf Basis eines indirekten Vergleichs bewertet.

In Tabelle 4-4 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Es werden jeweils die Ergebnisse der primären Analysen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. und des adjustierten indirekten Vergleichs mittels nach Studie stratifizierte Cox-Regression 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 4-4: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“

Endpunkt ITC	Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer (95 %-KI), p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
<b>Morbidität</b>		
Rezidivfreies Überleben (RFS)	<p><i>Primäre Analysen mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i></p> <p><i>Nach Bucher et al.</i></p> <p>HR = 0,526 (0,406; 0,681), p &lt; 0,001</p> <p><i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i></p> <p>HR = 0,526 (0,406; 0,681), p &lt; 0,001</p>	erheblich
Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)	<p><i>Primäre Analysen mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i></p> <p><i>Nach Bucher et al.</i></p> <p>HR = 0,573 (0,425; 0,772), p &lt; 0,001</p> <p><i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i></p> <p>HR = 0,573 (0,425; 0,772), p &lt; 0,001</p>	erheblich
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	<p>Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe</p> <p><i>Primäre Analysen</i></p> <p><i>Nach Bucher et al.</i></p> <p>HR = 1,366 (1,012; 1,844), p = 0,041</p> <p><i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i></p> <p>HR = 1,385 (1,027; 1,867), p = 0,033</p> <p>Bei allen weiteren Symptomen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.</p>	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.*
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und zVT beobachtendes Abwarten bei keiner der 5 Funktionsskalen und den Gesundheitsstatus insgesamt.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
<b>Verträglichkeit</b>		
Allgemeine Verträglichkeit	<p>Zeit bis zum ersten Auftreten von:</p> <p><i>Primäre Analysen (Safety-Population)</i></p> <p>UE Grad 3-4</p> <p><i>Nach Bucher et al.</i></p> <p>HR = 0,976 (0,723; 1,318), p = 0,874.</p> <p><i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i></p> <p>HR = 1,012 (0,751; 1,363), p = 0,938.</p> <p>Schwerwiegende UE</p> <p><i>Nach Bucher et al.</i></p> <p>HR = 1,183 (0,846; 1,656), p = 0,326</p>	Basierend auf Therapieabbruch wegen UE: Schaden: Ausmaß beträchtlich

Endpunkt ITC	Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer (95 %-KI), p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
	<i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i> HR = 1,213 (0,869; 1,695), p = 0,257. Therapieabbruch wegen UE <i>Nach Bucher et al.</i> HR = 2,028 (1,235; 3,332), p = 0,005 <i>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</i> HR = 2,048 (1,248; 3,359), p = 0,005	
Angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln von RFS und DMFS: die Zensierungsregeln bei Folgetherapie der Studie CA209-238 wurde für beide Studien verwendet. * Dyspnoe wird in Analogie zum G-BA Beschluss zu Afatinib [1] der Kategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugeordnet und kein Nachteil unter Nivolumab abgeleitet.		

## Morbidität

### Rezidivfreies Überleben

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ zeigen, dass das rezidivfreie Überleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR: 0,526 95 %-KI (0,406; 0,681),  $p > 0,001$ , nach Bucher et al. und mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression). Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs konnte durch Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ um 47 % reduziert werden.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde ebenfalls in allen Sensitivitätsanalysen bestätigt. Potenzielle Effektmodifikatoren, die in den Sensitivitätsanalysen untersucht wurden, haben somit keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs beim RFS. Insbesondere der Unterschied in den Studienpopulationen in Bezug auf das Krankheitsstadium nach AJCC beeinflusst das Ergebnis nicht. Auch weitere aufgrund der unterschiedlichen Einschlußkriterien der Studien untersuchten Kovariablen wie Alter, ECOG PS und Geschlecht, sowie die durch die Subgruppenanalysen identifizierten möglichen Effektmodifikatoren, die in der multivariaten COX-Regression berücksichtigt wurden, beeinflussen das Ergebnis nicht.

Damit ergibt sich für den Endpunkt rezidivfreies Überleben ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### *Fernmetastasenfreies Überleben*

Auch für das fernmetastasenfreie Überleben zeigte sich im indirekten Vergleich für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ eine statistisch signifikante Verlängerung (HR: 0,573 95 %-KI (0,425; 0,772,  $p < 0,001$ , nach Bucher et al. und mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression). Das Risiko eines Fernrezidivs wurde unter Nivolumab um 43 % reduziert. Auch hier blieb der statistisch signifikante Vorteil für Nivolumab bei Verwendung der primären Operationalisierung des Endpunktes DMFS bestehen.

Die Sensitivitätsanalysen (Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C und Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression mit potenziellen Effektmodifikatoren als Kovariablen) zeigen konsistent ein übereinstimmendes Bild. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die Robustheit der Effekte.

Aus diesem Ergebnis resultiert für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben ein Hinweis **auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Bei Betrachtung der Symptomatik zeigten sich bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (Operationalisierung: mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz), Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation und Diarrhoe keine statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich – wiederum bestätigt durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen. Potenzielle Effektmodifikatoren wie Alter, Geschlecht, ECOG PS oder Stadium der Erkrankung haben somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse zur Symptomatik beim indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“.

Ein statistisch signifikanter Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten trat bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe auf (nach Bucher et al.: HR: 1,366; 95 %-KI (1,012; 1,844),  $p = 0,041$ ; nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,385 (95 %-KI: 1,027; 1,867),  $p = 0,033$ ). Auch hier zeigten die Sensitivitätsanalysen ein übereinstimmendes Bild. Die niedrigen Ausgangswerte des Symptoms Dyspnoe in beiden Studien weisen auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hin, sodass die Dyspnoe der Kategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugeordnet wird und kein Nachteil für Nivolumab abgeleitet wird [1].

Insgesamt ergibt sich damit **kein Zusatznutzen für Nivolumab bei der krankheitsbedingten Symptomatik**.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessen. Für die Skala zum Gesundheitsstatus insgesamt und für die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“. Die Ergebnisse zur Lebensqualität unter Nivolumab sind vergleichbar mit den Resultaten unter der zVT. Auch hier zeigten die Sensitivitätsanalysen ein übereinstimmendes Bild.

Damit ergibt sich auch bei der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** keine Verschlechterung und somit auch kein Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber der zVT.

## Verträglichkeit

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ bei der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE (HR: 2,028 95 %-KI (1,235; 3,332),  $p = 0,005$ , nach Bucher et al.). Unter Nivolumab brachen 10,8 % der Patienten die Therapie wegen UE ab gegenüber 6,1 % unter der zVT. Hauptsächlich waren die Abbruchgründe Diarrhoe und Colitis unter Nivolumab.

Hingegen waren weder für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 (HR: 0,976 95 %-KI (0,723; 1,318),  $p = 0,874$ , nach Bucher et al.) noch für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden UE (HR: 1,183 95 %-KI (0,846; 1,656),  $p = 0,326$ , nach Bucher et al.) zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ statistisch signifikante Unterschiede festzustellen. Die Auswertungen mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression zeigten ein konsistentes Bild zu den Analysen nach Bucher et al.

Bei der Bewertung der Resultate zur Verträglichkeit sind die oben dargestellten positiven Effekte auf die Endpunkte RFS und insbesondere DMFS zu bedenken. Selbst unter Berücksichtigung der Fortschritte in der systemischen Behandlung bleibt das metastasierte Melanom eine klinische Herausforderung mit ernster Prognose [2]. Zudem zeigt sich ein Nachteil von Nivolumab ausschließlich bei den UE, die zum Therapieabbruch führten. Da die zVT „beobachtendes Abwarten“ jedoch keine aktive Therapie ist, stellt dies für den Patienten im Vergleich zu zVT keinen Nachteil dar, wenn er die aktive Therapie abbrechen muss. Die Ergebnisse der primären Analysen zur Verträglichkeit wurden durch alle Sensitivitätsanalysen bestätigt, siehe dazu auch den Abschnitt 4.3.2.4.

Formal ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden für Nivolumab bei der Verträglichkeit**.

## Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden nur innerhalb der Einzelstudien durchgeführt. Die durchgeführten Interaktionstests für die Einzelstudien **CA209-238** und **CA184-029** zeigten nur für vereinzelte Subgruppenmerkmale einen Beleg für eine Effektmodifikation. Es zeigten sich keine konsistenten Belege für eine Effektmodifikation über beide Studien hinweg und somit kein homogenes Bild in den Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich. Daher werden Subgruppen nur für die Einzelstudien dargestellt und kein indirekter Vergleich durchgeführt.

Die Subgruppenmerkmale, die in den Einzelstudien zu einem Beleg auf Interaktion führten, wurden im Rahmen eines nach Studie stratifizierten multivariaten Cox-Modells untersucht und zeigten keinen Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Aus diesem Grund werden für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen (Alter  $\geq 18$  Jahre) mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion ausschließlich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Ebene der Gesamtpopulation herangezogen.

## Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Bei der Studienplanung wurden beide RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. Gegenüber der Studie **CA184-029**, in welcher 10 Zentren spezifisch aus Deutschland beteiligt waren, war in der Studie **CA209-238** Deutschland unter den 130 Studienzentren in den 25 Ländern der Studiendurchführung nicht vertreten.

Aus Sicht von B-MS ist die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Die Studie **CA209-238** war durch die Beteiligung von Zentren beispielsweise in Frankreich, den Niederlanden, Österreich oder der Schweiz hinreichend für eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland konzipiert. Bei Betrachtung der Studien- bzw. Patientencharakteristika zeigt sich, dass über 50 % (**CA209-238**) bzw. über 60 % der Studienteilnehmer (**CA184-029**) dem Raum Westeuropa zuzuordnen waren. Auf Osteuropa entfielen rund 8 % (**CA209-238**) bzw. 9 % (**CA184-029**), auf Nordamerika ca. 28 % bzw. rund 25 % der Studienteilnehmer.

Zudem wurde als Referenz für die Bewertung des Zusatznutzens in diesem Indikationsgebiet, d. h. als zweckmäßige Vergleichstherapie, seitens des G-BA das beobachtende Abwarten definiert. Damit korrespondiert, dass seit Einführung von Interferon in den letzten Jahren keine weitere therapeutische Option für die adjuvante Behandlung zugelassen wurde. Änderungen im therapeutischen Kontext, die sich in den letzten Jahren durch die Einführung der zielgerichteten BRAF/MEK-Inhibitoren und der Immuntherapien bei metastasiertem Melanom ergeben haben, würden demnach erst nach dem Auftreten eines Rezidivs wirksam. Auch hinsichtlich der Resektion haben sich die Empfehlungen der S3-Leitlinie (z. B. bzgl. der Sicherheitsabstände) kaum verändert, Beide Studien spiegeln somit die aktuelle Situation bzgl. des Therapiestandards wider. Potenzielle Änderungen in der Versorgung, welche sich

auf Diagnostik oder Therapie vor einer Resektion beziehen könnten dazu führen, dass Patienten früher diagnostiziert und behandelt würden, so dass die Patienten im Anwendungsgebiet der beiden Studien sich hinsichtlich ihres Krankheits- bzw. Allgemeinzustandes unterscheiden. Dem wird durch die Berücksichtigung der Krankheitsschwere als möglichem Effektmodifikator entgegengewirkt.

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

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt, insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verbesserung der Lebensqualität und der Verringerung von Nebenwirkungen. Der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der durch den G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ leitet sich aus den statistisch signifikanten Vorteilen für Nivolumab bzgl. des rezidivfreien Überlebens und des fernmetastasenfreien Überlebens ab, dies bei gleichbleibender Lebensqualität und geringen Nachteilen bei Symptomatik und Verträglichkeit. Bei der Bewertung der Resultate zur Verträglichkeit sind die oben dargestellten positiven Effekte auf die Endpunkte RFS und insbesondere DMFS zu bedenken. Selbst unter Berücksichtigung der Fortschritte in der systemischen Behandlung bleibt das metastasierte Melanom eine klinische Herausforderung mit ernster Prognose [2]. Zudem zeigt sich ein Nachteil von Nivolumab ausschließlich bei den UE, die zum Therapieabbruch führten. Da die zVT „beobachtendes Abwarten“ jedoch keine aktive Therapie ist, stellt dies für den Patienten im Vergleich zu zVT keinen Nachteil dar, wenn er die aktive Therapie abbrechen muss.

In der Gesamtschau lässt sich für Nivolumab ein nicht-quantifizierbarer mind. beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ ableiten. Die Belegstärke betreffend liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. vor, dessen Resultate durch einen adjustierten indirekten Vergleich mittels einer nach Studie stratifizierten Cox-Regression bestätigt werden.

Die Ergebnisse werden zudem durch Sensitivitätsanalysen gestützt, in welchen die Patientenpopulation sowie die Methodik des indirekten Vergleichs variiert wurden. Die untersuchten Unterschiede in den Studien, insbesondere der unterschiedliche Einschluss von Patienten mit Krankheitsstadium IIIA bzw. IV in den Studien, haben keinen Einfluss auf das Resultat des indirekten Vergleichs. Die mit dem G-BA im Beratungsgespräch diskutierten Punkte konnten in der Methodik des adjustierten indirekten Vergleiches berücksichtigt und adäquat umgesetzt werden. Aus Sicht von B-MS besteht für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet somit ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen bzw. medizinischen Zusatznutzen für die Monotherapie mit Nivolumab (Intervention) zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patienten (Population) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ (Vergleichstherapie) hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte?

#### Population

Entsprechend der Zulassung von Nivolumab erfolgt die Bewertung zur Monotherapie mit Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patienten.

#### Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Nivolumab in der adjuvanten Therapie des Melanoms. Für die Nutzenbewertung werden Studien verwendet, in denen Nivolumab als Monotherapie gemäß den Angaben in der Fachinformation (3 mg/kg KG i.v. alle 2 Woche bis zum

Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten von inakzeptabler Toxizität, jedoch maximal 12 Monate) verabreicht wurde.

### **Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet von Nivolumab wurde vom G-BA am 2. März 2017 im Rahmen eines Beratungsgesprächs zu dem Wirkstoff Ipilimumab wie folgt bestimmt: „beobachtendes Abwarten“.

### **Endpunkte**

Gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) besteht der Nutzen eines Arzneimittels aus einer Verbesserung des Gesundheitszustands, einer Verkürzung der Krankheitsdauer, einer Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität.

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

### **Studientyp**

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

#### **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.*

Ziel der nachfolgend beschriebenen Informationsbeschaffung war die Identifikation der bestverfügbaren Evidenz zum Zusatznutzen von Nivolumab im relevanten Anwendungsgebiet. Hierzu wurde ein hierarchisches Vorgehen in zwei Schritten gewählt:

- (1) Zusatznutzennachweis durch einen direkten Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien von Nivolumab mit der vom G-BA benannten zVT „beobachtenden Abwarten“ (Head-to-Head Studien, H2H)
- (2) Zusatznutzennachweis durch einen indirekten Vergleich von Nivolumab mit der vom G-BA benannten zVT auf Basis von RCTs

Vor Durchführung der bibliographischen Recherche 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 4-5.

Bei der vorliegenden Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag [3].

### **Patientenpopulation**

Es wurden gemäß der Fragestellung für das vorliegende Dossier Studien zur adjuvanten Behandlung Erwachsener (Alter  $\geq 18$  Jahre) mit Melanom unter Beteiligung der Lymphknoten oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion eingeschlossen.

### **Intervention**

Gemäß Zulassung von Nivolumab wurden Studien über die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen, eingeschlossen, die folgende Intervention untersuchen: Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen bis zum Krankheitsprogress oder bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität [4].

### **Vergleichstherapie**

Gemäß den Vorgaben des G-BA zur zVT wurde als Einschlusskriterium für Studien „beobachtendes Abwarten“ als Vergleichstherapie definiert [5, 6].

## Endpunkte

Bei der jeweiligen Fragestellung wurde das Einschlusskriterium „Endpunkte“ als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens einem der in Abschnitt 4.2.1 aufgelisteten patienten-relevanten Endpunkte in den folgenden Kategorien gegeben war:

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

## Studientypen

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

## Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer beim 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 klinischen Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen Berichte nur in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen, laut Zulassung in der Adjuvanz	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten <sup>(1)</sup>	A3 Vergleichstherapie (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Generische Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Sprache	Keine Einschränkung	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie		
(1) Gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA		

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte keine direkt vergleichende Studie für die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden. Aus diesem Grund entschloss sich B-MS zur Durchführung eines indirekten Vergleichs. Entsprechend der Empfehlungen des G-BA aus dem Beratungsgespräch wurde als Voraussetzung eine systematische Literaturrecherche zur Identifikation randomisierter klinischer Studien durchgeführt [6].

#### Systematische Literaturrecherche als Basis des indirekten Vergleichs

Im ersten Schritt wurde nach randomisierten, kontrollierten Studien für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab im zugelassenen Anwendungsgebiet gesucht. Dabei wurde im

Wesentlichen entsprechend der oben für die Suche nach direkt vergleichenden RCTs dargestellten Methodik vorgegangen. Eine Abweichung betraf die Wahl der Vergleichstherapie: Bei der Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien zu Nivolumab wurde keine Einschränkung auf eine Vergleichstherapie vorgenommen, d. h. es erfolgte keine ex-ante Festlegung auf einen potenziellen Brückenkomparator.

Tabelle 4-6: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen, laut Zulassung in der Adjuvanz.	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Jegliche Vergleichstherapie	
E4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Generische Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Sprache	Keine Einschränkung	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie		

Ein Ergebnis der systematischen Suche vorwegnehmend ist festzuhalten, dass im Zuge dieser Suche eine RCT identifiziert werden konnte. In dieser wurde Nivolumab mit Ipilimumab im relevanten Anwendungsgebiet verglichen. Somit war Ipilimumab der einzig mögliche Brückenkompator für den indirekten Vergleich von Nivolumab gegen die seitens des G-BA festgelegte zVT „beobachtende Abwarten“. Die Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien zu Ipilimumab gegen „beobachtendes Abwarten“ sind in Tabelle 4-7 dargestellt.

Entsprechend der Gliederung der Modulvorlage folgt die detaillierte Beschreibung der Literatursuche im folgenden Abschnitt 4.2.3.

Tabelle 4-7: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Ipilimumab als Brückenkompator

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt
E2 Intervention	Ipilimumab als Komparator eingesetzt wie in den Studien gegenüber Nivolumab	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten <sup>(1)</sup>	A3 Intervention (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Generische Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	A4 Endpunkte (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientypen (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkung	
E7 Sprache	Keine Einschränkung	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie		
(1) Gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA		

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE 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.*

#### Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 04. Juli 2018 in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://search.proquest.com/professional/advanced>)
- CENTRAL „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>)
- EMBASE (<http://search.proquest.com/professional/advanced>)

Für die Suche kam jeweils ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche thematische Blöcke gegliedert. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE waren dies die Blöcke Intervention, Indikation und Studientyp. Zur Identifikation von RCTs wurden für MEDLINE und EMBASE aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Eine Einschränkung der Suche über das Kriterium „Sprache“ erfolgte nicht.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A1).

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Die Auswahl erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C, Abschnitt 4-C1).

## Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche

### *Suche nach Nivolumab*

Die Suche nach RCTs mit Nivolumab für indirekte Vergleiche erfolgte analog der Suche nach RCTs für das zu bewertende Arzneimittel. Die relevanten vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-6. Die Dokumentation der Suche erfolgte jeweils in den Abschnitten 4-A2 und 4-C2.

### *Suche nach Ipilimumab*

Die Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab als Brückenkomparator wurde am 5. Juni 2018 in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://search.proquest.com/professional/advanced>)
- CENTRAL „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced>)
- EMBASE (<http://search.proquest.com/professional/advanced>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche thematische Blöcke gegliedert. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE waren dies die Blöcke Intervention, Indikation und Studientyp. Zur Identifikation von RCTs wurden für MEDLINE und EMBASE aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank CENTRAL wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Eine Einschränkung der Suche über das Kriterium „Sprache“ erfolgte nicht.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A (Abschnitt 4-A2).

Die Auswahl der Treffer erfolgte analog dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien (siehe Tabelle 4-7) untersucht. Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer der Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion).

Danach wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Die Auswahl erfolgte durch zwei Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-C, Abschnitt 4-C2).

#### 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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmen 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.*

#### Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Die Suche nach RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 11. Juli 2018 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)

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

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Generelle Einschränkungen der Recherche (Zeitraum etc.) erfolgten nicht. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B, Abschnitt 4-B1 zu entnehmen.

Soweit sich in dieser Suche die Notwendigkeit eines Ausschlusses ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1).

#### Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche

##### *Suche nach Nivolumab*

Die Suche nach RCTs mit Nivolumab für indirekte Vergleiche erfolgte analog der Suche nach RCTs für das zu bewertende Arzneimittel. Die relevanten vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-6. Die Dokumentation der Suche erfolgte jeweils in den Abschnitten 4-B2 und 4-D2.

##### *Suche nach Ipilimumab*

Die Suche nach RCTs für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab wurde am 04. Juni 2018 in folgenden Datenbanken durchgeführt:

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

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Generelle Einschränkungen der Recherche (Zeitraum etc.) erfolgten nicht. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B, Abschnitt 4-B2 zu entnehmen.

Soweit eine Quelle ausgeschlossen wurde, wurde diese Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert (siehe Anhang 4-D, Abschnitt 4-D2).

#### 4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate manuell identifiziert und entfernt.

Die Bewertung und Selektion der Studien erfolgte durch 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.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den obenstehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR) der eingeschlossenen Studie herangezogen [7, 8].

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

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

Bei Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wurden die Daten nicht aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials als „hoch“ diene 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 [3]:

*Hohe qualitative Ergebnissicherheit*

Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.

*Mäßige qualitative Ergebnissicherheit*

Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.

*Geringe qualitative Ergebnissicherheit*

Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s. o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [3]. Wurde keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt, erfolgt die Klassifizierung als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Sofern keine direkt vergleichenden Studien zwischen dem in der Nutzenbewertung befindlichen Arzneimittel und der durch den G-BA festgelegten zVT identifiziert werden können, ist entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA die Heranziehung klinischer Studien möglich, welche sich für einen indirekten Vergleich eignen [9]. Auch für diese Studien erfolgt dann eine Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene wie oben beschrieben. Diese Einschätzung des Verzerrungspotentials dient,

ebenso wie die Prüfung der Vergleichbarkeit der Studien, der Untersuchung und Darlegung der Validität des indirekten Vergleichs (ITC).

Eine Ableitung des Zusatznutzens, sowohl hinsichtlich Belegstärke als auch betreffend das Ausmaß, erfolgt alleine auf Basis der Ergebnisse des ITC. Betreffend das Ausmass des Zusatznutzens wird analog dem Procedere bei Vorliegen direkt vergleichender Studien vorgegangen: Für die patientenrelevanten Endpunkte werden Nutzen- und Schadenaspekte zunächst endpunktbezogen bewertet und abgewogen. Die endpunktbezogenen Aussagen zur Beleglage für jeden patientenrelevanten Endpunkt werden anschließend in Nutzen-Schaden-Abwägung gegeneinander abgewogen und zu einer Gesamtaussage über das Ausmass des Zusatznutzens zusammengefasst.

Bezüglich der Aussagekraft werden unterschiedliche Einflussgrößen berücksichtigt: Zum einen Anzahl, Verzerrungspotential und Operationalisierungen der vorliegenden Studien, zum anderen – soweit mehrere Studien pro Netzwerkarm vorliegen – die Konsistenz und Homogenität der Ergebnisse der Einzelstudien. Zudem wird die Aussagekraft der Ergebnisse danach beurteilt, ob der Vergleich auf Basis publizierter Daten erfolgte oder eine Verwendung patientenindividueller Daten eine Adjustierung bzgl. potenzieller Effektmodifikation erlaubte. Zudem ist die Robustheit der Ergebnisse durch Sensitivitätsanalysen zu prüfen.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

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

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>1</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>2</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>3</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCTs in Abschnitt 4.3.2.1 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. Damit wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

Studienziel, Studiendesign, die Interventionen, Zielgrößen und die Studienpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien) wurden anhand der Items 2b – 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 – 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 gingen. Studienabbrüche und

---

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>3</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

ggf. Therapiewechsel sind ebenfalls beschrieben. Angaben zum Zeitraum der Durchführung der Studie und ggf. der Nachbeobachtung sind ebenso dargestellt 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-Chart 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 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

#### **Patientencharakteristika**

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (Tabelle 4-5) umfasst die Studienpopulation im Anwendungsgebiet Erwachsene mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.

Folgende Patientencharakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in den relevanten Studien beschrieben und im vorliegenden Dossier dargestellt:

- Alter
- Altersgruppe
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- BRAF Status (n [%])
- PD-L1 Status 1 zu Studienbeginn gemäß CRF (n [%])
- Serumspiegel der LDH 1 zu Studienbeginn (n [%])
- Zeit seit Tumorresektion bis zur Randomisierung in Wochen (n [%])

- ECOG Performance Status (n [%])
- Stadium der Erkrankung gemäß AJCC zu Studienbeginn (n [%])

Weitere Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften sind den CSRs der beiden Einzelstudien zu entnehmen [7, 8].

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) Ergebnisse bezüglich folgender patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen [9].

- **Morbidität**
  - Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival, RFS)
  - Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastasis-Free Survival, DMFS)
  - Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30:
    - Fatigue
    - Übelkeit und Erbrechen
    - Schmerz
    - Dyspnoe
    - Schlaflosigkeit
    - Appetitminderung
    - Obstipation
    - Diarrhoe
    - Finanzielle Schwierigkeiten (wird im Dossier nicht dargestellt)

- **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**
  - Gesundheitsbezogene Lebensqualität gem. EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen):
    - Gesundheitlicher Status insgesamt
    - Körperliche Funktion
    - Rollenfunktion
    - Emotionale Funktion
    - Kognitive Funktion
    - Soziale Funktion
  
- **Verträglichkeit**
  - jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), ergänzend dargestellt
  - UE mit CTCAE Grad 3-4,
  - schwerwiegende UE (SUE),
  - zum Therapieabbruch führende UE

Alle hier aufgeführten Zielgrößen stellen patientenrelevante Endpunkte dar. Die Patientenrelevanz der hier aufgeführten Endpunkte im relevanten Anwendungsgebiet von Nivolumab wird nachfolgend begründet.

**Datenschnitte**

Tabelle 4-8: Übersicht der Datenschnitte der beiden Studien CA209-238 und CA184-029

Studie	Endpunktkategorie				
	Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Rezidivfreies Überleben (RFS)	Fernmetastasenfreies Überlebens (DMFS)	Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30	Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE
CA209-238	12.06.2017 - Geplanter Mindestzeitraum für die Interimanalyse des RFS				
	14.12.2017 - RFS- und DMFS Auswertung auf Anforderung der Zulassungsbehörden				
CA184-029	17.12.2013 - Finale primäre RFS-Auswertung - Formale Interimanalyse für OS und DMFS; Daten gegenüber B-MS und EORTC nicht offen gelegt.				
	13.05.2016 - Finale Auswertung des OS und DMFS - Follow-Up Auswertung für RFS				
<b>Indirekter Vergleich</b>					
CA209-238	14.12.2017	14.12.2017	12.06.2017	12.06.2017	12.06.2017
CA184-029	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016

### *Datenschnitte der Studien CA209-238 und CA184-029*

In der Studie **CA209-238** erfolgte der Datenschnitt für die Interimsanalyse des RFS am 12. Juni 2017 sowie, auf Anforderung der Zulassungsbehörde, ein weiterer Datenschnitt für die Endpunkte RFS und DMFS am 14. Dezember 2017. Der Datenschnitt der Studie **CA184-029** für die primäre Auswertung des RFS und die Interimsanalyse des OS und DMFS erfolgte am 17. Dezember 2013, wobei die Ergebnisse der Interimsanalyse weder B-MS noch dem EORTC zugänglich gemacht wurden. Die finale Auswertung des OS und DMFS sowie die Follow-up Auswertung des RFS erfolgten am 13. Mai 2016.

### *Datenschnitte für den indirekten Vergleich*

Für alle Analysen der Studie **CA184-029** wurde der Datenschnitt vom 13. Mai 2016 heran gezogen. Für die Analysen der Studie **CA209-238** wurde für die Endpunkte RFS und DMFS der Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 verwendet, um die größte Ergebnissicherheit zu gewährleisten. Die weiteren Endpunkte in der Studie **CA209-238** wurden im Rahmen dieses Datenschnittes nicht aktualisiert - aufgrund der maximal 1jährigen Behandlungsdauer waren keine Patienten mehr unter Therapie und die entsprechenden Endpunkte damit vollständig erhoben – so dass die Analysen für diese Endpunkte auf dem Datenschnitt vom 12. Juni 2017 basieren.

## **Morbidität**

### ***Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival, RFS)***

#### *Patientenrelevanz*

Rezidivfreies Überleben (*Recurrence-free Survival, RFS*) ist ein aus den Zielgrößen Mortalität und Morbidität bestehender kombinierter Endpunkt.

Nach operativer Entfernung nachweisbarer Tumore (R0 Resektion) ist das Ziel der adjuvanten Therapie die Senkung des Rezidivrisikos durch die Eliminierung von Mikrometastasen und somit eine Heilung des Patienten [10]. Bei Patienten im Stadium IIIa-c oder IV nach AJCC besteht ein hohes Rezidivrisiko. Dabei ist ein Rezidiv häufig mit dem Auftreten von Fernmetastasen verbunden, insbesondere bei Patienten die bereits Metastasen hatten (Stadium IV) [11, 12]. Bei einem metastasierten Melanom im Stadium IV wird der Patient meist palliativ behandelt, mit dem Ziel, die Symptome zu lindern und die Überlebenszeit im besten Fall zu verlängern [13, 14]. Tritt die Erkrankung in Form eines Rezidivs wieder auf, so bedeutet dies für den Patienten, dass der Heilungsversuch der bisherigen Therapie gescheitert ist.

Darüber hinaus nehmen mit zunehmender Metastasierung und fortgeschrittenem Tumorstadium auch die krankheitsassoziierten Symptome zu. Die Patienten leiden unter Schmerzen und Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Fatigue. Dies ist mit einer verminderten Möglichkeit verbunden, am Sozial- oder Berufsleben teilzunehmen, und führt oftmals zu einem Verlust an Lebensqualität [14]. Das Wiederauftreten der Erkrankung bedeutet für den Patienten weitere therapeutische Interventionen, die zu weiteren Komplikationen und Neben-

wirkungen führen können. Zudem ist die psychische Belastung der Patienten und ihrer Familien aufgrund der oft infausten Prognose im metastasierenden Setting zu berücksichtigen. Eine Verkürzung des RFS geht somit mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes des Patienten einher. Im Fall einer Verbesserung des RFS bedeutet dies für den Patienten eine Chance auf eine möglichst lange Zeit mit gutem Gesundheitsstatus ohne Anzeichen der Erkrankung.

Auch aus Sicht der *European Medicines Agency* (EMA) ist für den individuellen Patienten der Endpunkt RFS (entspricht der Definition von *Disease-free Survival* [DFS]) insbesondere im adjuvanten Therapiesetting von Relevanz [15]. Dieser Endpunkt wird regelmäßig auch in klinischen Studien in diesem Anwendungsgebiet verwendet und wird von Fachgesellschaften zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien herangezogen [14, 16]. Zusammenfassend ist der Endpunkt RFS als patientenrelevant einzustufen.

#### *Operationalisierung/Validität*

In der Studie **CA209-238** ist das Rezidivfreie Überleben (*Recurrence-free Survival*, RFS) definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal-, regional- oder fernmetastasiert), eines neuen primären Melanoms oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet.

Für Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Erkrankung aufwiesen, wurde das Ereignis zum Datum der Randomisierung erfasst. Patienten, die ohne dokumentiertes Rezidiv verstarben, wurden als solche angesehen, die am Tag ihres Todes ein Rezidiv hatten. Bei Patienten, die kein Rezidiv aufwiesen und nicht verstarben, wurde das RFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.

Bei Patienten, die eine nachfolgende Krebstherapie erhielten oder bei denen ein zweiter primärer Krebs (Nicht-Melanom) ohne vorausgegangenes Rezidiv dokumentiert wurde, wurde das RFS zum Datum der letzten Tumorbeurteilung vor oder zum Datum der nachfolgenden Krebstherapie oder der Diagnose des zweiten primären Krebses (Nicht Melanom) zensiert. Bei Patienten, die keine Tumorbeurteilung nach der Randomisierung hatten und nicht verstarben, wurde das RFS zum Tag der Randomisierung zensiert.

Die Krankheit wurde im 1. Jahr zu Studienbeginn (*Baseline*) und anschließend alle 12 Wochen ( $\pm 7$  Tage) mittels Computertomographie (*Computed Tomography*, CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen ( $\pm 14$  Tage) und anschließend bis zu einem maximalen Zeitraum von 5 Jahren alle 6 Monate, oder bis zum Auftreten eines lokalen, regionalen oder entfernten Rezidivs (abhängig davon, welches Ereignis als erstes stattfand) bei Patienten im Stadium IV und bis zum Auftreten eines entfernten Rezidivs bei Patienten im Stadium III.

Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.

In der Studie **CA184-029** war das rezidivfreie Überleben (*Recurrence-free Survival*, RFS) definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Auftreten des ersten

Rezidivs (lokal-, regional- oder fernmetastasiert) gemäß Beurteilung durch das unabhängige Review Komitee (*Independent Review Committee, IRC*) oder Tod (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet. Wenn ein Patient ohne dokumentiertes Rezidiv verstarb, wurde angenommen, dass dieser zum Zeitpunkt des Todes ein Rezidiv aufwies. Bei Patienten, die kein Rezidiv aufwiesen und nicht verstarben, wurde das RFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.

Im Studienprotokoll (Appendix 1.1) waren zur Bestätigung eines Rezidivs computertomographische und MRT-Untersuchungen vorgeschrieben. Zur Charakterisierung einer neuen Läsion wurde in jeder Einrichtung dieselbe CT- / MRT-Methode angewendet. Im Fall von Einzelläsionen oder zweifelhaften Läsionen wurden zytologische und/oder histologische Befunde herangezogen. Positronen-Emissions-Tomographie (*Positron Emission Tomography, PET*), Tumor-Marker oder Autoantikörper waren als alleinige Methoden zur Krankheitsbewertung nicht zulässig.

Die Krankheit wurde zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen ( $\pm 2$  Wochen) über 3 Jahre bewertet. Danach wurde die Krankheit alle 24 Wochen bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression bewertet.

Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.

### ***Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-free Survival, DMFS)***

#### *Patientenrelevanz*

Mit dem Auftreten von Fernmetastasen beginnt bei den meisten Melanom-Patienten (Krankheitsstadium IV) die palliative Behandlung. Das primäre Ziel der palliativen Therapie ist nicht mehr die Heilung, sondern eine Symptomlinderung und die Verlängerung der Überlebenszeit [13, 14]. Trotz Einsatz aller verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten führt ein fernmetastasiertes Melanom meist zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und letztendlich zum Tod des Patienten [14]. Patienten im Krankheitsstadium IV mit einem fernmetastasierten Melanom wiesen vor wenigen Jahren noch eine 5-Jahres-Überlebensrate von lediglich 5-10 % und eine mediane Überlebenszeit von 6-10 Monaten auf. Durch die Einführung immunonkologischer und zielgerichteter Therapien hat sich die Prognose verbessert. So konnte eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 für die Zeit nach Verfügbarkeit der neuen Therapien ein medianes Überleben von 24 Monaten und mehr zeigen. Trotz dieser erfreulichen Entwicklungen bleibt das metastasierende Melanom eine klinische Herausforderung mit ernster Prognose. [2] Im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen ist die metastatische Ausbreitung des fortgeschrittenen Melanoms unberechenbar und kann sämtliche Organe betreffen, häufig aber Haut, Lunge, Gehirn, Leber und Dünndarm [17].

Mit zunehmender Metastasierung und fortgeschrittenem Tumorstadium nehmen ebenfalls die krankheitsassoziierten Symptome zu. Bei Auftreten von Fernmetastasen verschlechtert sich der allgemeine Gesundheitszustand des Patienten, was mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. Die Patienten leiden dann unter Schmerzen und Symptomen wie

Übelkeit, Erbrechen und Fatigue. Die Teilnahme am Sozial- oder Berufsleben ist oft nicht mehr vollständig möglich und führt zu einem Verlust an Lebensqualität [14]. Hierbei weisen insbesondere Patienten mit malignem Melanom im Vergleich zu Patienten mit anderen Formen von Krebserkrankungen einen hohen Bedarf an palliativer Versorgung auf [18].

In der Zusammenschau bedeutet das Auftreten von Fernmetastasen für den Patienten einen dramatischen Wechsel der Lebensperspektive. Mit dem Übergang in das Krankheitsstadium IV sind weitere therapeutische Interventionen sowie eine starke psychische und physische Belastung verbunden. Diese gehen mit einer Verschlechterung der Lebensqualität und einer Verkürzung der Überlebenszeit einher. Ziel der Therapie ist daher ein möglichst langer Zeitraum ohne Auftreten von Fernmetastasen.

Zusammenfassend ist der Endpunkt DMFS als patientenrelevant einzustufen.

#### *Operationalisierung/Validität*

Das fernmetastasenfreie Überleben (*Distant Metastases-free Survival*, DMFS) wurde in der Studie **CA209-238** anhand des Datums der Identifizierung der ersten Fernmetastase durch den Prüfarzt bestimmt und ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Fernmetastase oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignete.

Bei Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Erkrankung aufwiesen, wurde das Ereignis zum Datum der Randomisierung erfasst. Verstarb ein Patient ohne dokumentierte Fernmetastase, so wurde angenommen, dass dieser am Tag seines Todes Fernmetastasen hatte. Wies ein Patient keine Fernmetastasen auf und blieb am Leben, so wurde das DMFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung seines Tumorstatus zensiert. Bei Patienten, die keine Tumorbeurteilung nach der Randomisierung hatten und nicht verstarben, wurde das DMFS zum Tag der Randomisierung zensiert.

Die Krankheit wurde zu Studienbeginn (*Baseline*) und anschließend alle 12 Wochen ( $\pm 7$  Tage) im 1. Jahr bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen ( $\pm 14$  Tage) und anschließend alle 6 Monate bis maximal 5 Jahre, oder bis zum Auftreten eines lokalen, regionalen oder entfernten Rezidivs (abhängig davon, welches Ereignis als erstes stattfand) bei Patienten im Stadium IV und bis zum Auftreten eines entfernten Rezidivs bei Patienten im Stadium III.

Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.

Das fernmetastasenfreie Überleben (*Distant Metastases-free Survival*, DMFS) wurde in der Studie **CA184-029** anhand des Datums der Identifizierung der ersten Fernmetastase gemäß IRC-Beurteilung bestimmt und ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem der ersten Fernmetastase oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet. Bei Patienten, die nicht verstarben und keine

Fernmetastasen aufwiesen, wurde das DMFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert

Die Krankheit wurde zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen ( $\pm 2$  Wochen) über 3 Jahre bewertet. Danach wurde die Krankheit alle 24 Wochen bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression bewertet.

Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.

### ***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 onkologiespezifischen 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 [19]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [20] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der Morbidität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [21] und Crizotinib [22] jeweils bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC) sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen [23, 24].

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte in der Studie **CA209-238** jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu definierten Zeitpunkten (siehe dazu Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3)

Fehlende Werte wurden ersetzt. Hierfür wurde angenommen, dass der Wert der fehlenden Items dem mittleren Wert aller vorhandenen Items einer Skala entsprach, in der mindestens die Hälfte aller Items ausgefüllt worden war. Eine Skala, in der weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden war, wurde als fehlend behandelt. Diese Methode ist im Scoring-Handbuch vorgeschlagen. Ein Fragebogen wurde als eingegangen angesehen, wenn mindestens eine der 15 Skalen ausgefüllt worden war (nach Imputation).

Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. Die Erhebung der Symptomatik erfolgte in der Studie **CA184-029** jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu definierten Zeitpunkten (siehe dazu Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3).

## 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 onkologiespezifischen 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 [19]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [20] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [21] und Crizotinib [22] jeweils bei der Behandlung des NSCLC sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen [23, 24].

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte in der Studie **CA209-238** jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu definierten Zeitpunkten (siehe dazu Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3).

Fehlende Werte wurden ersetzt. Hierfür wurde angenommen, dass der Wert der fehlenden Items dem mittleren Wert aller vorhandenen Items einer Skala entsprach, in der mindestens die Hälfte aller Items ausgefüllt worden war. Eine Skala, in der weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden war, wurde als fehlend behandelt. Diese Methode ist im Score-Handbuch vorgeschlagen. Ein Fragebogen wurde als eingegangen angesehen, wenn mindestens eine der 15 Skalen ausgefüllt worden war (nach Imputation).

Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte in der Studie **CA184-029** jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu definierten Zeitpunkten (siehe dazu Abschnitt 4.3.2.1.3.1.3).

## 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/Validität*

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Die Darstellung der Ergebnisse bei UE erfolgt zu jeglichen UE (lediglich ergänzend), zu schweren UE (UE Grad 3-4), zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie zu Therapieabbruch wegen UE. 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.

Die Analyse im vorliegenden Dossier umfasst alle in der Studie erfassten UE mit einer Nachbeobachtungszeit von 100 Tagen, wobei die Analyse um solche Ereignisse bereinigt wurde, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Folgende *Preferred Terms* (PT) aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschliesslich Zysten und Polypen)“ wurden nach Sichtung aller in der Studie aufgetretenen UE ausgeschlossen und in der Analyse nicht berücksichtigt: MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION, METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM, METASTASES TO BONE. Die Analyse erfolgte auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigen.

Die Erfassung der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse (UE) in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (Studie **CA209-238**: MedDRA Version 20.0 und Studie **CA184-029**: MedDRA 19.0) vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE, Version 4) des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

## **Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik**

### ***Time-to-event-Endpunkte***

#### *Morbidität (RFS und DMFS)*

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.

#### *Verträglichkeit*

Bei den UE wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage (Jegliches UE, UE Grad 3-4, SUE und UE, die zum Abbruch der Studientherapie führen) nach Ende der Behandlung für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Analyse erfolgt analog zum RFS / DMFS 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***

#### *Krankheitsbedingte Symptome (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30))*

Für den EORTC QLQ-C30 liegt ein validiertes Responsekriterium im Sinne einer individuellen MID von 10 Einheiten vor. Als Analyse wurde die Zeit bis zur Verschlechterung um die MID durchgeführt, da sie eine Messinstrument-spezifische Bewertung der klinischen Relevanz ermöglicht. Die Zeit bis zur Verschlechterung wurde mit den oben beschriebenen Methoden für Time-to-event-Endpunkte analysiert.

### ***Ableitung des Zusatznutzens***

Der Zusatznutzen wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleiches in Abschnitt 4.2.5.6 der Studien **CA209-238** und **CA184-029** abgeleitet. Weitere Erläuterungen zu Sensitivitäts- und Zusatzanalysen finden sich in den Abschnitten 4.2.5.4 und 4.2.5.6 sowie zu Subgruppenanalysen im Abschnitt 4.2.5.5 und 4.3.2.1.3.2.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>5</sup> werden.

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

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

---

<sup>4</sup> DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

<sup>5</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>6</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Es konnten keine Metaanalysen auf Basis direkt vergleichender Studien durchgeführt werden. Die Darstellung der Methodik des für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen indirekten Vergleichs auf Basis zweier RCTs findet sich in Abschnitt 4.2.5.6.

#### 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 bewertungs- 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.*

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine direkt vergleichende Studie für die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patienten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden.

Die Sensitivitätsanalysen für die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden im Abschnitt 4.2.5.6 beschrieben.

#### **Zusatzanalysen für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS)**

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

In der Studie **CA184-029** wurde das Gesamtüberleben, definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache, als sekundärer Endpunkt erfasst. Die Ergebnisse werden als Zusatzanalyse zum RFS bei der Studie **CA184-029** 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.*

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine direkt vergleichende Studie für die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patienten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden.

Die Charakteristika und Ergebnisse der dem indirekten Vergleich zugrunde liegenden randomisierten kontrollierten Studien werden in Abschnitt 4.3.2.1 dargestellt. Die Subgruppenauswertungen für die Ergebnisse der Einzelstudien werden in Abschnitt 4.3.2.1.3.1.5 dargestellt.

Die Übersicht der im vorliegenden Dossier durchgeführten Subgruppenanalysen sind in Tabelle 4-9 dargestellt. Weitere Subgruppenanalysen sind in den jeweiligen CSRs abgebildet [7, 8].

Tabelle 4-9: Subgruppen, zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Subgruppenmerkmal	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Altersgruppe I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 65 Jahre</li> <li>▪ ≥ 65 Jahre</li> </ul>
Altersgruppe II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 65 Jahre</li> <li>▪ ≥ 65 - &lt; 75 Jahre</li> <li>▪ ≥ 75 Jahre</li> </ul>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ männlich</li> <li>▪ weiblich</li> </ul>
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC, Kategorie III	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium IIIB</li> <li>▪ Stadium IIIC</li> </ul>
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC, Kategorie IV (CRF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium IIIB</li> <li>▪ Stadium IIIC (1-3 LK+)</li> <li>▪ Stadium IIIC (≥4 LK+)</li> </ul>
Ulzeration	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit Ulzeration</li> <li>▪ ohne Ulzeration</li> </ul>
Lymphknotenbefall I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mikroskopisch</li> <li>▪ makroskopisch</li> </ul>
Lymphknotenbefall II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 positiver LK</li> <li>▪ 2-3 positive LK</li> <li>▪ ≥ 4 positive LK</li> </ul>
Lymphknotenbefall III	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit Ulzeration + mikroskopisch</li> <li>▪ mit Ulzeration + makroskopisch</li> <li>▪ ohne Ulzeration + mikroskopisch</li> <li>▪ ohne Ulzeration + makroskopisch</li> </ul>
BRAF-Mutationsstatus	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wildtyp</li> <li>▪ Mutante</li> </ul>
Region I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Westeuropa</li> <li>▪ Osteuropa</li> <li>▪ USA und Kanada</li> <li>▪ Rest der Welt</li> </ul>
Region II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Europa</li> <li>▪ Australien</li> <li>▪ Nordamerika</li> </ul>
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; LK = Lymphknoten	

Insgesamt reflektieren die jeweils durchgeführten Subgruppenanalysen (in der Studie a priori geplante sowie post hoc definierte) zum einen die prognostischen Faktoren im Anwendungsgebiet (Alter, Geschlecht, Stadium der Erkrankung, Ulzeration und Lymphknotenbefall) und zum anderen erlauben sie die Untersuchung von Ländereffekten und Effekten von Tumoreigenschaften (z. B. BRAF-Mutationsstatus). Die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen entsprechen den vom G-BA vorgegebenen Faktoren, die bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden sollen (Geschlecht, Alter, Krankheitsschwere bzw. –stadium sowie Zentrums- und Ländereffekte).

## **Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung quantitativer Merkmale**

### ***Alter***

Das Merkmal „Alter“ wird im vorliegenden Dossier anhand der Altersgruppe I (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), Altersgruppe II (< 65 vs. ≥ 65-<75 vs. ≥ 75 Jahre) und Altersgruppe III (< 75 vs. ≥ 75 Jahre) analysiert.

Der Trennpunkt bei der Altersgruppe I ist in beiden Studien a priori festgelegt und orientiert sich zudem an deutschen sozialrechtlichen Gegebenheiten [3]. Ferner zählen gemäß EMA Patienten ab 65 Jahren zur geriatrischen Population [25].

Bei der Altersgruppe II waren die Trennpunkte in der Studie CA209-238 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 [26]. Zudem fassen die Trennpunkte der Altersgruppe II die Trennpunkte der Altersgruppen I und III in eine Operationalisierung zusammen.

Der Trennpunkt bei der Altersgruppe III entspricht den Empfehlungen der EMA, auch Patienten über 75 Jahre zu analysieren [25]. Zudem orientiert sich dieser Trennpunkt an der ICH-Leitlinie zur Berücksichtigung von geriatrischen Patienten in klinischen Studien [26].

Das für die Verträglichkeitsendpunkte a priori definierte Subgruppenmerkmal Altersgruppe (< 65 vs. 65-< 75 vs. 75-< 85 vs. ≥ 85 vs. ≥ 75 vs. ≥ 65) der Studie CA209-238 enthält die Subgruppenmerkmale Altersgruppe I (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), II (< 65 vs. ≥ 65-< 75 vs. ≥ 75 Jahre) und III (< 75 vs. ≥ 75 Jahre).

### ***Stadium der Erkrankung***

Die Trennpunkte bei den Subgruppenmerkmalen Stadium der Erkrankung orientieren sich an den Kategorien gemäß *American Joint Committee on Cancer (AJCC)*.

### ***Lymphknotenbefall***

Die Trennpunkte der Subgruppenkategorie Lymphknotenbefall II (1 positiver Lymphknoten vs. 2-3 positive Lymphknoten vs.  $\geq 4$  positive Lymphknoten) entsprechen der Einteilung gemäß AJCC nach N-Klassifikation der regionären Lymphknoten (N1 [1 positiver Lymphknoten], N2 [2-3 positive Lymphknoten], N3 [ $\geq 4$  positive Lymphknoten]).

### ***Region***

Die Trennpunkte bei Region II sind a priori in der Studie **CA184-029** festgelegt.

### **Methodik der Subgruppenanalysen**

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

#### *Time-to-event-Analysen*

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 Kovariate verwendet. Zur Untersuchung von heterogenen Behandlungseffekten innerhalb von Subgruppen der Patienten wurde der Chi-Quadrat-Test 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 von  $< 0,05$  (Beleg für eine Effektmodifikation) [3] 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.

### **Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen**

Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [3] ist ein Interaktions-p-Wert von  $< 0,05$  als Beleg für eine Effektmodifikation zu sehen.

Bei der Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen auf Basis der Interaktions-p-Werte war jedoch eine Reihe von Limitationen [3] 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 entspricht einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %. Dies bedeutet, dass bei 5 % der pro Studie durchge-

fürten 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 sehr vorsichtig zu interpretieren, 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.

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

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

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

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*

---

<sup>7</sup> Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

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

- *Genauere 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.*

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine direkt vergleichende Studie für die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patienten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden.

Entsprechend der Verfahrensordnung des G-BA können in diesem Fall klinische Studien für die zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen werden, welche sich für einen indirekten Vergleich eignen. Vorrangig sind auch hier randomisierte, verblindete und kontrollierte Studien zugrunde zu legen [9].

Aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien zwischen Nivolumab und der durch den G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ im zugelassenen Anwendungsgebiet wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt. Diesem liegt, entsprechend der Ausführungen des G-BA im Rahmen des Beratungsgesprächs – die vorstehend beschriebene systematische Literatursuche zugrunde [6].

Als Ergebnis dieser Suche wurden zwei randomisierte kontrollierte Studien **CA209-238** (zum direkten Vergleich zwischen Nivolumab und Ipilimumab) sowie **CA184-029**, zum Vergleich Ipilimumab vs. „beobachtendes Abwarten“, von B-MS identifiziert.

Eine genaue Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

Da außer den beiden RCTs CA209-238 und CA184-029 keine weiteren für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien identifiziert wurden, beruht der hier dargestellte indirekte Vergleich auf dem einfachen Netzwerk über einen Brückenkomparator.

Abbildung 2 zeigt schematisch den indirekten Vergleich, welcher unter Verwendung des Brückenkomparators Ipilimumab mit den identifizierten RCTs durchgeführt wurde.

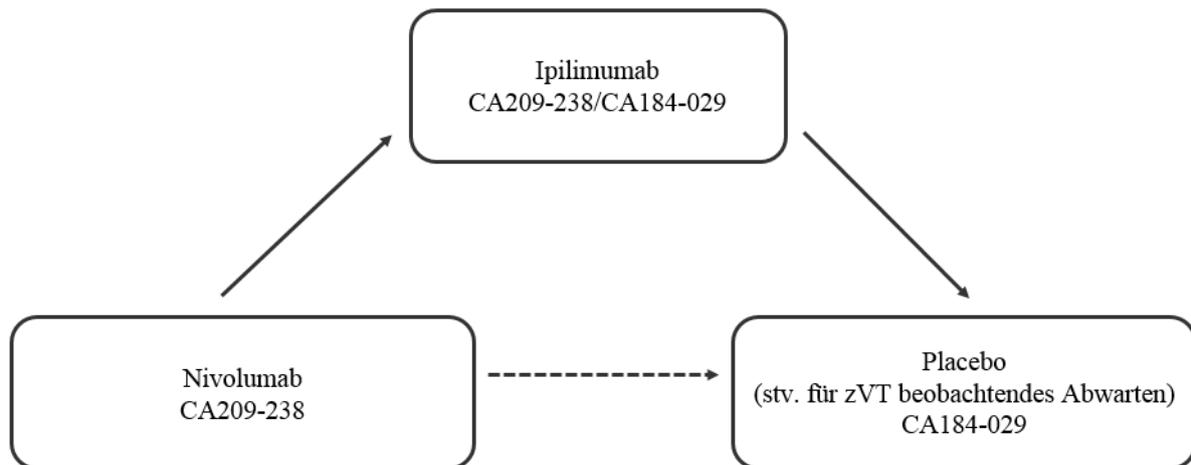


Abbildung 2: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach folgenden Methoden durchgeführt:

- Nach Bucher et al.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression

Da beide Studien durch B-MS gesponsert wurden stehen patientenindividuelle Daten zur Verfügung. Dies ermöglicht sowohl das Prüfen der Robustheit der Ergebnisse wie auch die Berücksichtigung möglicher Unterschiede in der Operationalisierung der Endpunkte.

In beiden hier berücksichtigten Studien wurde das rezidivfreie Überleben (RFS) als primärer Endpunkt definiert. Die Studien **CA209-238** und **CA184-029** haben jedoch eine unterschiedliche Operationalisierung des primären Endpunktes RFS bzgl. der Zensierung bei Folgetherapie.

So wurde ein Patient in der Studie **CA209-238** zum letzten erhobenen Zeitpunkt vor dem Start der Folgetherapie zensiert, während in der Studie **CA184-029** jeglicher Zeitpunkt des Wiederauftretens der Erkrankung oder Tod als Event berücksichtigt wurde, unabhängig davon, ob der Patient eine Folgetherapie erhalten hat.

Um einen möglichst robusten Vergleich zu erreichen, wurden zwei Analysen durchgeführt. Als primäre Analyse wurden die Zensierungsregeln bei Folgetherapie der Studie CA209-238 für beide Studien verwendet. Eine weitere Analyse verwendet die primäre Operationalisierung des rezidivfreien Überlebens (RFS) der Studien **CA209-238** und **CA184-029**.

Eine genauere Beschreibung der Operationalisierung der Endpunkt RFS und DMFS erfolgt in den Abschnitten 4.3.2.1.3.1.1 und 4.3.2.1.3.1.2.

Eine weitere Anpassung hinsichtlich der Operationalisierung wurde bei den UE vorgenommen. So wurden in der Studie **CA209-238** UE zum Zeitpunkt von 30 Tagen bzw. 100 Tagen nach Ende der Behandlung analysiert. In der Studie **CA184-029** hingegen wurden UE zum Zeitpunkt von 70 Tagen nach Ende der Behandlung analysiert. Die Methodik zum indirekten Vergleich berücksichtigt in der Auswertung für beide Studie UE, die ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung auftraten.

Eine genauere Beschreibung der Operationalisierung des Endpunkts UE erfolgt im Abschnitt 4.3.2.1.3.1.5.

### **Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.**

Die Grundlage für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. [27] sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Standardfehler:

$$\ln \theta_{bc} = \ln \theta_{ab} - \ln \theta_{ac} \quad (1)$$

$$SE(\ln \theta_{bc}) = \sqrt{(SE(\ln \theta_{ab}))^2 + (SE(\ln \theta_{ac}))^2} \quad (2)$$

Das 95 %-Konfidenzintervall (KI) für  $\ln \theta_{bc}$  ergibt sich dementsprechend durch

$$\ln \theta_{bc} \pm 1.96 \times SE(\ln \theta_{bc}) \quad (3)$$

Effektmaße  $\theta$  in den Formeln 1 bis 3 sind grundsätzlich geeignet für die Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und das Hazard Ratio (HR). Für diesen indirekten Vergleich werden ausschließlich die HR berechnet. Hierfür werden die Schätzungen der Behandlungseffekte aus jeder der in den Studien durchgeführten Analysen verwendet.

### **Adjustierter indirekter Vergleich durch eine nach Studie stratifizierte Cox-Regression**

Für die Regressionsfunktion werden folgende Effektmaße angesetzt:

$$f(x_1, \dots, x_p) = \exp(\beta_1 x_1 + \dots + \beta_p x_p) = \exp(\beta_0 x) \text{ mit } \beta = (\beta_1, \dots, \beta_p) \text{ und } x = (x_1, \dots, x_p).$$

Daraus ergibt sich folgende Hazardfunktionen:

$$h(t, x_1, \dots, x_p) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_0 x)$$

Hierbei wird die Baselinehazard  $h_0(t)$  und die Regressionskoeffizienten  $\beta = (\beta_1, \dots, \beta_p)$  aus den Daten geschätzt.

### **Sensitivitätsanalysen**

Zusätzlich werden Sensitivitätsanalysen zum Nachweis der Robustheit durchgeführt. So können mögliche Unterschiede in den Patientencharakteristika aus den Studienpopulationen sowie deren Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs diskutiert und die

Robustheit der Ergebnisse überprüft werden. Auch diese Methoden erhalten die Randomisierung der Einzelstudien.

Folgende Sensitivitätsanalysen werden durchgeführt:

- Beide Hauptanalysen eingeschränkt auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression mit potenziellen Effektmodifikatoren als Kovariablen

### **Analyse mit Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C**

Die zu untersuchenden RCTs weisen aufgrund ihrer Einschlußkriterien Abweichungen in den Krankheitsstadien der eingeschlossenen Patienten auf. Die Studie **CA209-238** umfasst die Stadien IIIB bis IV, beinhaltet somit keine Patienten der im Anwendungsgebiet erfassten Patienten im Stadium IIIA. In die Studie **CA184-029** wurden keine Patienten mit Fernmetastasen (Stadium IV) eingeschlossen (siehe Tabelle 4-10, Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29).

Tabelle 4-10: Vergleich erfasster Krankheitsstadien nach AJCC – zugelassenes Anwendungsgebiet Nivolumab und Studienpopulationen

Krankheitsstadien*	AWG Nivolumab	Studienpopulation <sup>+</sup> CA209-238			Studienpopulation <sup>+</sup> CA184-029		
		Nivolumab	Ipilimumab	Gesamt	Ipilimumab	Placebo <sup>(1)</sup>	Gesamt
		[n; (% des Studienarmes bzw. Gesamt)]			[n; (% des Studienarmes bzw. Gesamt)]		
IIIA	Enthalten	Nicht enthalten			98 (20,6)	88 (18,5)	186 (19,6)
IIIB	Enthalten	163 (36,0)	148 (32,7)	311 (34,3)	213 (44,8)	207 (43,5)	420 (44,2)
IIIC	Enthalten	204 (45,0)	218 (48,1)	422 (46,6)	164 (34,5)	181 (38,0)	345 (36,3)
IV	Enthalten	82 (18,1)	87 (19,2)	169 (18,7)	Nicht enthalten		

AWG: Anwendungsgebiet;  
 \*AJCC Version 7; + Fehlende Prozentwerte wegen nicht berichteter Werte  
<sup>(1)</sup> Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.

Die in beide Studien eingeschlossene Population mit Krankheitsstadium IIIB/C war jedoch > 80% der ITT-Population der beiden Studien. So hatten 18,7 % der Patienten in Studie **CA209-238** ein Krankheitsstadium IV und 19,6% der Patienten in Studie **CA184-029** ein Krankheitsstadium IIIA.

Um dennoch die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf Robustheit und den Einfluss des Krankheitsstadiums zu überprüfen, werden Sensitivitätsanalysen, eingeschränkt auf die Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C, durchgeführt. Da das Krankheitsstadium in beiden Studien ein Stratifizierungsfaktor war, bleibt die Randomisierung auch bei dieser Subpopulation erhalten.

### Multivariate Analyse zur Untersuchung potenzieller Effektmodifikatoren

Um möglichst alle potenziellen Effektmodifikatoren und deren Einfluss auf die Ergebnisse zu berücksichtigen, wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Hierbei wurde eine nach Studie stratifizierte multivariate Cox-Regression durchgeführt, die die Randomisierung der Einzelstudien erhält. Mögliche Effektmodifikatoren auf Basis von Unterschieden der Ein- und Ausschlusskriterien sowie der erhobenen Patientencharakteristika der Studien **CA209-238** und **CA184-029** wurden als Kovariablen berücksichtigt. Folgende Kovariablen wurden für die multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression berücksichtigt:

- Alter
- Stadium der Erkrankung
- ECOG PS
- Geschlecht

Eine genaue Beschreibung der Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 und Anhang 4-E. Die Patientencharakteristika finden sich in Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29.

Um mögliche Effektmodifikatoren zu identifizieren, wurden Subgruppenanalysen der Einzelstudien für jeden Endpunkt durchgeführt. Auf Basis der berechneten Interaktions-p-Werte wurden alle die Subgruppen mit einem Beleg auf Interaktion ( $\leq 0,05$ ) als potentielle Effektmodifikatoren für den jeweiligen Endpunkt berücksichtigt (siehe Tabelle 4-75). Die dadurch identifizierten Faktoren wurden als Kovariablen mit für den jeweiligen Endpunkt mit den 4 oben aufgelisteten Kovariablen in die multivariate Analyse aufgenommen. So ist es möglich, die Effektmodifikatoren für jeden Endpunkt adäquat zu berücksichtigen und mögliche verzerrende Effekte zu minimieren.

Tabelle 4-11: Vergleich der Subgruppen mit Beleg auf Effektmodifikation der Studien CA209-238 und CA184-029

Endpunkt/Symptom/Skala	CA209-238	CA184-029
RFS	kBE	kBE
DMFS	kBE	Lymphknotenbefall I
Übelkeit und Erbrechen	kBE	Region II
Schmerzen	kBE	Stadienaufteilung III Stadienaufteilung IV
Dyspnoe	Ulzeration	kBE
Schlaflosigkeit	Geschlecht	Altersgruppe I Altersgruppe II
Diarrhoe	kBE	Region II
Gesundheitlicher Status insgesamt	kBE	Geschlecht
Körperliche Funktion	Altersgruppe III	Altersgruppe I Altersgruppe II
Emotionale Funktion	kBE	Ulzeration Ulzeration nach Lymphknotenbefall
SUE	Stadienaufteilung III Stadienaufteilung IV	kBE
Therapieabbruch wegen UE	kBE	Lymphknotenbefall I
kBE = keine Belege auf Effektmodifikation		

Da die Variablen Alter, Krankheitsstadium, ECOG PS sowie Geschlecht auf Basis der Ein- und Ausschlusskriterien bereits in der nach Studie stratifizierte Cox-Regression eingeschlossen wurden, werden diese bei einem statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert nicht mehr berücksichtigt.

Bei Variablen, die derselben Gruppe angehören, wie z.B. Ulzeration und Ulzeration nach Lymphknotenbefall, werden die Variablen mit dem kleineren statistisch signifikanten Inter-

aktions-p-Wert berücksichtigt. Die jeweils berücksichtigten Variablen des Cox-Modells werden in den Fußnoten der jeweiligen Tabellen des Endpunktes dargestellt.

Die mit dem G-BA im Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2017-B-305) vom 22. März 2018 diskutierten Punkte konnten somit in der Methodik des adjustierten indirekten Vergleiches berücksichtigt und adäquat umgesetzt werden. [6]

Zur Berechnung des adjustierten indirekten Vergleichs wurde die Software R (Version 3.4.2) unter Verwendung des Pakets survival verwendet. Der entsprechende Programmcode ist in Modul 5 hinterlegt.

#### *Datenschnitte für den indirekten Vergleich*

Für die Analysen der Studie **CA209-238** wurde für die Endpunkte RFS und DMFS der Datenschnitt vom 14. Dezember 2017 verwendet, da dieser das längste Follow-Up und somit die größte Ergebnissicherheit für die Endpunkte RFS und DMFS aufweist. Die weiteren Endpunkte in der Studie **CA209-238** wurden im Rahmen dieses Datenschnittes nicht aktualisiert – aufgrund der maximal 1jährigen Behandlungsdauer waren keine Patienten mehr unter Therapie und die entsprechenden Endpunkte damit vollständig erhoben – so dass die Analysen für diese Endpunkte auf dem Datenschnitt vom 12. Juni 2017 basieren. Für alle Analysen der Studie **CA184-029** wurde der Datenschnitt vom 13. Mai 2016 heran gezogen.

Tabelle 4-12: Übersicht der Datenschnitte der beiden Studien CA209-238 und CA184-029

Studie	Endpunktkategorie				
	Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Rezidivfreies Überleben (RFS)	Fernmetastasenfreies Überlebens (DMFS)	Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30	Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE
CA209-238	12.06.2017 - Geplanter Mindestzeitraum für die Interimanalyse des RFS				
	14.12.2017 - RFS- und DMFS Auswertung auf Anforderung der Zulassungsbehörden				
CA184-029	17.12.2013 - Finale primäre RFS-Auswertung - Formale Interimanalyse für OS und DMFS; Daten gegenüber B-MS und EORTC nicht offen gelegt.				
	13.05.2016 - Finale Auswertung des OS und DMFS - Follow-Up Auswertung für RFS				
<b>Indirekter Vergleich</b>					
CA209-238	14.12.2017	14.12.2017	12.06.2017	12.06.2017	12.06.2017
CA184-029	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016

### 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 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-238 NCT02388906 CheckMate238	Ja	Ja	Laufend	Studienbeginn 16.03.2015 Datenschnitt für Interims RFS-Analyse 12.06.2017 Datenschnitt für finale RFS Analyse voraussichtlich 11/2018 Studienende voraussichtlich 11/2019	Arm A: Ipilimumab + Nivolumab-Placebo (Placebo verabreicht wie Nivolumab) Arm B: Nivolumab + Ipilimumab-Placebo (Placebo verabreicht wie Ipilimumab)
CA209-915 NCT03068455 CheckMate 915	nein*	Ja	Laufend	Studienbeginn 04/2017- laufend Studienende voraussichtlich 02/2023	Arm A: Nivolumab + Ipilimumab Arm B: Nivolumab
*Zulassungsstudie für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.*

Aufgelistet sind alle RCTs für das zu bewertende Arzneimittel mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers, die im Anwendungsgebiet von Nivolumab geplant, laufend oder durchgeführt worden sind. Stand: 30. Juni 2018.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
CA209-238 NCT02388906 CheckMate 238	Verletzt Einschlusskriterium E3 bei der Suche nach RCTs für einen direkten Vergleich: falsche zVT Die Studie wird für den indirekten Vergleich herangezogen.
CA209-915 NCT03068455 CheckMate 915	Verletzt Einschlusskriterium E3: falsche zVT

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte keine direkt vergleichende Studie für die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patienten gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden.

Die Darstellung der RCTs des pharmazeutischen Unternehmers für indirekte Vergleiche findet sich im Abschnitt 4.3.2.1.1.1.

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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

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

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

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken entsprechend Abschnitt 4.2.3 ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt eine Publikation, die im Volltext gesichtet wurde. Sie stellte sich nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Über die bibliografische Literaturrecherche konnte keine relevante Volltextpublikation zu einer direkt vergleichenden Studie im relevanten Anwendungsgebiet von Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden.

Die Ergebnisse der Suchen nach RCTs für indirekte Vergleiche sind im Abschnitt 4.3.2.1.1.2 dokumentiert.

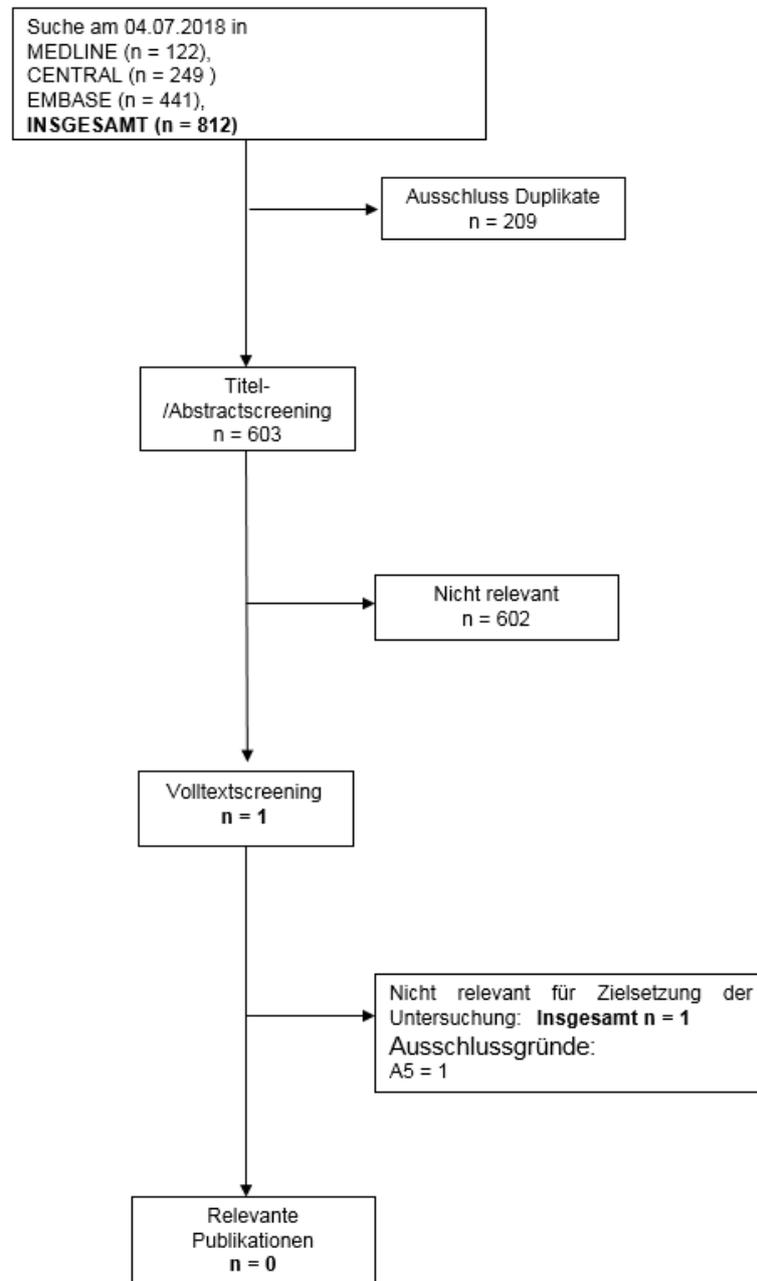


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

#### 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 4-13) 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 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Keine relevante Studie identifiziert.				
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 4-15 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 Suche nach Nivolumab in den Studienregistern am 11. Juli 2018 ergab insgesamt nach Ausschluss von Duplikaten 308 Treffer (siehe Anhang 4-B, Abschnitt 4-B1). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-5) konnte keine direkt vergleichende Studie im relevanten Anwendungsgebiet von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden (siehe dazu auch Anhang 4-D, Abschnitt 4-D1).

Die Ergebnisse der Suchen nach RCTs für indirekte Vergleiche sind im Abschnitt 4.3.2.1.1.3 dokumentiert.

**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 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine direkt vergleichende Studie für die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patienten gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden.

### **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.*

*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.*

Im Rahmen der systematischen Studiensuche entsprechend Abschnitt 4.2.3 konnte keine direkt vergleichende Studie für die Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei erwachsenen Patienten gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden.

Die Beschreibung des Studiendesigns und der Patientencharakteristika für die dem indirekten Vergleich zugrunde liegenden randomisierten kontrollierten Studien findet sich im Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

#### 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 Anhang 4-F.

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

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert.

Die Bewertung des Verzerrungspotentials der dem indirekten Vergleich zugrunde liegenden randomisierten kontrollierten Studien findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.2.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-19: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Die Operationalisierungen der Endpunkte der dem indirekten Vergleich zugrunde liegenden Studien findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.2.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Das Verzerrungspotential der dem indirekten Vergleich zugrunde liegenden Studien findet sich in Abschnitt 4.3.2.1.2.2.

*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 4-21: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Es wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Die Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten werden für die dem indirekten Vergleich zugrundeliegenden Studien in Abschnitt 4.3.2.1.3 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.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine direkt vergleichenden Studien identifiziert. Somit war eine Durchführung direkter Meta-Analysen nicht möglich. Die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext für die dem indirekten Vergleich zugrundeliegenden Studien in Abschnitt 4.3.2.1.3 und 4.3.2.1.2.1 dargestellt.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

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

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

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

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte keine direkt vergleichende Studie im relevanten Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden.

Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich (ITC) durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1). Die Ergebnisse auf Subgruppenebene werden demzufolge im Abschnitt 4.3.2.1.3.2 dargestellt

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

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

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

Im Rahmen der systematischen Literatursuche konnten keine direkt vergleichenden Studien zwischen Nivolumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden. Zum Nachweis des Zusatznutzens wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.1).

## 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

##### 4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-22: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA209-238 (NCT02388906) CheckMate238	Ja	Ja	Laufend	Studienbeginn 16.03.2015 Datenschnitt für Interims RFS-Analyse: 12.06.2017 Datenschnitt für finale RFS Analyse voraussichtlich 11/2018 Studienende voraussichtlich 11/2019	Arm A: Ipilimumab + Placebo (verabreicht wie Nivolumab) Arm B: Nivolumab + Placebo (verabreicht wie Ipilimumab)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
CA184-029 (NCT00636168)	Ja*	Ja	Laufend	Studienbeginn: 30.06.2008 Datenschnitt für finale RFS-Analyse: 17.12.2013 Datenschnitt Finale Auswertung OS und DMFS, Follow-up Auswertung für RFS: 13.05.2016 Studienende voraussichtlich: 31.12.2018	Arm A: Ipilimumab Arm B: Placebo
*Zulassungsstudie in den USA, nicht in Europa Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.*

Stand der Information: 11. Juli 2018.

#### **4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

##### Suche nach Nivolumab

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken entsprechend Abschnitt 4.2.3 ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 4 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. Zwei Publikationen stellten sich nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Es konnten über die bibliografische Literaturrecherche somit eine relevante Volltextpublikationen und ein relevanter Registereintrag (über CENTRAL identifiziert) zu einer RCT mit Nivolumab im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden. Dabei handelt es sich um eine Studie mit Ipilimumab als Komparator [28, 29].

Ipilimumab ist somit ein zwingender Brückenkomparator in einem möglichen indirekten Vergleich. Es wurde daraufhin eine Suche nach RCTs mit Ipilimumab und der von G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ durchgeführt.

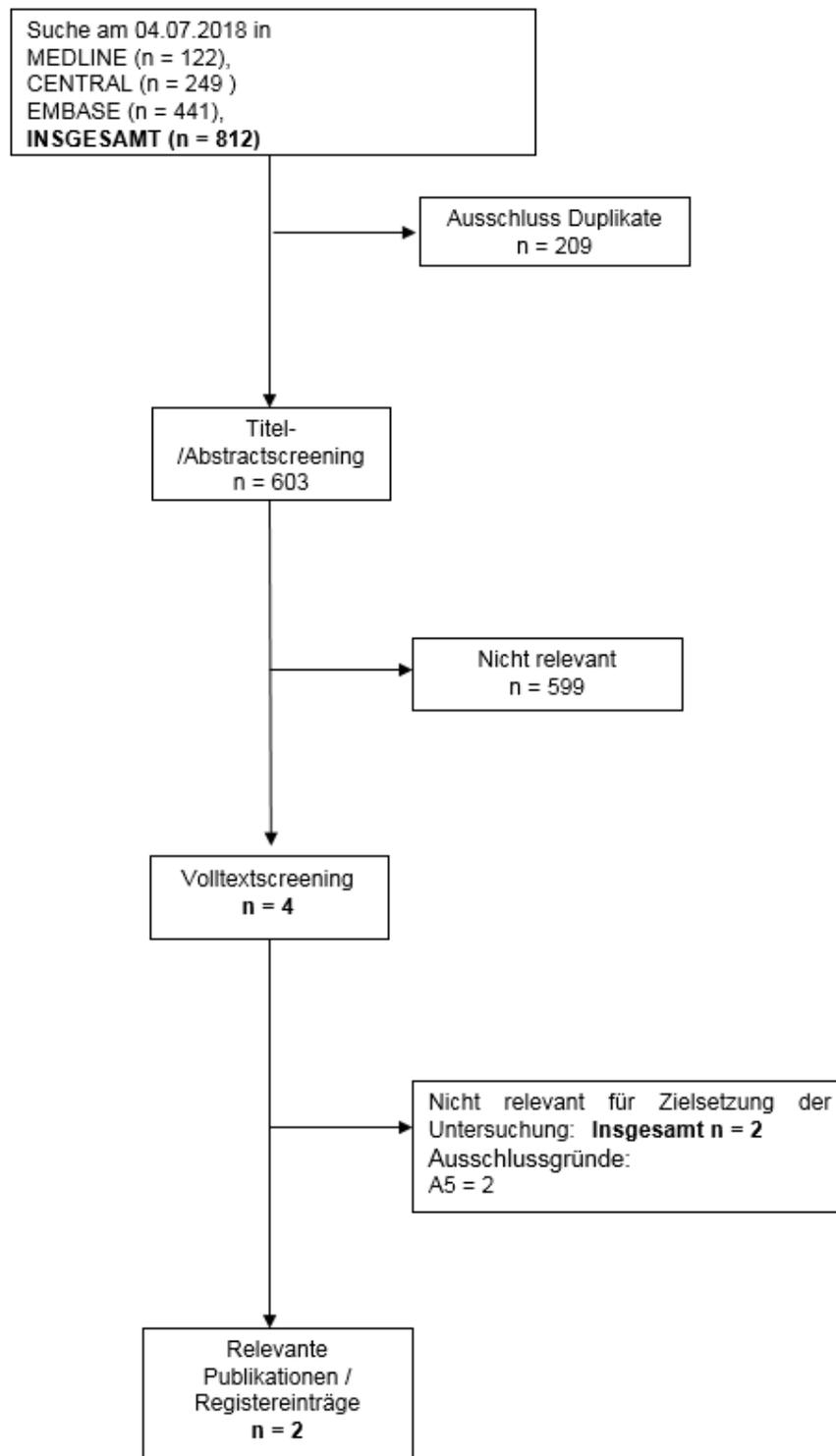


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab

### Suche nach Ipilimumab

Die systematische Suche in bibliografischen Datenbanken entsprechend Abschnitt 4.2.3 ergab nach Ausschluss von Duplikaten sowie der Selektion entsprechend der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Ebene von Titel und Abstract insgesamt 6 Publikationen, die im Volltext gesichtet wurden. 3 davon stellten sich nach dem Volltextscreening als nicht relevant entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien heraus. Es konnten über die bibliografische Literaturrecherche somit 3 relevante Volltextpublikationen zu einer RCT mit Ipilimumab im relevanten Anwendungsgebiet gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden [30-32].

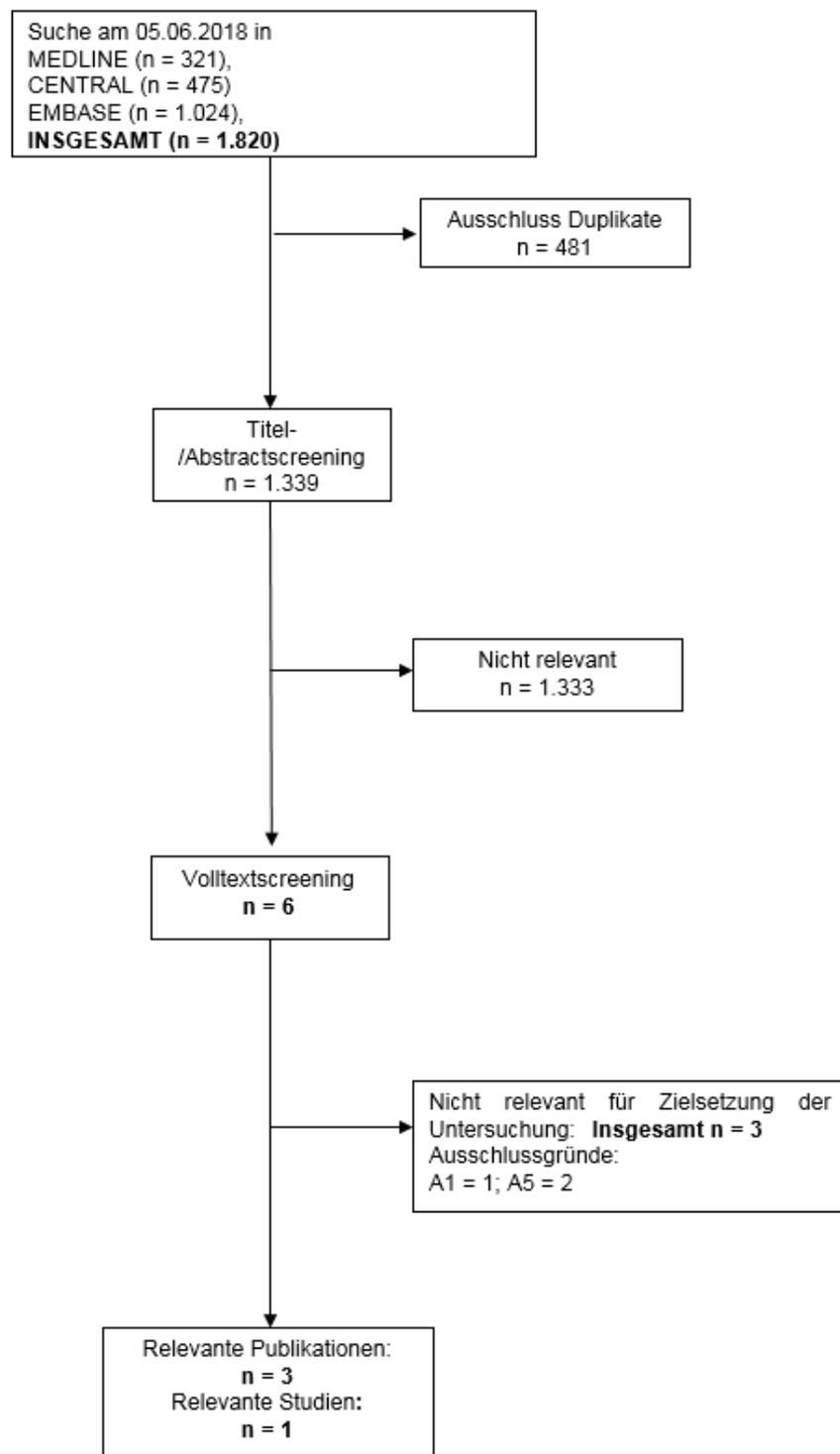


Abbildung 5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche - Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator

#### 4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Tabelle 4-23: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA209-238 CheckMate238 (NCT02388906)	Clinicaltrials.gov Registereintrag NCT02388906 [33] ICTRP WHO Register 2014-002351-26 [34] EU Clinical Trials Register [35]	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Suche nach Nivolumab in den Studienregistern am 11. Juli 2018 ergab insgesamt nach Ausschluss von Duplikaten 308 Treffer (siehe Anhang 4-B, Abschnitt 4-B2). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-6) konnte eine RCT im relevanten Anwendungsgebiet von Nivolumab identifiziert werden, dabei handelt es sich um eine RCT mit Ipilimumab als Komparator (**Studie CA209-238**), [33-35], Anhang 4-D, Abschnitt 4-D2).

Ipilimumab ist somit ein zwingender Brückenkomparator in einem möglichen indirekten Vergleich. Es wurde daraufhin eine Suche nach RCTs mit Ipilimumab und der von G-BA festgelegten zVT „beobachtenden Abwarten“ durchgeführt.

Tabelle 4-24: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend)
CA184-029 (NCT00636168)	Clinicaltrials.gov Registereintrag NCT00636168 [36] ICTRP WHO Register [37] EU Clinical Trials Register 2007-001974- 10 [38] PharmNet.Bund [39]	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 4-15 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 Suche in den Studienregistern nach Ipilimumab am 04. Juni 2018 und 11. Juni 2018 ergab nach Ausschluss von Duplikaten 537 Treffer (siehe Anhang 4-B, Abschnitt 4-B2). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien Tabelle 4-7 konnte lediglich eine RCT gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden, dabei handelt es sich um die Studie **CA184-029** (siehe dazu auch Anhang 4-D, Abschnitt 4-D2). [36-39]

**4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche**

Tabelle 4-25: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>Aktivkontrolliert mit Brückenkomparator</b>						
CA209-238; CheckMate238 (NCT02388906)	Ja	Ja	Nein	Ja [8, 40-42]	Ja [33-35]	Ja [28, 29]
<b>placebokontrolliert</b>						
CA184-029 (NCT00636168)	Ja*	Ja	Nein	Ja [7, 43-45]	Ja [36-39]	Ja [30-32]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>*Zulassungsstudie in den USA, nicht in Europa</p>						

#### **4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

##### **4.3.2.1.2.1 Studiendesign und 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 4-26: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA209-238	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, international, Phase III	Jugendliche und Erwachsene Patienten (≥ 15 Jahre) <sup>1</sup> mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/C und IV	Nivolumab 3 mg/kg KG (N = 453) Ipilimumab 10 mg/kg KG (N = 453)	<u>Behandlungsdauer</u> Nivolumab Median 24 Dosen (1 – 26) Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 7) <u>Beobachtungsdauer (Behandlungsdauer plus Follow-up)</u> Medianes <i>Follow-up</i> in den 2 Armen (18-Monats-Interims-RFS-Auswertung): 19,5 Monate <u>UE</u> <i>Follow-up</i> 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation  <u>Datenschnitte:</u> 12.06.2017 – Geplante Auswertung zum 18-Monats- -RFS  14.12.2017 - Auswertung zum RFS/DMFS (Anforderung der Zulassungsbehörden)	130 Studienzentren in 25 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich)  Seit 16.03.2015 - Interimsanalyse 18-Monats-RFS	<u>Primärer EP:</u> Rezidivfreies Überleben (RFS) <u>Sekundäre EP:</u> Gesamtüberleben (OS); Sicherheit und Verträglichkeit; PD-L1 als prädiktiver Biomarker für RFS; Lebensqualität (HRQoL) gemäß EORTC QLQ-C30. <u>Explorative EP:</u> Weitere Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit (UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, UE, die zu einer Dosisanpassung führten, ausgewählte UE, imUE, andere Ereignisse von besonderem Interesse); Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS; nur Stadium III); Beurteilung Zusammenhang zwischen BRAF-

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						Mutationsstatus und klinischer Wirksamkeit (RFS, OS, DMFS); Immunogenes Potenzial von Nivolumab und Ipilimumab; Lebensqualität (HRQoL) gemäß EuroQol EQ-5D sowie WPAI:GH
CA184-029	RCT, doppelblind, parallel, multizentrisch, international, Phase III	Erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem Hochrisiko-Melanom im Stadium III	Ipilimumab 10 mg/kg KG (N = 475) Placebo (N = 476)	<u>Behandlungsdauer</u> Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 16) Placebo Median 8 Dosen (1 – 16) <u>Beobachtungsdauer (Behandlungsdauer plus Follow-up)</u> Medianes <i>Follow-up</i> in den 2 Gruppen (Finale RFS-Auswertung): 2,7 Jahre Medianes <i>Follow-up</i> (Finale OS-/DMFS-Auswertung): Ipilimumab Median 5,3 Jahre Placebo Median 5,4 Jahre <u>UE</u> <i>Follow-up</i> 70 Tage nach Beendigung der Studienmedikation	92 Studienzentren in 19 Ländern: Australien (7), Europa (Belgien (2), Dänemark (3), Deutschland (10), Finnland (2), Frankreich (8), Italien (6), Niederlande (5), Norwegen (1), Österreich (2), Polen (1), Russland (13), Schweden (1), Schweiz (1), Spanien (2), Tschechische Republik (2), Nordamerika (Kanada (3), USA (18)) und Vereinigtes Königreich (5)  Seit 06/2008 - Finale RFS-Analyse	<u>Primärer EP:</u> Rezidivfreies Überleben (RFS) (gemäß IRC) <u>Sekundäre EP:</u> Gesamtüberleben (OS) Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS) (gemäß IRC) Sicherheit- und Verträglichkeit Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 Qualitätsadjustiertes Überleben ( <i>quality-adjusted survival</i> , QAS) gemäß qualitätsadjustierter Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (Q-TwiST)

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				<u>Datenschnitte:</u> 17.12.2013 - Finale Auswertung zum RFS  13.05.2016 - Finale Auswertung zum OS-/DMFS	Finale DMFS und OS-Analyse	
<p><sup>1</sup>: Keiner der eingeschlossenen Patienten war unter 18 Jahren</p> <p>Quellen: [7, 8, 28, 31]</p> <p>DMSF = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant metastasis-free survival); 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; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; OS = Gesamtüberleben (overall survival); PD-L1 = Programmed Death Ligand-1; QAS = Qualitätsadjustiertes Überleben (quality adjusted survival); Q-TwiST = Quality-adjusted time without symptoms and toxicity; RCT = randomisierte kontrollierte Studie (randomized controlled trial); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se)</p> <p>Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.</p>						

Tabelle 4-27: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Gruppe 1	Gruppe 2	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.</i>
CA209-238	<u>Ipilimumab (Arm A):</u> Ipilimumab 10 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase); ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase) sowie Nivolumab-Placebo alle 2 Wochen	<u>Nivolumab (Arm B)</u> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen sowie Ipilimumab Placebo alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase); ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase)	Eine Vorbehandlung mit Melanomtherapien, insbesondere mit Anti-PD-1, Anti-PD-L1, Anti-PD-L2, Anti-CD137 oder Anti-CTLA-4-Antikörpern war nicht zulässig. Eine vorherige adjuvante Interferontherapie war zulässig, wenn sie $\geq 6$ Monate vor Randomisierung abgeschlossen war. Vorherige chirurgische Eingriffe zur Entfernung von Melanom Läsionen oder adjuvante Radiotherapien waren zulässig.
CA184-029	<u>Ipilimumab (Arm A):</u> Ipilimumab 10 mg/kg KG i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase); ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase)	<u>Placebo (Arm B):</u> Placebo i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase); ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase)	Eine Vorbehandlung oder begleitende Melanomtherapie war nicht zulässig, mit Ausnahme chirurgischer Eingriffe zur Entfernung von Läsionen des primären Melanoms. Eine Radiotherapie des Bereichs der Lymphknotendissektion war nicht zulässig.
CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; i.v. = intravenös; Ipi = Ipilimumab; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KOF = Körperoberfläche; mg = Milligramm; Nivo = Nivolumab; PD-1 = Programmed cell death protein 1; PD-L1/PD-L2 = Programmed Death Ligand-1 / 2; vs. = versus Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.			

Tabelle 4-28: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – RCT CA209-238 für indirekte Vergleiche

Populationscharakteristika	CA209-238 <sup>(1)</sup>		
	Nivolumab N = 453	Ipilimumab N = 453	Gesamt N = 906
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert	54,4	53,6	54,0
Median	56,0	54,0	55,0
Min; Max	19; 83	18; 86	18; 86
Standardabweichung	13,34	13,50	13,42
<b>Altersgruppe (n [%])</b>			
<b>Altersgruppe I</b>			
< 65 Jahre	333 (73,5)	339 (74,8)	672 (74,2)
≥ 65 Jahre	120 (26,5)	114 (25,2)	234 (25,8)
<b>Altersgruppe II</b>			
< 65 Jahre	333 (73,5)	339 (74,8)	672 (74,2)
≥ 65 – < 75 Jahre	103 (22,7)	101 (22,3)	204 (22,5)
≥ 75 Jahre	17 (3,8)	13 (2,9)	30 (3,3)
<b>Altersgruppe III</b>			
< 75 Jahre	436 (96,2)	440 (97,1)	876 (96,7)
≥ 75 Jahre	17 (3,8)	13 (2,9)	30 (3,3)
<b>Geschlecht (n [%])</b>			
männlich	258 (57,0)	269 (59,4)	527 (58,2)
weiblich	195 (43,0)	184 (40,6)	379 (41,8)
<b>Ethnie (n [%])</b>			
weiß	425 (93,8)	434 (95,8)	859 (94,8)
schwarz/afroamerikanisch	0	0	0
asiatisch	25 (5,5)	18 (4,0)	43 (4,7)
amerik. Indianer/Alaska	0	0	0
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	1 (0,2)	0	1 (0,1)
andere	2 (0,4)	1 (0,2)	3 (0,3)
nicht berichtet	0	0	0
<b>Region (n [%])</b>			
Westeuropa	227 (50,1)	226 (49,9)	453 (50,0)
Osteuropa	40 (8,8)	30 (6,6)	70 (7,7)
USA + Kanada	126 (27,8)	131 (28,9)	257 (28,4)
Rest der Welt	60 (13,2)	66 (14,6)	126 (13,9)
<b>BRAF Status (n [%])</b>			
BRAF-Mutation-positiv	187 (41,3)	194 (42,8)	381 (42,1)
BRAF-Mutation-negativ (Wildtyp)	197 (43,5)	214 (47,2)	411 (45,4)
nicht berichtet	69 (15,2)	45 (9,9)	114 (12,6)

<b>Zeit seit Tumorresektion bis zur Randomisierung in Wochen (n [%])</b>			
Mittelwert	8,8	9,1	9,0
Median	9,0	9,7	9,3
Min; Max	0; 15	0; 35	0; 35
Standardabweichung	2,63	3,20	2,93
< 3	5 (1,1)	17 (3,8)	22 (2,4)
3 - < 6	60 (13,2)	49 (10,8)	109 (12,0)
6 - < 9	156 (34,4)	126 (27,8)	282 (31,1)
9 - < 12	180 (39,7)	180 (39,7)	360 (39,7)
12 - < 15	50 (11,0)	76 (16,8)	126 (13,9)
15 - < 18	2 (0,4)	3 (0,7)	5 (0,6)
18 - < 21	0	1 (0,2)	1 (0,1)
≥ 21	0	1 (0,2)	1 (0,1)
<b>ECOG Performance Status (n [%])</b>			
0	413 (91,2)	405 (89,4)	818 (90,3)
1	40 (8,8)	48 (10,6)	88 (9,7)
2	N.A.	N.A.	N.A.
<b>Stadium der Erkrankung gemäß AJCC zu Studienbeginn (n [%])</b>			
IIIB	163 (36,0)	148 (32,7)	311 (34,3)
IIIC	204 (45,0)	218 (48,1)	422 (46,6)
IV	82 (18,1)	87 (19,2)	169 (18,7)
anderes	2 (0,4)	0	2 (0,2)
nicht berichtet	2 (0,4)	0	2 (0,2)
<b>Metastasierung zu Studienbeginn gemäß CRF (Stadium IV) (n [%])</b>			
M1a	50 (11,0)	51 (11,3)	101 (11,1)
M1b	12 (2,6)	15 (3,3)	27 (3,0)
M1c mit Hirnmetastasen	6 (1,3)	6 (1,3)	12 (1,3)
M1c ohne Hirnmetastasen	14 (3,1)	15 (3,3)	29 (3,2)
<b>PD-L1 Status 1 zu Studienbeginn gemäß CRF (n [%])</b>			
positiv (≥ 1 % der Tumorzellmembranfärbung)	287 (63,4)	307 (67,8)	594 (65,6)
negativ (< 1 % der Tumorzellmembranfärbung)	140 (30,9)	133 (29,4)	273 (30,1)
nicht auswertbar	25 (5,5)	13 (2,9)	38 (4,2)
nicht quantifizierbar/nicht berichtet	1 (0,2)	0	1 (0,1)
<b>Serumspiegel der LDH 1 zu Studienbeginn (n [%])</b>			
≤ ULN	413 (91,2)	411 (90,7)	824 (90,9)
> ULN	32 (7,1)	37 (8,2)	69 (7,6)
nicht berichtet	8 (1,8)	5 (1,1)	13 (1,4)
<b>Vorherige systemische Therapie (n [%])</b>			

ja	13 (2,9)	17 (3,8)	30 (3,3)
nein	440 (97,1)	436 (96,2)	876 (96,7)
<b>Vorherige Radiotherapie (n [%])</b>			
ja	11 (2,4)	11 (2,4)	22 (2,4)
nein	442 (97,6)	442 (97,6)	884 (97,6)
<b>Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) (n [%])</b>			
ja	453 (100,0)	453 (100,0)	906 (100,0)
nein	0	0	0
(1) Datenschnitt vom 12.06.2017. AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; BRAF-mutiert = BRAF-V600-Mutation-positiv; CRF = Case Report Form; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EU = Europäische Union; Ipi = Ipilimumab; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; Min = Minimum; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erhoben/verfügbar; Nivo = Nivolumab; PD-L1 = Programmed death-ligand 1; ULN = oberer Normalwert (upper limit of normal); 2 x ULN = Doppelte des oberen Normalwertes; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs. = versus			

Tabelle 4-29: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen – RCT CA184-029 für indirekte Vergleiche

Populationscharakteristika	CA184-029 <sup>(1)</sup>		
	Ipilimumab N = 475	Placebo N = 476	Gesamt N = 951
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert	50,7	51,5	51,1
Median	51,0	52,0	51,0
Min; Max	20; 84	18; 78	18; 84
Standardabweichung	12,90	12,82	12,86
<b>Altersgruppe (n [%])</b>			
<b>Altersgruppe I</b>			
< 65 Jahre	395 (83,2)	389 (81,7)	784 (82,4)
≥ 65 Jahre	80 (16,8)	87 (18,3)	167 (17,6)
<b>Altersgruppe II</b>			
< 65 Jahre	395 (83,2)	389 (81,7)	784 (82,4)
≥ 65 – < 75 Jahre	69 (14,5)	77 (16,2)	146 (15,4)
≥ 75 Jahre	11 (2,3)	10 (2,1)	21 (2,2)
<b>Altersgruppe III</b>			
< 75 Jahre	464 (97,7)	466 (97,9)	930 (97,8)
≥ 75 Jahre	11 (2,3)	10 (2,1)	21 (2,2)
<b>Geschlecht (n [%])</b>			
männlich	296 (62,3)	293 (61,6)	589 (61,9)
weiblich	179 (37,7)	183 (38,4)	362 (38,1)
<b>Ethnie (n [%])</b>			
weiß	470 (98,9)	476 (100,0)	946 (99,5)
schwarz/afroamerikanisch	N.A.	N.A.	N.A.
asiatisch	1 (0,2)	0	1 (0,1)
amerik. Indianer/Alaska	N.A.	N.A.	N.A.
Hawaiianer/Pazifikinsulaner	1 (0,2)	0	1 (0,1)
andere	N.A.	N.A.	N.A.
nicht berichtet	3 (0,6)	0	3 (0,3)
<b>Region (n [%])<sup>(2)</sup></b>			
Westeuropa	295 (62,1)	297 (62,4)	592 (62,3)
Osteuropa	42 (8,8)	43 (9,0)	85 (8,9)
USA + Kanada	119 (25,1)	118 (24,8)	237 (24,9)
Rest der Welt	19 (4,0)	18 (3,8)	37 (3,9)

Populationscharakteristika	CA184-029 <sup>(1)</sup>		
	<b>Ipilimumab</b> N = 475	<b>Placebo</b> N = 476	<b>Gesamt</b> N = 951
<b>BRAF Status (n [%])</b>			
BRAF-Mutation-positiv	35 (7,4)	25 (5,3)	60 (6,3)
BRAF-Mutation-negativ (Wildtyp)	20 (4,2)	39 (8,2)	59 (6,2)
nicht bekannt	1 (0,2)	0	1 (0,1)
Test nicht durchgeführt	76 (16,0)	76 (16,0)	152 (16,0)
nicht berichtet	343 (72,2)	336 (70,6)	679 (71,4)
<b>Zeit seit Tumorresektion bis zur Randomisierung in Wochen (n [%])</b>			
Mittelwert	9,3	9,2	9,3
Median	9,6	9,6	9,6
Min; Max	3,4; 16,3	2,9; 17,6	2,9; 17,6
Standardabweichung	2,20	2,27	2,23
<b>ECOG Performance Status (n [%])</b>			
0	445 (93,7)	448 (94,1)	893 (93,9)
1	29 (6,1)	28 (5,9)	57 (6,0)
2	1 (0,2)	0	1 (0,1)
<b>Stadium der Erkrankung gemäß AJCC zu Studienbeginn (n [%])</b>			
IIIa	98 (20,6)	88 (18,5)	186 (19,6)
IIIB	213 (44,8)	207 (43,5)	420 (44,2)
IIIC mit 1 – 3 Lymphknoten	69 (14,5)	83 (17,4)	152 (16,0)
IIIC mit ≥ 4 Lymphknoten	95 (20,0)	98 (20,6)	193 (20,3)
(1) Datenschnitt vom 26. Juli 2013.			
(2) Zusätzliche Analyse zur Studie <b>CA184-029</b> [46]			
AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; Ipi = Ipilimumab; Max. = Maximum; Min. = Minimum; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erhoben/verfügbar			
Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.			

*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.*

### **Studienziele**

Primäres Ziel der Studie **CA209-238** war der Vergleich des rezidivfreien Überlebens (*Recurrence-free Survival*, RFS) bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB / C oder IV mit hohem Rezidivrisiko unter einer Therapie mit 3 mg/kg Nivolumab vs. 10 mg/kg Ipilimumab. Die Hypothese war, dass die Behandlung mit 3 mg/kg Nivolumab der Behandlung mit 10 mg/kg Ipilimumab hinsichtlich des primären Endpunkts RFS überlegen ist.

Primäres Ziel der Studie **CA184-029** war der Vergleich des rezidivfreien Überlebens (*Recurrence-free Survival*, RFS) bei Patienten mit vollständig reseziertem Hochrisiko-Melanom im Stadium III unter einer Ipilimumab-Monotherapie vs. Placebo. Die Hypothese lautete, dass die adjuvante Therapie mit 10 mg/kg Körpergewicht (KG) Ipilimumab der Behandlung mit Placebo hinsichtlich des primären Endpunkts RFS überlegen ist.

### **Studiendesign**

Die Studie **CA209-238** wurde als randomisierte, doppelblinde, multizentrische und internationale Studie der Phase III durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die 2 Studienarme Ipilimumab + Nivolumab-Placebo oder Nivolumab + Ipilimumab-Placebo randomisiert. In der Studie **CA184-029**, ebenfalls eine randomisierte, doppelblinde, multizentrische und internationale Phase III - Studie, wurden die Patienten im Verhältnis 1:1 den 2 Studienarmen Ipilimumab bzw. Placebo zugewiesen.

Die Randomisierung erfolgte für beide Studien über ein Interactive Voice Response System (IVRS), bei der Studie **CA209-238** stratifiziert nach PD-L1 Status (positiv  $\geq 5\%$  vs. negativ  $< 5\%$  / nicht quantifizierbar) und AJCC-Stadieneinteilung/Metastasierungsstadium zu Studienbeginn (Stadium IIIB/C vs. Stadium IV M1a-M1b vs. Stadium IV M1c). Die Stratifizierungsfaktoren in der Studie **CA184-029** waren das Stadium der Erkrankung AJCC (Stadium IIIa [Metastasen  $> 1$  mm Tumordicke], Stadium IIIB, Stadium IIIC 1–3 Lymphknoten, Stadium IIIC  $\geq 4$  Lymphknoten) und die Region (Nordamerika, Europa, und Australien).

Sowohl in der Studie **CA209-238** als auch in der Studie **CA184-029** waren Patienten, Prüfärzte und Studienpersonal verblindet. Dies beinhaltet auch die Prüfärzte, welche die Endpunkte beurteilten. Das zentrale Protokollteam des Sponsors war und blieb bis zur finalen Analyse verblindet. Nivolumab-Placebo und Ipilimumab-Placebo wurden zudem in derselben Art und Weise angewendet wie Nivolumab und Ipilimumab (**CA209-238**) bzw. Placebo wurde in derselben Art und Weise angewendet wie Ipilimumab (**CA184-029**).

Beide Studien wurden sowohl multizentrisch als auch international durchgeführt. An der Studie **CA209-238** waren 130 Studienzentren in 25 Ländern (Argentinien, Australien, Belgien, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich) beteiligt. Bei der Studie **CA184-029** waren es 92 Studienzentren in 19 Ländern (Australien (7), Europa (Belgien (2), Dänemark (3), Deutschland (10), Finnland (2), Frankreich (8), Italien (6), Niederlande (5), Norwegen (1), Österreich (2), Polen (1), Russland (13), Schweden (1), Schweiz (1), Spanien (2), Tschechische Republik (2), Nordamerika (Kanada (3), USA (18) und Vereinigtes Königreich (5)) beteiligt.

### ***Patientenpopulation***

Die Patientenpopulation in der Studie **CA209-238** umfasste Patienten  $\geq 15$  Jahre mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/C oder IV gemäß AJCC-Staging System. Die Patienten mussten nach dem chirurgischen Eingriff frei von der Erkrankung sein. Die vollständige Resektion musste innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden haben und im pathologischen Bericht dokumentiert sein. Das Freisein von der Erkrankung zu Studienbeginn musste durch eine vollständige körperliche Untersuchung sowie durch eine Untersuchung mittels bildgebender Verfahren (CT oder MRT) bestätigt worden sein. Des Weiteren durften Patienten nur dann eingeschlossen werden, wenn sie bisher keine Anti-Krebstherapie zur Behandlung des Melanoms erhalten hatten (z. B. systemische oder lokale Therapie, Strahlentherapie, Radiopharmazeutika), mit Ausnahme der Operation des Melanoms und / oder post-operative Strahlentherapie des Gehirns bei Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS). Eine vorherige adjuvante Interferontherapie war zulässig, wenn sie bis  $\geq 6$  Monate vor der Randomisierung abgeschlossen worden war.

Die Patientenpopulation in der Studie **CA184-029** umfasste erwachsene Patienten mit vollständig reseziertem Hochrisiko-Melanom im Stadium III, d. h. es musste ein histologisch bestätigtes Stadium IIIA mit Metastasen  $> 1$  mm Tumordicke, Stadium IIIB, oder Stadium IIIC ohne *In-transit*-Metastasen, vorliegen. Die adäquate Resektion der Lymphknoten musste innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung und gemäß den Kriterien für adäquate chirurgische Eingriffe bezüglich vollständiger Lymphknotenentfernung (*Complete Lymph Node Dissection*, CLND) durchgeführt und im operations- und pathologischen Bericht dokumentiert sein. Patienten mussten zu Studienbeginn erkrankungsfrei sein. Dies musste durch CT oder MRT nachgewiesen werden. Des Weiteren durften Patienten nur dann eingeschlossen werden, wenn sie nach der Resektion keine Radiotherapie erhalten hatten. Eine vorherige Therapie des Melanoms war mit Ausnahme chirurgischer Eingriffe zur Entfernung von Läsionen des primären Melanoms nicht zulässig.

Die wesentlichen Kriterien für den Ein- bzw. Ausschluss von Patienten in die beiden Studien sind in nachfolgender Tabelle gegenübergestellt. Eine vollständige Aufstellung der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Anhang 4-E.

Tabelle 4-30: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Studien CA209-238 und CA184-029

	CA209-238	CA 184-029
<b>Wesentliche Einschlusskriterien</b>		
Demographie	Männer und Frauen $\geq 15$ Jahre (Männer und Frauen $\geq 18$ Jahre, wenn der Einschluss von Patienten $< 18$ Jahre durch regionale Bestimmungen und/oder institutionelle Richtlinien nicht zulässig war).	Männer und Frauen $\geq 18$ Jahre.
Anwendungsgebiet „Vollständig reseziertes Melanom“	Histologisch bestätigtes vollständig reseziertes Melanom Stadium IIIB/C oder Stadium IV gemäß AJCC.	Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium III (AJCC R0), Metastasierung der Lymphknoten histologisch bestätigt im Stadium IIIa mit Metastasen $> 1$ mm Tumordicke, jedes Stadium IIIB, oder IIIC ohne <i>In-transit</i> -Metastasen.
Resektion	Vollständige Resektion der Erkrankung im Stadium IV mit Resektion des Tumorgewebes mit negativen Resektionsrändern, dokumentiert im pathologischen Bericht. Die vollständige Resektion muss innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden haben. Patienten mussten nach einem chirurgischen Eingriff erkrankungsfrei sein; reseziertes Tumorgewebe musste negative Resektionsränder aufweisen.	Vollständige und adäquate Resektion der Erkrankung im Stadium III innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung. Adäquate Resektion der Lymphknoten im Stadium III gemäß den Kriterien für adäquate chirurgische Eingriffe bzgl. vollständiger Lymphknotenentfernung, dokumentiert im chirurgischen und pathologischen Bericht. Vollständige Entfernung der regionalen Lymphknoten innerhalb von 12 Wochen (84 Tage) vor der Randomisierung.
Erkrankungsfreiheit	Das Freisein der Erkrankung des Patienten musste dokumentiert und durch eine vollständige körperliche Untersuchung und bildgebende Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung bestätigt worden sein. Bildgebende Untersuchungen mussten CT des Hals-, Brust-, Bauch-, Becken-Bereiches beinhalten als auch alle weiteren Bereiche innerhalb derer eine Resektion im Setting der Erkrankung im Stadium IIIB/C od. IV stattgefunden hatte und MRT- / CT-Aufnahmen des Gehirns.	Krankheitsfreier Status (kein lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasierung) und kein klinischer Hinweis auf Hirnmetastasen. Der Krankheitsstatus für die postoperative Beurteilung zu Studienbeginn wurde durch CT des vollständigen Brust-, Bauch- und Becken-Bereichs und / oder MRT mit Hals-CT und/oder MRT (Kopf- und Hals-Bereich) und eine vollständige klinische Untersuchung nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und vor Randomisierung beurteilt.
Gesamtzustand	ECOG Performance Status Score sollte bei 0 oder 1 liegen.	ECOG Performance Status 0 oder 1.
<b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b>		
Anwendungsgebiet	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit karzinomatöser Meningitis</li> <li>• Vorbelastung durch okulares oder uveales Melanom.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mukosales oder okulares Melanom oder ein Melanom unbekanntes Ursprungs.</li> </ul>
Vor- / Begleiterkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frühere maligne Krebserkrankung, es sei denn bei kompletter Remission</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radiotherapie im Bereich der Lymphknoten-Dissektion nach</li> </ul>

	CA209-238	CA 184-029
	<p>mindestens 3 Jahre vor Studieneinschluss.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Behandlung des resezierten Melanoms (z. B. Chemotherapie, zielgerichtete Wirkstoffe, Biotherapie oder Extremitätenperfusion) nach vollständiger Resektion außer einer adjuvante Strahlentherapie nach einer neurochirurgischen Resektion.</li> <li>• Vorangegangene Therapie des Melanoms mit Ausnahme des chirurgischen Eingriffs zur Entfernung von Melanom-Läsionen und/oder mit Ausnahme von adjuvanter Strahlentherapie nach neurochirurgischem Eingriff zur Resektion von Läsionen des ZNS und adjuvanter Interferontherapie.</li> <li>• Jede aktive oder jüngste Anamnese einer bekannten oder vermuteten Autoimmunkrankheit.</li> <li>• Erfordernis systemischer Behandlung mit Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn.</li> </ul>	<p>chirurgischem Eingriff.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sekundäre maligne Erkrankungen in den letzten 5 Jahren, mit Ausnahme eines operativ kurierten Carcinoma in situ der Zervix und Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut.</li> <li>• Vorherige Therapie des Melanoms mit Ausnahme chirurgischer Eingriffe zur Entfernung von Läsionen des primären Melanoms; Patienten mit vorheriger Interferontherapie waren nicht zulässig.</li> <li>• Patienten mit Autoimmunerkrankungen.</li> <li>• Vorherige oder begleitende Therapie mit Onkologika, Immunsuppressiva, andere Prüfpräparate zur Krebstherapie; dauerhafte Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden.</li> </ul>

Die Patienten der Studie **CA209-238** in den beiden Behandlungsarmen unterschieden sich nicht hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika (Tabelle 4-28). Die Patienten waren durchschnittlich 54 Jahre alt (Nivolumab- bzw. Ipilimumab-Arm: 54,4 bzw. 53,6 Jahre). Die Mehrheit der Patienten in der Studie (74 %) war jünger als 65 Jahre - im Nivolumab-Arm 73,5 % und im Ipilimumab-Arm 74,8 % - und etwa 67 % der Patienten in beiden Studienarmen waren jünger als 75 Jahre. Über die Hälfte der Patienten (58 %) waren männlich (57,0 % bzw. 59,4 %) und insgesamt 94,8 % der Patienten (93,8 % bzw. 95,8 %) waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet. Jeweils rund 50 % der Patienten wurden in Westeuropa randomisiert. (Tabelle 4-28)

In der Studie **CA184-029** waren die Patienten im Mittel in beide Armen etwa 51 Jahre alt (Ipilimumab-Arm: 50,7 Jahre) (Tabelle 4-29). Der Anteil der Patienten unter 65 Jahren lag insgesamt bei 82,4 % (Ipilimumab: 83,2 %; Kontrollarm: 81,7 %), für die Altersklasse der unter 75jährigen (97,8 %) betragen die Anteile 97,7 % bzw. 97,9 %. Über die Hälfte der Patienten (62,3 % im Ipilimumab-Arm bzw. 61,6 % im Kontrollarm) waren männlich, und fast alle der Patienten waren der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet (98,9 % bzw. 100,0 %). Jeweils rund 62 % der Patienten wurden in Westeuropa randomisiert. (Tabelle 4-29)

Die Zeit zwischen Tumorresektion und Randomisierung lag in der Studie **CA209-238** im Mittel bei 9 Wochen mit einer Spanne [Min; Max] von 0 bis 35 Wochen (8,8 (0-15) Wochen im Nivolumab- bzw. bei 9,1 (0-35) Wochen im Ipilimumab-Arm). Die Studienpopulation zeigte mehrheitlich (90,3 %) einen ECOG-PS von 0, mit einem Anteil von 91,2 % im Nivolumab- und 89,4 % im Ipilimumab-Arm. Einen ECOG-PS von 1 zeigten insgesamt 9,7 % der Patienten (8,8 % bzw. 10,6 %). (Tabelle 4-28)

In der Studie **CA184-029** vergingen im Mittel 9,3 Wochen mit einer Spanne [Min; Max] (2,9-17,6) zwischen Tumorresektion und Randomisierung. Im Ipilimumab-Arm waren es 9,3 Wochen (3,4-16,3), im Kontrollarm waren es durchschnittlich 9,2 Wochen (2,9-17,6). Der Anteil der Patienten mit einem ECOG-PS von 0 lag bei insgesamt 93,9 % mit 93,7 % (Ipilimumab) und 94,1 % (Kontrollarm), der Anteil von Patienten mit einem ECOG-PS von 1 lag bei insgesamt 6,0 % (6,1 % bzw. 5,9 %). (Tabelle 4-29)

Zu Studienbeginn befanden sich 34,3 % der Patienten der Studie **CA209-238** im AJCC-Stadium IIIB, 46,6 % im Stadium IIIC und 18,7 % im Stadium IV. Die entsprechenden Anteile für den Nivolumab- bzw. Ipilimumab-Arm belaufen sich auf 36,0 % bzw. 37,7 % (IIIB), 45,0 % bzw. 48,1 % (IIIC) und 18,1 % bzw. 19,2 % (IV). Die spezifische Analyse der Metastasierung bei Studienbeginn (Stadium IV) nach CRF zeigt insgesamt 11,1 % der Patienten im Stadium M1a, 3,0 % im Stadium M1b und 1,3 % bzw. 3,2 % im Stadium M1c mit bzw. ohne Hirnmetastasen. Die entsprechenden Anteile in den Studienarmen zeigten nur minimale Unterschiede zu den Anteilen der gesamten Studienpopulation. (Tabelle 4-28)

In der Studie **CA184-029** befanden sich zu Studienbeginn 19,6 % der Patienten im AJCC-Stadium IIIA, 44,2 % im Stadium IIIB und 36,3 % im Stadium IIIC. Die entsprechenden Anteile für den Ipilimumab- bzw. den Kontrollarm lauten 20,8 % bzw. 18,5 % (IIIA), 44,8 % bzw. 43,5 % (IIIB) und 34,5 % bzw. 38,0 % (IIIC). Es waren keine Patienten im AJCC-Stadium IV eingeschlossen. (Tabelle 4-29)

In der Studie **CA209-238** hatten 3,3 % der Patienten eine systemische Vortherapie und 2,4 % eine vorherige Radiotherapie erhalten. 65,6 % bzw. 30,1 % der Studienpatienten wiesen einen positiven bzw. negativen PD-L1 – Status auf. Zwischen dem Nivolumab- und dem Ipilimumab-Arm zeigen sich auch hier nur minimale Unterschiede. (Tabelle 4-28)

### **Interventionen**

Nivolumab wurde in der Studie **CA209-238** in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht (Arm A) als 60-minütige intravenöse Infusion (i.v.) jeweils an Tag 1 eines 2-wöchigen Zyklus verabreicht. Ipilimumab wurde in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (Arm B) als 90-minütige intravenöse Infusion in einem 3-wöchigen Zyklus für insgesamt 4 Zyklen verabreicht (Induktionsphase); ab Woche 24 erfolgte die Verabreichung in einem 12-wöchigen Zyklus (Erhaltungsphase).

Zusätzlich zum Arzneimittel erhielten die Patienten in den Studienarmen jeweils Placebo entsprechend des Dosierungsschemas für die korrespondierende Medikation im anderen Studienarm.

Die maximale Behandlungsdauer in beiden Armen betrug 1 Jahr. Eine Behandlung von Patienten mit Nivolumab oder Ipilimumab wurde bis zum Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung fortgesetzt. Eine Dosisreduktion oder Dosisverzögerung war nicht erlaubt. Gemäß spezifischer Kriterien war es möglich, bei Vorliegen von UE nach Einschätzung des Prüfarztes einzelne Dosen der Studienmedikation auszulassen. Das Auslassen einer Dosis von > 6 Wochen führte zum Behandlungsabbruch.

Ipilimumab wurde in der Studie **CA184-029** in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht (KG; Arm A) via intravenöser (i.v.) Infusion über einen Zeitraum von 90 Minuten alle 3 Wochen für insgesamt 4 Zyklen (Woche 1 [Tag 1], 4 [Tag 22], 7 [Tag 43] und 10 [Tag 64]) verabreicht (Induktionsphase). In der Erhaltungsphase ab Woche 24 wurde Ipilimumab in einer Dosierung von 10 mg/kg KG alle 12 Wochen bis zu 3 Jahren (Woche 156) verabreicht. Placebo (Arm B) wurde entsprechend des Dosierungsschemas für die korrespondierende Medikation (Ipilimumab) verabreicht.

Die maximale Behandlungsdauer in beiden Armen betrug 3 Jahre. Eine Behandlung von Patienten mit Ipilimumab und Placebo wurde bis zum Erreichen der maximalen Behandlungsdauer, dem Auftreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung durch den Patienten fortgesetzt. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt. Gemäß spezifischer Kriterien war es möglich, bei Vorliegen von UE, nach Einschätzung des Prüfarztes Dosierungen auszulassen.

### ***Fallzahlplanung***

Für die Studie **CA209-238** wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt RFS und den Vergleich von mit Nivolumab vs. Ipilimumab behandelten Patienten bezieht.

Der Endpunkt RFS wurde hinsichtlich eines Behandlungseffekts mit einem 2-seitigen Typ I-Fehler von 0,05 und einer Power von rund 85 % ausgewertet. Die Anzahl der Ereignisse und Powerabschätzung wurden unter der Annahme eines verzögerten Behandlungseffekts und einer möglichen Heilung berechnet.

Etwa 800 Patienten waren für die Randomisierung im Verhältnis von 1:1 in die 2 Studienarme vorgesehen; tatsächlich wurden 906 Patienten randomisiert. Die finale RFS-Analyse war geplant, wenn alle Patienten mindestens 36 Monate im *Follow-up* nachbeobachtet worden waren. Für die finale RFS-Analyse wurden etwa 450 RFS-Ereignisse erwartet. Auf diese Weise wäre eine Power von mindestens 85 % zur Bestimmung eines *Hazard Ratios* (HR) von 0,75 bei einem 2-seitigen Typ I-Fehler von 0,05 % sichergestellt.

Mit Amendment 18 vom 26. Januar 2017 wurde die Durchführung einer Interimsanalyse ergänzt, sobald alle Patienten mindestens 18 Monate im Follow-up nachbeobachtet worden waren. Etwa 350 RFS-Ereignisse waren für diese Analyse geplant. Für die Interimsanalyse wurde basierend auf der zum Zeitpunkt der Analyse aktuellen Anzahl von Ereignissen die Lan-DeMets-alpha-spending-Funktion mit O'Brian-Fleming-Grenzen eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 360 RFS-Ereignisse erreicht worden (ca. 80 % der benötigten Informationen; d. h. 360 RFS-Ereignisse von 450 RFS-Ereignissen der für die finale Analyse erwarteten Ereignisse). Für jeden Vergleich des RFS ergab sich bei der Anzahl von 360 Ereignissen innerhalb des Follow-up von 18 Monaten ein HR von 0,78 bei einem 2-seitigen Typ I-Fehler von 0,0244. Der 2-seitige Typ I-Fehler der finalen RFS-Analyse läge in diesem Fall bei 0,043.

Für die Studie **CA184-029** wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die auf dem primären Endpunkt RFS basierte.

Das Ziel der Studie war einen Unterschied des Behandlungseffekts zwischen den beiden Behandlungsarmen aufzudecken.

Die Studie war gepowert für die Analyse des primären Endpunkts RFS. Für den Vergleich des RFS beider Behandlungsarme wurde ein 2-seitiger *log-rank*-Test stratifiziert nach Stadium der Erkrankung gemäß AJCC (IIIA vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positiven Lymphknoten vs. IIIC mit  $\geq 4$  positive Lymphknoten) durchgeführt ( $\alpha = 0,05$ ).

Basierend auf den Ergebnissen der Studie EORTC 18991 wurde für die Bestimmung der Fallzahl eine zeitlich konstante Verteilung der *Hazard Rate* (vor- und nach 1 Jahr) angenommen.

Für den Placebo-Arm wurde eine RFS-*Hazard Rate* von 0,54 im 1. Jahr bzw. 0,25 nach dem 1. Jahr angenommen. Bei einer Gesamtzahl von 950 randomisierten Patienten (475 je Behandlungsarm) wurden daher insgesamt 512 RFS-Ereignisse (lokale, regionale oder ferne Metastasen sowie Todesfälle) benötigt, um mit einer Power von 90 % eine *Hazard Ratio* (HR) von 0,75 für Ipilimumab vs. Placebo oder einen Anstieg des medianen RFS von etwa 1,28 auf 1,71 Jahre (medianes Verhältnis 1,33) zu ermöglichen. Dies entspricht einem Anstieg von 58,3 % auf 66,7 % der 1-Jahres-RFS-Rate und 35,4 % auf 45,9 % Anstieg der 3-Jahres-RFS-Rate.

Insgesamt sollten 950 Patienten (475 Patienten je Behandlungsarm) in die Studie eingeschlossen werden. Unter Annahme einer Einschlussrate von durchschnittlich 35 Patienten pro Monat war die Rekrutierung für 2,26 Jahre angelegt. Bei Zutreffen der  $H_1$ -Hypothese (d. h. Ipilimumab vs. Placebo: HR 0,75) wurde die voraussichtliche Anzahl von 512 RFS-Ereignissen nach einem *Follow-up* von 16,0 Monaten erreicht (d. h. etwa 3,59 Jahre nach Studienbeginn). Die finale Analyse fand zu diesem Zeitpunkt statt (wenn die benötigte Anzahl an Ereignissen erreicht war). Eine RFS-Interimsanalyse war vor diesem Zeitpunkt nicht geplant.

Die Studie war ebenfalls für die sekundären Endpunkte Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) und Gesamtüberleben (OS) gepowert.

Für den Vergleich des DMFS beider Behandlungsarme wurde ein 2-seitiger *log-rank*-Test stratifiziert nach Stadium der Erkrankung gemäß AJCC (IIIA vs. IIIA vs. IIIC mit 1-3 positiven Lymphknoten vs. IIIC mit  $\geq 4$  positiven Lymphknoten) durchgeführt ( $\alpha = 0,05$ ). Die Grenzen für die Interimsanalyse wurden nach *O'Brien-Fleming* bestimmt. Im Fall des Placebo-Arms wurde ein jährliches HR von 0,29 angenommen. Bei einer Gesamtzahl von insgesamt 950 randomisierten Patienten wurden somit insgesamt 523 Ereignisse (Fernmetastasen / Todesfälle) benötigt, um mit einer Power von 90 % eine HR von 0,75 für Ipilimumab vs. Placebo oder einen Anstieg des medianen DMFS von 2,37 auf 3,16 Jahre (medianes Verhältnis 1,33) festzustellen. Dies entspricht einem Anstieg von 41,5 % auf 51,7 % der 3-Jahres-DMFS-Rate. Es wurde angenommen, dass die 523 DMFS-Ereignisse 8,9 Monate nach der RFS-Analyse d. h. etwa 4,33 Jahre nach Studienbeginn, erreicht würden.

Es wurde ein 2-seitiger *log-rank*-Test stratifiziert nach Stadium der Erkrankung gemäß AJCC (IIIA vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit  $\geq 4$  positive Lymphknoten) für den Vergleich des OS beider Behandlungsarme durchgeführt ( $\alpha = 0,05$ ). Zwei Interimsanalysen waren für die Zeitpunkte der RFS- und DMFS-Analyse mittels *O'Brien-Fleming*-Grenzen geplant. Es wurde eine zeitlich konstante Verteilung der *Hazard Rate* über die Zeit (vor- und nach 0,5 Jahren) angenommen.

Im Fall des Placebo-Arms wurde eine *Hazard Rate* von 0,026 vor 0,5 Jahren und von 0,21 nach 0,5 Jahren angenommen. Bei einer Gesamtzahl von 950 randomisierten Patienten wurden daher insgesamt 491 Ereignisse (Todesfälle) für den Endpunkt OS benötigt, um mit einer Power von 85 % eine HR von 0,76 für Ipilimumab vs. Placebo oder einen Anstieg des medianen OS von etwa 3,72 auf 4,90 Jahre (medianes Verhältnis 1,32) festzustellen. Dies entspricht einem Anstieg von 58,1 % auf 66,2 % der 3-Jahres-OS-Rate und 42,3 % auf 52,0 % Anstieg der 4,5-Jahres-OS-Rate. Es wurde angenommen, dass die 491 OS-Ereignisse 1,94 und 1,20 Jahre nach der finalen RFS- und DMFS-Analyse, d. h. 5,54 Jahre nach Studienbeginn, erreicht würden.

### **Studiendauer**

Die geplante Studiendauer war vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von RFS-Ereignissen abhängig.

Für die Dauer der Studie **CA209-238** war RFS als primärer Endpunkt bestimmend. Die maximale Behandlungsdauer pro Patient in beiden Armen betrug 1 Jahr. Zunächst war eine Interims-RFS-Analyse nach dem Erreichen von ca. 78 % (350 RFS-Ereignisse) der vorab definierten Gesamtzahl an RFS-Ereignissen geplant, wenn alle Patienten mindestens 18 Monate im *Follow-up* nachbeobachtet worden waren. Die prädefinierte finale Analyse zum primären Endpunkt RFS war nach dem Erreichen von 450 RFS-Ereignissen geplant, sobald alle Patienten mindestens 36 Monate im *Follow-up* nachbeobachtet worden waren (etwa 43,5 Monate nach Studienbeginn).

Mit dem Einschluss von Patienten in die Studie wurde am 16. März 2015 begonnen. Der Datenschnitt für die Interims-RFS-Analyse erfolgte am 12. Juni 2017 (*Follow-up*  $\approx$  18 Monate). Tatsächlich wurden zum Zeitpunkt der Interims-RFS-Analyse 80 % (360 RFS-Ereignisse) der vorab definierten Gesamtzahl an RFS-Ereignissen erreicht.

Die Studie **CA209-238** wird unverändert fortgeführt: Die Patienten verbleiben bis zur finalen Analyse des RFS doppelt verblindet im jeweiligen Studienarm. Die im Dossier zum rezidivfreien Überleben präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie beziehen sich auf den Zeitraum vom 16. März 2015 bis zum Datenschnitt am 12. Juni 2017.

Die geplante Dauer der Studie **CA184-029** ist vom Erreichen einer vorab definierten Anzahl von Ereignissen abhängig. Die Behandlungsdauer pro Patient beträgt maximal 3 Jahre. Die prädefinierte finale Analyse zum primären Endpunkt RFS erfolgte nach dem im Statistischen Analyseplan festgelegten *Follow-up* von mindestens 16 Monaten seit Einschluss der Patienten und dem Auftreten von insgesamt 512 RFS-Ereignissen (lokale, regionale oder ferne Metastasen sowie Tod) eingetreten waren (Datenschnitt vom 17. Dezember 2013).

Die Studie **CA184-029** wurde unverändert weitergeführt. Die Patienten und Prüfarzte verblieben bis zur finalen Analyse des OS und des DMFS verblindet im jeweiligen Studienarm. Die prädefinierten Interimsanalysen der sekundären Endpunkte OS und DMFS (gemäß IRC) wurden zum Zeitpunkt der finalen Analyse zum primären Endpunkt RFS durchgeführt (Datenschnitt vom 17. Dezember 2013). Die prädefinierte finale Analyse zum Endpunkt DMFS wurde nach Erreichen von 506 DMFS-Ereignissen durchgeführt. Die finale Analyse zum Endpunkt OS nach Erreichen von 376 OS-Ereignissen (Datenschnitt vom 13. Mai 2016).

### ***Patientenrelevante Endpunkte***

In der Studie **CA209-238** wurde als primärer Endpunkt untersucht:

- Rezidivfreies Überleben (RFS)

Als weitere patientenrelevante Endpunkte werden u.a. untersucht:

- Fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS)
- 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.

In der Studie **CA184-029** wurde als primärer Endpunkt untersucht:

- Rezidivfreies Überleben (RFS)

Als weitere patientenrelevante Endpunkte werden u.a. untersucht:

- Fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS)
- Krankheitsbedingte Morbidität anhand von Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE.

## ***Vergleichbarkeit der Studien CA209-238 und CA184-029***

### *Behandlung (Brückenkomparator)*

Die zu untersuchende Fragestellung betrifft den Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der durch den G-BA bestimmten zVT „beobachtendes Abwarten“. Für diese Fragestellung liegen keine direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien vor. B-MS legt aufgrund dessen einen ITC vor, welcher Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ über den Brückenkomparator Ipilimumab vergleicht.

Hierfür zieht B-MS, nach Durchführung einer systematischen Literaturrecherche, die Studien **CA209-238** (NCT02388906) und **CA184-029** (NCT00636168) heran. Beides sind randomisierte, kontrollierte, multizentrische und internationale klinische Studien der Phase III. In beiden Studien **CA209-238** und **CA184-029** waren ausschließlich erwachsene Teilnehmer randomisiert (siehe Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29).

Die beiden klinischen Studien sind in Bezug auf den Brückenkomparator vergleichbar: Ipilimumab wurde jeweils in der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die mediane Anzahl verabreichter Dosierungen lag bei beiden Studien bei 4 mit einer Spanne von 1 - 7 in der Studie **CA209-238** bzw. 1 - 16 in der Studie **CA 184-029** (siehe Tabelle 4-26, Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29).

### *Patientenpopulationen*

Das Merkmal „Geschlecht“ war sowohl innerhalb der Studien als auch zwischen den Studien ausgeglichen. Gleiches gilt für das Merkmal „Alter“ bei Betrachtung der Punkt- und Streuungsmaße Mittelwert, Median, Minimum-Maximum und Standardabweichung. Mit einem Anteil von 74,2 % ist die Altersgruppe der Patienten unter 65 Jahren in der Studie **CA209-238** etwas kleiner als in der Studie **CA184-029** (82,4 %). Bei der Altersgruppe zwischen 65 und 74 Jahren kehrt sich die Relation mit 22,5 % vs. 15,4 % um.

Unterschiede zwischen den beiden Studien zeigen sich für das Merkmal „Region“ (in der Ausprägung „Europa, Australien, Nordamerika“ Stratifizierungsfaktor in der Studie **CA184-029**). Zwischen beiden Studien zeigte sich mit 26,9 % (**CA209-238**) bzw. 24,8 % (**CA184-029**) ein vergleichbarer Anteil nordamerikanischer Patienten. Die Hälfte (**CA209-238**) bzw. über 60 % (**CA184-029**) der Patienten wurde in Westeuropa randomisiert. Das Merkmal „Ethnie weiß“ war jedoch mit 94,5 % bzw. 99,5 % zwischen den Studien ausgeglichen.

Mit 9 Wochen (Minimum (Min.) 0 Wochen; Maximum (Max.) 35 Wochen) in der Studie **CA209-238** bzw. 9,3 Wochen (2,9-17,6) in der Studie **CA184-029** war die Zeit zwischen Tumorresektion und Randomisierung ebenfalls vergleichbar. Gleiches gilt für den Zustand der Patienten gemessen mittels ECOG-PS. 90,3 % bzw. 93,9 % der Patienten (**CA209-238** bzw. **CA184-029**) hatten einen ECOG-PS von 0, weitere 9,7 % bzw. 6,0 % einen PS von 1.

Hinsichtlich der Unterschiede im BRAF-Status, in der Studie **CA209-238** weisen 42,1 % einen positiven Status auf und für 43,5 % der Patienten wurde das Merkmal „BRAF-negativ

(Wildtyp)“ festgestellt, es ist zu berücksichtigen, dass dieser aufgrund des Zeitpunktes der Durchführung in der Studie **CA184-029** bei 71,4 % der Patienten nicht erhoben wurde. Die Studie **CA184-029** wurde bereits drei Jahre vor der Markteinführung des ersten BRAF-Inhibitors (Vemurafenib) durchgeführt. Die Untersuchung des BRAF Mutationsstatus war daher zu diesem Zeitpunkt noch nicht als Standard etabliert.

Beide RCTs weisen weitgehende Überschneidungen hinsichtlich des zugelassenen **Anwendungsgebietes (AWG)** von Nivolumab, der Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen, auf. Dieses Anwendungsgebiet entspricht den Krankheitsstadien IIIA, IIIB, IIIC und IV entsprechend der 7. Ausgabe der AJCC-Klassifikation [47]. Beide Studien wurden nach AJCC-Stadium stratifiziert randomisiert. In der Studie **CA209-238** (AJCC-Version 7) wurden keine Patienten im AJCC-Stadium IIIA und in der Studie **CA184-029** (AJCC-Version 6) keine Patienten mit Stadium IV eingeschlossen. Insgesamt zeigten 18,7 % der Patienten in Studie **CA209-238** ein Krankheitsstadium IV und 19,6 % der Patienten in Studie **CA184-029** ein Krankheitsstadium IIIA (siehe Tabelle 4-10). Damit umfassen die Anteile der Patienten in den Stadien IIIB und IIIC, jeweils entsprechend der als Stratifizierung verwendeten AJCC-Klassifikation (**CA209-238**: Version 7; **CA184-029**: Version 6), 80,9 % bzw. 80,4 % der Gesamtpopulation (**CA209-238** bzw. **CA184-029**, siehe Tabelle 4-10).

Bezieht man die Unterschiede von der 7. zur 8. Klassifikation auf die direkt aktiv vergleichende Studie **CA209-238** ein, so zeigt sich, dass nun Patienten der Stadien T1b-N1a und T1b-N2a neu dem Stadium IIIA und nicht mehr dem Stadium IIIB zuzuordnen wären. Somit deckt die Studie **CA209-238** nach der aktuellen Klassifikation das gesamte Krankheitspektrum, sprich auch das Stadium IIIA, ab.

Auf eine Neukodierung der Patienten auf die 8. Version der AJCC-Stadieneinteilung wurde aus mehreren Gründen verzichtet. Aufgrund der Vergleichbarkeit der Anteile der Patienten im Stadium IIIB und IIIC an der Gesamtpopulation (80,7 % bzw. 80,5 %) – der Anteil der Patienten mit Stadium IIIA bzw. Stadium IV liegt bei jeweils unter 20% (siehe Tabelle 4-28 und Tabelle 4-29) – wurden die gesamten Studien als Primäranalyse für den indirekten Vergleich auf Basis individueller Patientendaten herangezogen, was entsprechende Verzerrungen verhindert. Die Sensitivitätsanalysen für die Patienten im Stadium IIIB und IIIC beruhen hingegen auf der stratifizierten Randomisierung nach AJCC-Stadium (siehe 4.2.5.6). Bei Änderung der Klassifikation und Neuzuteilung der Patienten wäre für diese Subgruppenanalyse die Randomisierung nicht mehr erhalten.

#### *Versorgungskontext*

Bei der Studienplanung wurden beide RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. Gegenüber der Studie **CA184-029**, in welcher 10 Zentren spezifisch aus Deutschland beteiligt waren, war in der Studie **CA209-238** Deutschland unter den 130 Studienzentren in den 25 Ländern der Studiendurchführung nicht vertreten.

Aus Sicht von B-MS ist die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Die Studie war durch die Beteiligung von Zentren beispielsweise in Frankreich, den Niederlanden, Österreich oder der Schweiz hinreichend für eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland konzipiert. Bei Betrachtung der Studien- bzw. Patientencharakteristika zeigt sich, dass über 50 % (**CA209-238**) bzw. über 60 % der Studienteilnehmer (**CA184-029**) dem Raum Westeuropa zuzuordnen waren. Auf Osteuropa entfielen rund 8 % (**CA209-238**) bzw. 9 % (**CA184-029**), auf Nordamerika ca. 28 % bzw. rund 25 % der Studienteilnehmer.

#### *Studienzeitraum und Erhebungszeitpunkte*

Zwischen dem Beginn der Studie **CA209-238** (Studienbeginn 2015) und der Studie **CA184-029** (Studienbeginn 2008) liegen rund sieben Jahre. Betreffend Interferon-alpha als systemischer Therapieoption wird in der der aktuellen S3-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms zwar ein kleiner signifikanter Vorteil beim Gesamt- bzw. rezidivfreien Überleben konstatiert, dem aber das Fehlen stadienspezifischer Daten sowie die Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen gegenüberstehen. [14, 48] Der G-BA hat für das hier vorliegende Anwendungsgebiet als Referenz für die Bewertung des Zusatznutzens von Nivolumab, d. h. als zweckmäßige Vergleichstherapie, das beobachtende Abwarten definiert. Änderungen im therapeutischen Versorgungskontext würden demnach erst nach dem Auftreten eines Rezidivs wirksam, wenn das beobachtende Abwarten in die nächste Therapiestufe der palliativen Behandlung mündet.

Etwaige Folgetherapien nach Auftreten eines Rezidivs beeinflussen die Endpunkte RFS und DMFS nicht. Die Fortschritte in der systemischen Behandlung des metastasierten Melanoms durch die Einführung immunonkologischer und zielgerichteter Therapien sind aus Sicht von B-MS daher hier nicht relevant. Auch hinsichtlich z. B. der Sicherheitsabstände bei kurativer Therapie (Primärexzision) und den Kontrolluntersuchungen nach erfolgter R0 Resektion gab es z.B. bei der Häufigkeit der Kontrollen und dem Einsatz bildgebender Verfahren wie Lymphknotenonografie keine gravierenden Änderungen. [14, 48]

Beide klinischen Studien spiegeln somit die aktuelle Versorgungssituation bzgl. des Therapiestandards in der Adjuvanz wider. Der Vergleich der Analysezeitpunkte zeigt für die Studie **CA209-238** ein Follow-up von 18 Monaten als geplanten Mindestzeitraum. Zusätzlich liegt eine Analyse für die Endpunkte RFS und DMFS mit einem Follow-up von 24 Monaten vor, durchgeführt auf Anforderung der Zulassungsbehörden; die weiteren Endpunkte wurden aufgrund des Behandlungsendes nach einem Jahr an dieser Stelle nicht mehr erhoben. Für die Studie **CA184-029** wurden die primäre Analyse des RFS sowie eine Interimsanalyse zu OS und DMFS nach einem Follow-up von 30 Monaten durchgeführt. Die finale Analyse des OS und DMFS sowie zudem ein Follow-up des RFS erfolgten in der Studie **CA184-029** nach 53 Monaten (siehe Tabelle 4-8). Insbesondere für das RFS und das DMFS zeigen die späteren Datenschnitte die höchste Ergebnissicherheit, wohingegen UE meist früh auftreten (siehe Tabelle 4-68) und somit die Analysen der UE dadurch nicht beeinflusst sind.

In der Studie **CA209-238** wurde die Krankheit im 1. Jahr zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen ( $\pm 7$  Tage) bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen ( $\pm 14$  Tage) und anschließend bis zu einem maximalen Zeitraum von 5 Jahren alle 6 Monate, oder bis zum Auftreten eines lokalen, regionalen oder entfernten Rezidivs (abhängig davon, welches Ereignis als erstes stattfand) bei Patienten im Stadium IV und bis zum Auftreten eines entfernten Rezidivs bei Patienten im Stadium III. In der Studie **CA184-029** wurde die Krankheit ebenfalls zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen ( $\pm 14$  Tage) bewertet, hier aber über 6 Jahre. Danach wurde die Krankheit alle 24 Wochen bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression bewertet.

Für die Analyse der UE waren durch die unterschiedlichen Halbwertszeiten der Medikamente in den Studien unterschiedliche Zeitfenster nach dem Ende der Behandlung geplant, in der Studie **CA209-238** waren es maximal 100 Tage, in der Studie **CA184-029** waren es 70 Tage. Da die UE aber auch danach noch erfasst wurden, war eine Harmonisierung der Auswertung mit einem Zeitfenster von 100 Tagen für beide Studien möglich (siehe Abschnitt 4.2.5.6).

#### *Patientenrelevante Endpunkte*

Für folgende in beiden Studien **CA209-238** und **CA184-029** als patientenrelevant identifizierte Endpunkte werden Analysen des indirekten Vergleiches durchgeführt und für die Zusatznutzenableitung herangezogen.

- Rezidivfreies Überleben (RFS) – primärer Endpunkt in beiden Studien
- Fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS)
- Krankheitsbedingte Morbidität anhand von Symptomskalen des Instruments EORTC QLQ-C30
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30
- Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE.

Insgesamt zeigt sich über beide Studien ein homogenes Set patientenrelevanter Endpunkte. Das Rezidivfreie Überleben war in beiden Studien als primärer Endpunkt definiert. Entsprechend war die Fallzahlplanung beider Studien auf diesen Endpunkt ausgerichtet.

Soweit sich die Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien unterschied, wurde dies im Rahmen der Analysen berücksichtigt. Wie beispielsweise unter 4.2.5.6 dargestellt, unterschied sich die Operationalisierung des RFS zwischen beiden Studien bzgl. Zensierung bei Folgetherapie. Dem wurde im Rahmen des indirekten Vergleichs mittels Durchführung zweier Analysen Rechnung getragen. So wurde für die erste Auswertung die primäre Operationalisierung des rezidivfreien Überlebens der Studien **CA209-238** und **CA184-029** genutzt. Für die zweite Analyse wurden die Zensierungsregeln bei Folgetherapie der Studie **CA209-238** für beide Studien verwendet. Weitere Informationen finden sich unter 4.2.5.6, unter 4.3.2.1.3.1.1 und unter 4.3.2.1.3.1.2.

### **Zusammenfassung**

Die beiden für den indirekten Vergleich von Nivolumab gegen die seitens des G-BA vorgegebene zVT „beobachtendes Abwarten“ sind hinsichtlich der wesentlichen Merkmale vergleichbar:

- Die Merkmale „**Geschlecht**“ und „**Alter**“ waren zwischen den Studien ausgeglichen. Mit einem Anteil von 74,2 % ist die Altersgruppe der Patienten unter 65 Jahren in der Studie **CA209-238** etwas seltener als in der Studie **CA184-029** (82,4 %).
- Mit 26,9 % (**CA209-238**) bzw. 24,8 % (**CA184-029**) zeigten beide Studien einen vergleichbaren Anteil **nordamerikanischer Patienten**. Die Hälfte (**CA209-238**) bzw. über 60 % (**CA184-029**) der Patienten wurde **in Westeuropa randomisiert**. Das Merkmal „**Ethnie weiß**“ war mit 94,5 % bzw. 99,5 % zwischen den Studien ausgeglichen.
- Mit 9 Wochen (**CA209-238**) bzw. 9,3 Wochen (**CA184-029**) war die **Zeit zwischen Tumorresektion und Randomisierung** ebenso vergleichbar wie der Zustand der Patienten gemessen mittels ECOG-PS: 90,3 % / 9,7 % (**CA209-238**) bzw. 93,9 % / 6,0 % (**CA184-029**) wiesen einen ECOG-PS von 0 / 1 auf.
- Zu Studienbeginn befanden sich 34,3 % der Patienten der Studie **CA209-238** im **AJCC-Stadium IIB**, 46,6 % im Stadium **IIC** und 18,7 % im Stadium **IV**. In der Studie **CA184-029** waren es zu Studienbeginn 19,6 % im Stadium **IIIA**, 44,2 % im Stadium **IIB** und 36,3 % im Stadium **IIC**.
- Beide Studien sind hinsichtlich der **Behandlung (Brückenkompator)** vergleichbar: Ipilimumab wurde in der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht und einer medianen Anzahl von 4 Dosierungen (**CA209-238**: 1 – 7; **CA209-238** bzw. 1 – 16) verabreicht.
- Die **Anwendungsgebiete** der beiden Studien überlappen bzgl. der AJCC-Klassifikationen zu über 80 %. Dem Unterschied in der jeweils verwendeten Version der AJCC-Klassifikation (**CA209-239**: Version 7; **CA184-029**: Version 6) wird durch die Verwendung der gesamten Studienpopulation als Primäranalyse des indirekten Vergleichs auf Basis individueller Patientendaten sowie dessen Ergänzung durch Sensitivitätsanalysen für die Patienten im Stadium **IIB** und **IIC** Rechnung getragen.
- Die in beiden Studien als patientenrelevant identifizierten **Endpunkte** werden im Rahmen des indirekten Vergleiches für die Zusatznutzenableitung herangezogen. Unterschiede in der Operationalisierung wurden durch entsprechende Anpassungen bei den Analysen des indirekten Vergleichs berücksichtigt.

- In der Studie **CA184-029** waren 10 Zentren aus Deutschland beteiligt. Für die Studie **CA209-238** ist die **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext** aufgrund der Beteiligung von Zentren in Frankreich, den Niederlanden, Österreich oder der Schweiz hinreichend sichergestellt. Über 50 % (**CA209-238**) bzw. über 60 % der Studienteilnehmer (**CA184-029**) sind Westeuropa zuzuordnen.

Angesichts der Vergleichbarkeit der Strukturmerkmale der Einzelstudien, der Verfügbarkeit individueller Patientendaten für den indirekten Vergleich und der durchgeführten Analysen (Primäranalyse, Sensitivitätsanalysen) sind die Voraussetzungen für robuste und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbare Ergebnisse erfüllt.

Unterschieden zwischen einzelnen Patientencharakteristika sowie potentiellen Effektmodifikatoren der Einzelstudien wurden bei der Durchführung des indirekten Vergleichs durch Sensitivitätsanalysen Rechnung getragen, um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen.

#### 4.3.2.1.2.2 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 Anhang 4-F.

Tabelle 4-31: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT für den indirekten Vergleich

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-238	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CA184-029	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der Studie **CA209-238** wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei 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.

Die Randomisierung der Studie **CA184-029** wurde ebenfalls zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei 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.

#### 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 4-32: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Morbidity - RFS>	<Morbidity - DMFS>	<Morbidity – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30>	<Morbidity – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D>	< Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30>	<Verträglichkeit>
CA209-238	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CA184-029	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Indirekter Vergleich	ja	ja	ja	nein	ja	ja <sup>(1)</sup>
(1) Dargestellt als Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE.						

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

Tabelle 4-33: Datenschnitte der beiden Studien CA209-238 und CA184-029

Studie	Endpunktkategorie				
	Morbidität			Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
	Rezidivfreies Überleben (RFS)	Fernmetastasenfreies Überlebens (DMFS)	Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30	Jegliche Unerwünschte Ereignisse (UE), UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE
CA209-238	12.06.2017 - Geplanter Mindestzeitraum für die Interimanalyse des RFS				
	14.12.2017 - RFS- und DMFS Auswertung auf Anforderung der Zulassungsbehörden				
CA184-029	17.12.2013 - Finale primäre RFS-Auswertung - Formale Interimanalyse für OS und DMFS; Daten gegenüber B-MS und EORTC nicht offen gelegt.				
	13.05.2016 - Finale Auswertung des OS und DMFS - Follow-Up Auswertung für RFS				
<b>Indirekter Vergleich</b>					
CA209-238	14.12.2017	14.12.2017	12.06.2017	12.06.2017	12.06.2017
CA184-029	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016

#### 4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

##### 4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS) – 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 4-34: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt rezidivfreies Überleben in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nivolumab	Ipilimumab	Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten)
1	CA209-238	•	•	
1	CA184-029		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

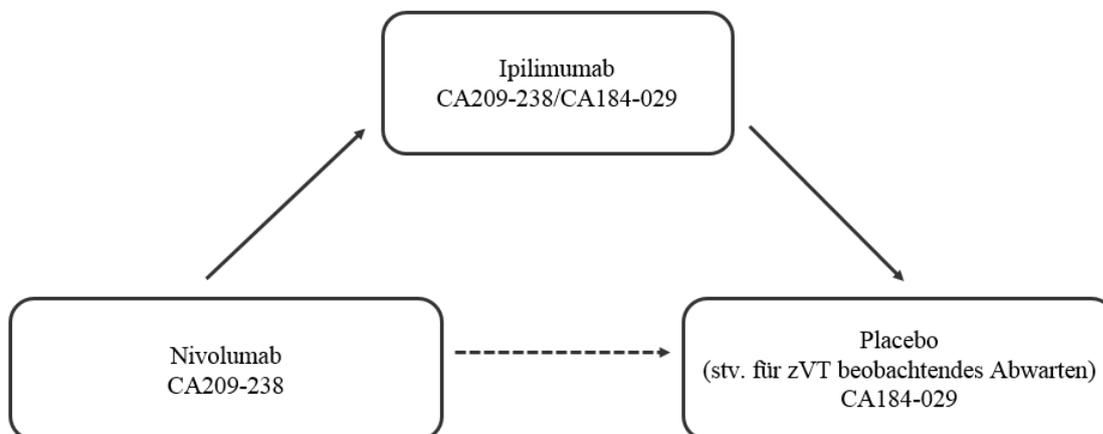


Abbildung 6: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Die Netzwerkstruktur beinhaltet die Studie **CA209-238** mit der Intervention Nivolumab, sowie dem Brückenkomparator Ipilimumab aus den Studien **CA209-238** und **CA184-029**. Der Vergleich gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ e.g. Placebo erfolgt mittels der Studie **CA184-029**. Die Netzwerkstruktur gilt für alle nachfolgenden Endpunkte und wird daher nur in diesem Abschnitt dargestellt.

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

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Morbidität – rezidivfreies Überleben (RFS)

Studie	Operationalisierung
CA209-238	<p>Rezidivfreies Überleben (<i>Recurrence-free Survival</i>, RFS) ist definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal-, regional- oder fernmetastasiert), eines neuen primären Melanoms oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet.</p> <p>Für Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Erkrankung aufwiesen, wurde das Ereignis zum Datum der Randomisierung erfasst. Patienten, die ohne dokumentiertes Rezidiv verstarben, wurden als solche angesehen, die am Tag ihres Todes ein Rezidiv hatten. Bei Patienten, die kein Rezidiv aufwiesen und nicht verstarben, wurde das RFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.</p> <p>Bei Patienten, die eine nachfolgende Krebstherapie erhielten oder bei denen ein zweiter primärer Krebs (Nicht-Melanom) ohne vorausgegangenes Rezidiv dokumentiert wurde, wurde das RFS zum Datum der letzten Tumorbeurteilung vor oder zum Datum der nachfolgenden Krebstherapie oder der Diagnose des zweiten primären Krebses (Nicht-Melanom) zensiert. Bei Patienten, die keine Tumorbeurteilung nach der Randomisierung hatten und nicht verstarben, wurde das RFS zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Krankheit wurde im 1. Jahr zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) und anschließend alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) mittels Computertomographie (<i>Computed Tomography</i>, CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen (<math>\pm 14</math> Tage) und anschließend bis zu einem maximalen Zeitraum von 5 Jahren alle 6 Monate, oder bis zum Auftreten eines lokalen, regionalen oder entfernten Rezidivs (abhängig davon, welches Ereignis als erstes stattfand) bei Patienten im Stadium IV und bis zum Auftreten eines entfernten Rezidivs bei Patienten im Stadium III.</p> <p>Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p>
CA184-029	<p>Rezidivfreies Überleben (<i>Recurrence-free Survival</i>, RFS) ist definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal-, regional- oder fernmetastasiert) gemäß Beurteilung durch das unabhängige Review Komitee (<i>Independent Review Committee</i>, IRC) oder Tod (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet. Wenn ein Patient ohne dokumentiertes Rezidiv verstarb, wurde angenommen, dass dieser zum Zeitpunkt des Todes ein Rezidiv aufwies. Bei Patienten, die kein Rezidiv aufwiesen und nicht verstarben, wurde das RFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.</p> <p>Im Studienprotokoll (Appendix 1.1) waren zur Bestätigung eines Rezidivs computertomographische und MRT-Untersuchungen vorgeschrieben. Zur Charakterisierung einer neuen Läsion wurde in jeder Einrichtung dieselbe CT-/MRT-Methode angewendet. Im Fall von Einzelläsionen oder zweifelhaften Läsionen wurden zytologische und/oder histologische Befunde herangezogen. Positronen-Emissions-Tomographie (Positron Emission Tomography, PET), Tumor-Marker oder Autoantikörper waren als alleinige Methoden zur Krankheitsbewertung nicht zulässig.</p> <p>Die Krankheit wurde zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen (<math>\pm 2</math> Wochen) über 3 Jahre bewertet. Danach wurde die Krankheit alle 24 Wochen bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression bewertet.</p> <p>Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p> <p>Zusätzliche Analyse zur umfassenden Darstellung der Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtüberleben (OS)</li> </ul>

## Indirekter Vergleich

Die Operationalisierungen des Endpunktes RFS unterscheiden sich zwischen den Studien auf zwei Arten:

- Erfassung der Erkrankung (Prüfarzt vs. IRC)
- Zensierungsregeln der Nachbehandlung (Zensierung vor Nachbehandlung vs. Zensierung unabhängig von Nachbehandlung)

Um größtmögliche Robustheit bei der Durchführung eines ITCs zu erreichen, wurden die Operationalisierungen, soweit möglich, angeglichen. Da es sich bei der Studie CA209-238 um die pivotale Studie für das geplante Anwendungsgebiet handelt, wurde deren primäre Operationalisierung der Zensierungsregeln für RFS für die andere Studie angewendet.

Die Ergebnisdarstellung umfasst die Auswertung zum RFS mit angepasster Operationalisierung sowie mit primärer Operationalisierung der beiden Studien. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden jedoch nur die Ergebnisse mittels angepasster Operationalisierung herangezogen.

*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 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-238	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CA184-029	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Verzerrungspotenzial**

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA209-238** 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. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Die Datenschnitte sind in Tabelle 4-33 aufgeführt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RFS als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA184-029** wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Die Datenschnitte sind in Tabelle 4-33 aufgeführt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt RFS als niedrig eingestuft.

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

.

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche

Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
<i>Datenschnitt 14. Dezember 2017</i>							
453	171 (37,7)	30,75 (30,75; N.A.)	453	221 (48,8)	24,08 (16,56; N.A.)	0,664 (0,544, 0,812)	<0,0001
<i>Datenschnitt 12. Juni 2017</i>							
453	154 (34,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	453	206 (45,5)	N.A. (16,56; N.A.)	0,650 (0,528; 0,802)	<0,0001
AJCC = American Joint Committee on Cancer; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; 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 AJCC Stadium lt. IVRS.							
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. lt. IVRS.							

Für den Endpunkt RFS zeigte sich in der Studie **CA209-238** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,664 (95 %-KI: 0,544, 0,812),  $p < 0,0001$ , Datenschnitt 14. Dezember 2017. Dieser statistisch signifikante Unterschied zeigte sich bereits beim Datenschnitt im Juni 2017. Das mediane rezidivfreie Überleben im Ipilimumab-Arm betrug 24,08 Monate (95 %-KI: 16,56; N.A.), im Nivolumab-Arm 30,75 Monate (95 %-KI: 30,75; N.A.) und wurde somit durch Nivolumab statistisch signifikant um 6,67 Monate verlängert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte mit Nivolumab um 33,6 % gesenkt werden.

Im Nivolumab-Arm trat bei 37,7 % der Patienten ein Rezidiv auf, im Ipilimumab-Arm bei 48,8 % der Patienten.

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

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – CA184-029 (Gesamtpopulation) – RCT für indirekte Vergleiche

Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
475	264 (55,6)	27,60 (19,32; 37,16)	476	323 (67,9)	17,05 (13,60; 21,62)	0,76 (0,64; 0,89)	0,0008

AJCC = American Joint Committee on Cancer; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.

(2) Cox-Modell unstratifiziert

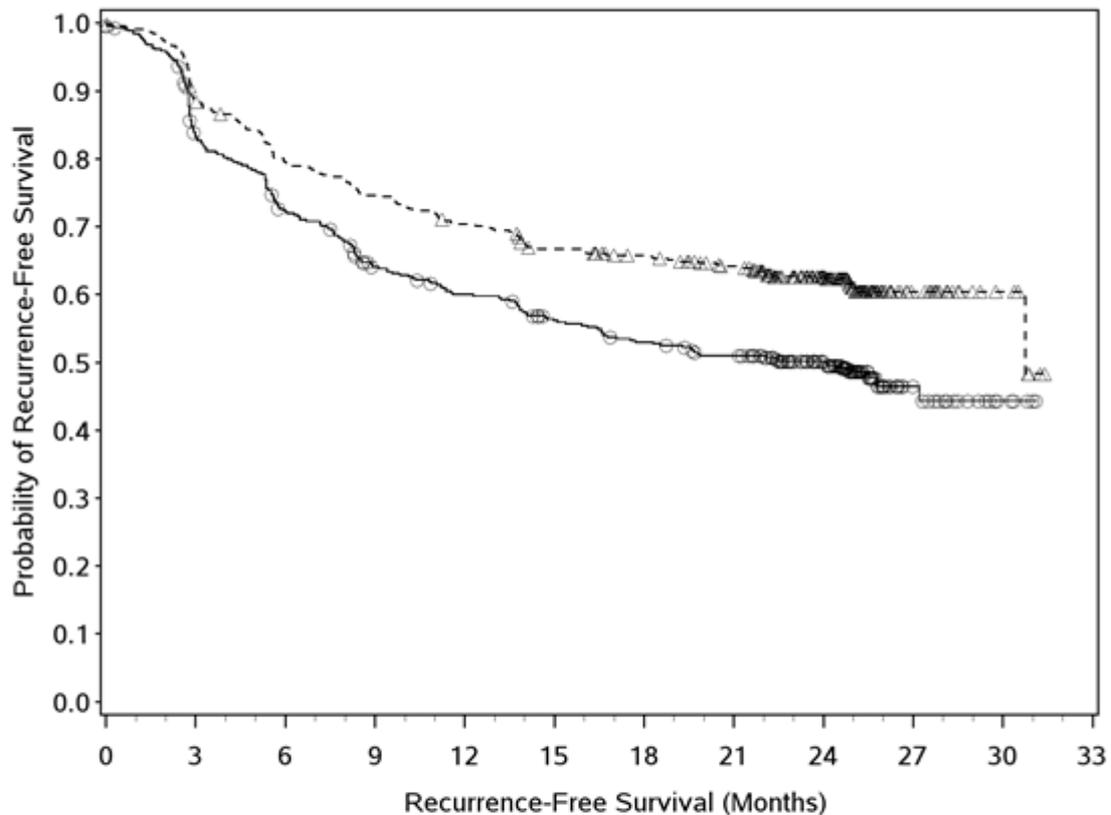
(3) Log-rank Test unstratifiziert

In der Studie **CA184-029** betrug das RFS unter Ipilimumab 27,6 Monate gegenüber 17,05 Monate bei der zVT „beobachtendes Abwarten“. Das RFS wurde unter Ipilimumab statistisch signifikant um 10,55 Monate verlängert: HR Ipilimumab vs. beobachtendes Abwarten: 0,76 (95 %-KI: 0,64; 0,89), p = 0,0008. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte mit Ipilimumab um 24 % gesenkt werden (Tabelle 4-38).

Im Ipilimumab-Arm trat bei 55,6 % der Patienten ein Rezidiv auf, im Arm „beobachtendes Abwarten“ bei 67,6 % der Patienten.

Die beiden Ipilimumab-Gruppen der Studien **CA209-238** und **CA184-029** waren bezüglich der Rezidivraten sowie des medianen rezidivfreien Überlebens in etwa vergleichbar.

Figure 2.1.2:  
Kaplan-Meier Plot of Recurrence-Free Survival based on Updated DBL - All Randomized Subjects



Number of Subjects at Risk

Nivolumab 3mg/kg

453 394 353 331 311 291 280 264 205 28 7 0

Ipilimumab 10mg/kg

453 363 314 270 251 230 216 204 149 23 5 0

--△-- Nivolumab 3mg/kg (events : 171/453), median and 95% CI: 30.75 (30.75, N.A.)

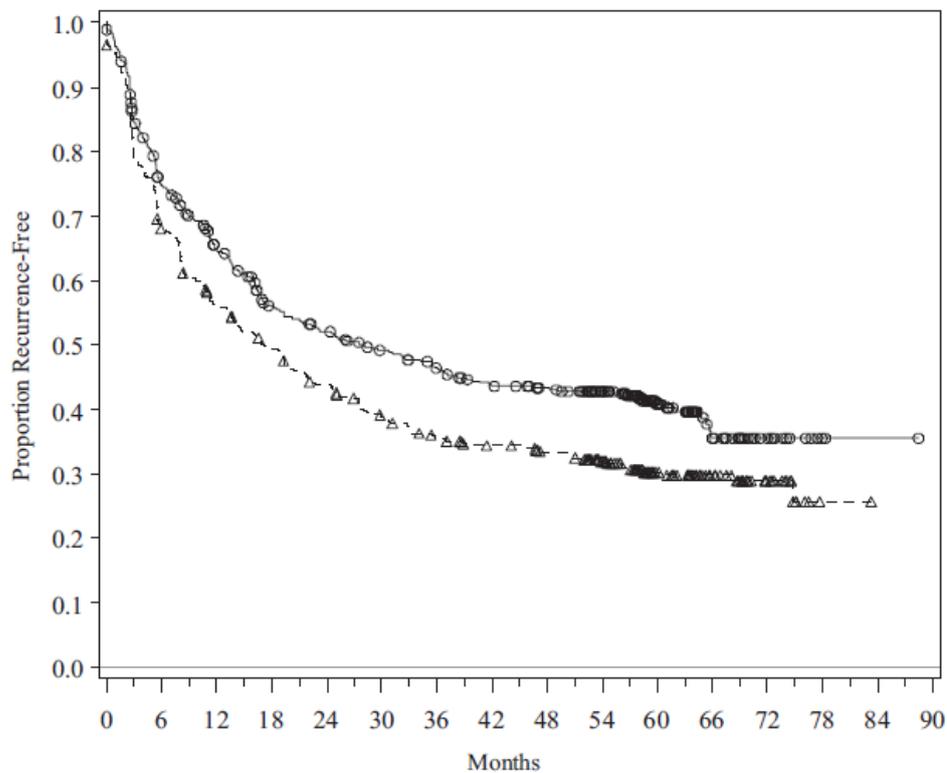
—○— Ipilimumab 10mg/kg (events : 221/453), median and 95% CI: 24.08 (16.56, N.A.)

Hazard Ratio (Nivo 3 mg/kg over Ipi 10 mg/kg) and 95% CI: 0.66 (0.54, 0.81)

Stratified log-rank p-value: <0.0001

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens (RFS) (Datenschnitt Dezember 2017) aus CA209-238

**Figure 7.4-1: Kaplan-Meier Plot of Recurrence-Free Survival (per IRC) - Intent-to-treat Population**



**Number of Subjects at Risk**

Ipilimumab	475	341	283	236	217	199	184	169	161	138	77	33	13	2	1	0
Placebo	476	320	261	226	199	173	154	145	133	110	65	40	17	1	0	0

—○— 10 mg/kg Ipilimumab: (events: 264/475), median and 95% CI: 27|60 (19.32-37.16)

—△--- Placebo: (events: 323/476), median and 95% CI: 17.05 (13.60-21.62)

10 mg/kg Ipilimumab vs. Placebo - hazard ratio and 95% CI: 0.76 (0.64-0.89)

Log-Rank p-value: 0.0008

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens (RFS) aus CA184-029

Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven zeigten sowohl in **CA209-238** und **CA184-029** einen rezidivfreien Überlebensvorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bzw. Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“ (Abbildung 7 und Abbildung 8).

Sowohl für **CA209-238** als auch **CA184-029** zeigte sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten rezidivfreien Überlebensraten ein numerischer Vorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bzw. Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“.

So lagen die 12-Monats-rezidivfreien Überlebensraten im Nivolumab-Arm bei 70,4 % und im zVT-Arm „beobachtendes Abwarten“ 56,3 %. Die beiden Ipilimumab-Gruppen der Studien **CA209-238** und **CA184-029** waren mit 60,0 % bzw. 64,7 % in etwa vergleichbar. Auch die 24-Monats-rezidivfreien Überlebensraten lagen im Nivolumab-Arm bei 62,6 % und im zVT-Arm „beobachtendes Abwarten“ bei 43,9 %. Auch hier waren die beiden Ipilimumab-Gruppen der Studien **CA209-238** und **CA184-029** mit 50,2 % bzw. 52,1 % vergleichbar. Es zeigten sich für die rezidivfreien Überlebensraten über die Zeit insgesamt stetig vergrößernde Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebensraten aus CA209-238

	<b>Nivolumab</b> N = 453	<b>Ipilimumab</b> N = 453
<b>Erhebungszeitpunkte</b>	<b>Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>	<b>Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>
6 Monate	79,6 (75,6; 83,1)	72,4 (68,0; 76,4)
9 Monate	74,7 (70,4; 78,4)	64,1 (59,4; 68,4)
12 Monate	70,4 (65,9; 74,4)	60,0 (55,2; 64,5)
18 Monate	65,8 (61,2; 70,0)	53,0 (48,1; 57,6)
24 Monate	62,6 (57,9; 67,0)	50,2 (45,3; 54,8)
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern.		

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebensraten aus CA184-029

	<b>Ipilimumab</b> N = 475	<b>Placebo</b> (stv. beobachtendes Abwarten) N = 476
<b>Erhebungszeitpunkte</b>	<b>Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>	<b>Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>
12 Monate	64,7 (60,15; 68,91)	56,3 (51,74; 60,69)
24 Monate	52,1 (47,34; 56,62)	43,9 (39,36; 48,35)
36 Monate	46,4 (41,69; 51,04)	35,4 (31,02; 39,74)
48 Monate	43,4 (38,64; 47,99)	33,5 (29,17; 37,81)
60 Monate	40,8 (36,03; 45,59)	30,3 (26,00; 34,63)
KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten		
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern.		

*Zusatzanalyse: Gesamtüberleben (OS)*

In der Studie **CA184-029** betrug das mediane OS unter Ipilimumab 86,6 Monate und wurde im Vergleichsarm (beobachtendes Abwarten) nicht erreicht. Das OS wurde statistisch signifikant unter Ipilimumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ verlängert (0,72 (95 %-KI: 0,58; 0,88),  $p = 0,0013$ ).

*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.*

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

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – Indirekter Vergleich

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<i>Primäre Analysen mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
453	171 (37,7)	453	221 (48,8)	475	260 (54,7)	476	314 (66,0)	0,526 (0,406; 0,681)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
453	171 (37,7)	453	221 (48,8)	475	260 (54,7)	476	314 (66,0)	0,526 (0,406; 0,681)	<0,001
<i>Analyse mit primärer Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i>									
Nach Bucher et al. <sup>(3)</sup>									
453	171 (37,7)	453	221 (48,8)	475	264 (55,6)	476	323 (67,9)	0,519 (0,401; 0,672)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(4)</sup>									
453	171 (37,7)	453	221 (48,8)	475	264 (55,6)	476	323 (67,9)	0,519 (0,401; 0,671)	<0,001
<b>Sensitivitätsanalysen</b>									
<i>Analyse mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(5)</sup>									
368	135 (36,7)	366	174 (47,5)	377	218 (57,8)	388	269 (69,3)	0,516 (0,387; 0,687)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(6)</sup>									
368	135 (36,7)	366	174 (47,5)	377	218 (57,8)	388	269 (69,3)	0,516 (0,387; 0,687)	<0,001

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(7)</sup>									
450	170 (37,8)	453	221 (48,8)	475	260 (54,7)	476	314 (66,0)	0,533 (0,411; 0,691)	<0,001
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p>(1) Nach Bucher et al., an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts</p> <p>(2) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts</p> <p>(3) Nach Bucher et al., primäre Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts</p> <p>(4) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, primäre Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts</p> <p>(5) Nach Bucher et al., an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts, Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC</p> <p>(6) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts, Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC</p> <p>(7) Nach Studie stratifizierte multivariate Cox-Regression unter Berücksichtigung der Kovariablen Krankheitsstadium bei Einschluss in die Studie, Alter, Geschlecht, ECOG PS sowie die beim jeweiligen Endpunkt aus den Subgruppenanalysen selektierten Faktoren (siehe Tabelle 4-11), an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts,</p>									

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ zeigen, dass das rezidivfreie Überleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR: 0,526 95 %-KI (0,406; 0,681),  $p > 0,001$ , nach Bucher et al. und mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte durch Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ um 47 % reduziert werden.

Der Vorteil ist unabhängig von der Operationalisierung des RFS in Bezug auf die Zensierungen bei Folgetherapien. Auch bei Betrachtung der primären Operationalisierung des Endpunktes RFS wird der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab beobachtet:

- Analyse mit primärer Operationalisierung, nach Bucher et al: HR: 0,519 (95 %-KI: 0,401; 0,672),  $p < 0,001$ .
- Analyse mit primärer Operationalisierung, nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,519 (95 %-KI: 0,401; 0,671),  $p < 0,001$ .

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde ebenfalls durch alle Sensitivitätsanalysen bestätigt. Die untersuchten Unterschiede in den Studien, insbesondere der unterschiedliche Einschluss von Patienten mit Krankheitsstadium IIIA bzw. IV in den Studien, haben keinen Einfluss auf das Resultat des indirekten Vergleichs. Die zeigt somit die Robustheit der Effekte gegenüber potenziellen Effektmodifikatoren:

- Analyse mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln, nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,516 (95 %-KI: 0,387; 0,687),  $p < 0,001$ .
- Analyse mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln, nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,516 (95 %-KI: 0,387; 0,687),  $p < 0,001$ .
- Analyse mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln, Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS: HR: 0,533 (95 %-KI: 0,411; 0,691),  $p < 0,001$ .

Da die Studien **CA209-238** und **CA184-029** die einzigen für den indirekten Vergleich verfügbaren Studien sind, waren keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen. Damit entfallen weitere Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Zur Vergleichbarkeit der Studien sowie zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Versorgungskontext in Deutschland siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1. Weitere indirekte Vergleiche (z.B. Netzwerkmetaanalysen) konnten nicht durchgeführt werden.

#### 4.3.2.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – 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 4-42: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nivolumab	Ipilimumab	Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten)
1	CA209-238	•	•	
1	CA184-029		•	•

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

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Morbidität – Fernmetastasenfreien Überleben (DMFS)

Studie	Operationalisierung
CA209-238	<p>Das fernmetastasenfreie Überleben (<i>Distant Metastases-free Survival</i>, DMFS) wurde anhand des Datums der Identifizierung der ersten Fernmetastase durch den Prüfarzt bestimmt und ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Fernmetastase oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet.</p> <p>Bei Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Erkrankung aufwiesen, wurde das Ereignis zum Datum der Randomisierung erfasst. Verstarb ein Patient ohne dokumentierte Fernmetastase, so wurde angenommen, dass dieser am Tag seines Todes Fernmetastasen hatte. Wies ein Patient keine Fernmetastasen auf und blieb am Leben, so wurde das DMFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung seines Tumorstatus zensiert. Bei Patienten, die keine Tumorbeurteilung nach der Randomisierung hatten und nicht verstarben, wurde das DMFS zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p>Die Krankheit wurde zu Studienbeginn (<i>Baseline</i>) und anschließend alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) im 1. Jahr bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen (<math>\pm 14</math> Tage) und anschließend alle 6 Monate bis maximal 5 Jahre, oder bis zum Auftreten eines lokalen, regionalen oder entfernten Rezidivs (abhängig davon, welches Ereignis als erstes stattfand) bei Patienten im Stadium IV und bis zum Auftreten eines entfernten Rezidivs bei Patienten im Stadium III.</p> <p>Die DMFS-Analyse wurde unter Einbeziehung aller randomisierten Patienten im Krankheitsstadium III durchgeführt. Die Analyseergebnisse (einschließlich der p-Werte) sind rein deskriptiv.</p> <p>Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p>
CA184-029	<p>Das fernmetastasenfreie Überleben (<i>Distant Metastases-free Survival</i>, DMFS) wurde anhand des Datums der Identifizierung der ersten Fernmetastase gemäß IRC-Beurteilung bestimmt und ist definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum der ersten Fernmetastase oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet.</p> <p>Bei Patienten, die nicht verstarben und keine Fernmetastasen aufwiesen, wurde das DMFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.</p> <p>Die Krankheit wurde zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen (<math>\pm 2</math> Wochen) über 3 Jahre bewertet. Danach wurde die Krankheit alle 24 Wochen bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression bewertet.</p> <p>Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.</p>

### Indirekter Vergleich

Die Operationalisierungen des Endpunktes DMFS unterscheiden sich bei den Studien auf zwei Arten:

- Erfassung der Erkrankung (Prüfarzt vs. IRC)
- Zensierungsregeln der Nachbehandlung (Zensierung vor Nachbehandlung vs. Zensierung unabhängig von Nachbehandlung)

Um größtmögliche Robustheit bei der Durchführung eines ITCs zu erreichen, wurden die Operationalisierungen, soweit möglich, angeglichen. Da es sich bei der Studie **CA209-238** um die pivotale Studie für das geplante Anwendungsgebiet handelt, wurde deren primäre Operationalisierung des RFS für die andere Studie angewendet.

Die Ergebnisdarstellung umfasst die Auswertung zum DMFS mit angepasster Operationalisierung sowie mit primärer Operationalisierung der beiden Studien. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden jedoch nur die Ergebnisse mittels angepasster Operationalisierung herangezogen.

*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 4-44: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-238	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CA184-029	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

### **Verzerrungspotenzial**

Der Endpunkt DMFS in der Studie **CA209-238** wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den DMFS als niedrig eingestuft.

Die Datenschnitte sind in Tabelle 4-33 aufgeführt.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA184-029** wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Die Datenschnitte sind in Tabelle 4-33 aufgeführt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DMFS daher als niedrig eingestuft.

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

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

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche

Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
<i>Datenschnitt 14. Dezember 2017</i>							
370	107 (28,9)	N.A. (N.A.; N.A.)	366	126 (34,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,757 (0,585; 0,980)	0,0340
<i>Datenschnitt 12. Juni 2017</i>							
369	93 (25,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	366	115 (31,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,725 (0,552; 0,953)	0,0204
AJCC = American Joint Committee on Cancer; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; 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 AJCC Stadium lt. IVRS.							
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. lt. IVRS.							

Für den DMFS zeigte sich in der Studie **CA209-238** ein statistisch signifikanter Vorteil von Nivolumab gegenüber Ipilimumab: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,757 (95 %-KI: 0,585; 0,980), p = 0,0340. Das Risiko des Auftretens eines Fernrezidivs konnte um 24,3 % durch Nivolumab gesenkt werden (Tabelle 4-45), Datenschnitt vom 14. Dezember 2017. Der statistisch signifikante Vorteil zeigte sich bereits beim Datenschnitt vom 12. Juni 2017. Das mediane DMFS wurde noch bei keinem Datenschnitt, in keinem der beiden Behandlungsarme erreicht.

Bis zum Datenschnitt im Dezember 2017 erlitten im Nivolumab-Arm 28,9 % ein Fernrezidiv, im Ipilimumab-Arm 34,4 % der Patienten.

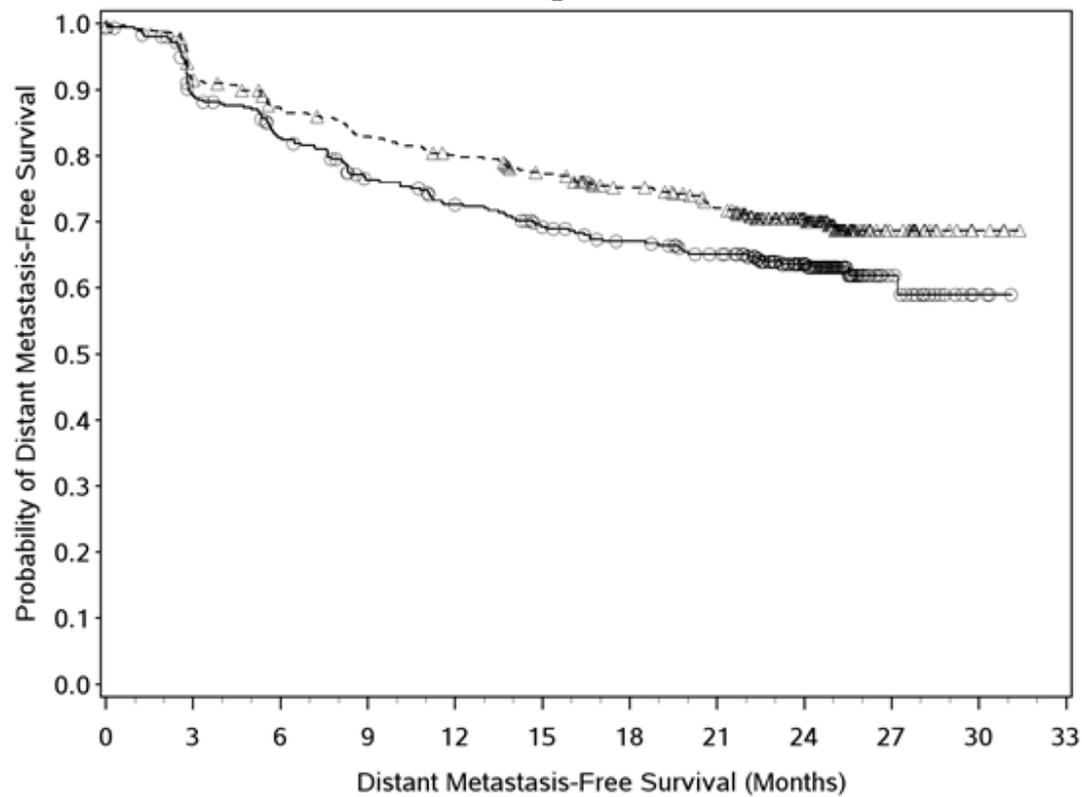
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche

Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Überlebenszeit in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
475	227 (47,8)	48,30 (35,45; 71,56)	476	279 (58,6)	27,47 (21,91; 34,79)	0,76 (0,64; 0,92)	0,0024
AJCC = American Joint Committee on Cancer; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil an randomisierten Patienten;							
(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.							
(2) Cox-Modell unstratifiziert							
(3) Log-rank Test unstratifiziert							

Für den Endpunkt DMFS zeigte sich in der Studie **CA184-029** ein statistisch signifikanter Vorteil von Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“: HR Ipilimumab vs. „beobachtendes Abwarten“ 0,76 (95 %-KI: 0,64; 0,92), p = 0,0024. Das mediane DMFS betrug im Ipilimumab-Arm 48,3 Monate und bei der zVT „beobachtendes Abwarten“ 27,47 Monate und wurde statistisch signifikant um 20,8 Monate durch Ipilimumab verlängert. Das Risiko des Auftretens eines Fernrezidiv konnte um 24 % durch Ipilimumab gesenkt werden.

Es erlitten im Ipilimumab-Arm 47,8 % der Patienten ein Fernrezidiv, im Arm des „beobachtenden Abwartens“ 58,6 % der Patienten.

Kaplan-Meier-Plot of Distant Metastasis-Free Survival based on Updated DBL - All Randomized Subjects with Stage III Disease

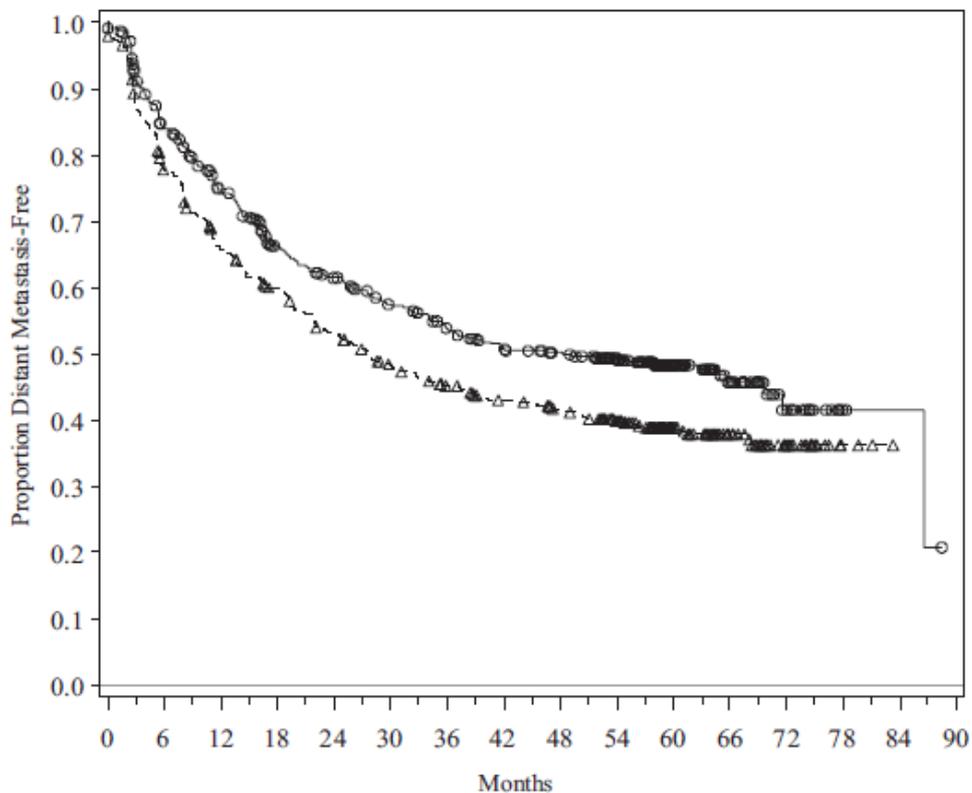


Number of Subjects at Risk												
Nivolumab 3mg/kg	370	334	312	295	283	269	249	231	175	24	4	0
Ipilimumab 10mg/kg	366	313	286	254	239	223	210	197	141	22	3	0

--△-- Nivolumab 3mg/kg (events : 107/370), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)  
 —○— Ipilimumab 10mg/kg (events : 126/366), median and 95% CI: N.A. (N.A., N.A.)  
 Hazard Ratio (Nivo 3 mg/kg over Ipi 10 mg/kg) and 95% CI: 0.76 (0.59, 0.98)  
 Stratified log-rank p-value: 0.0340

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) (Datenschnitt Dezember 2017) aus CA209-238

**Figure 7.3.3-1: Kaplan-Meier Plot of Distant Metastasis-free Survival - Intent-to-Treat Population**



**Number of Subjects at Risk**

Ipilimumab	475	381	323	274	250	227	207	190	180	155	91	43	17	3	2	0
Placebo	476	361	300	267	235	207	189	174	159	133	82	51	22	3	0	0

—○— 10 mg/kg Ipilimumab: (events: 227/475), median and 95% CI: 48.30 (35.45-71.56)

—△— Placebo: (events: 279/476), median and 95% CI: 27.47 (21.91-34.79)

10 mg/kg Ipilimumab vs. Placebo - hazard ratio and 95.8% CI: 0.76 (0.64-0.92)

Log-Rank p-value: 0.0024

Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) aus CA184-029

Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven zeigten sowohl in **CA209-238** und **CA184-029** einen fernmetastasenfreien Überlebensvorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bzw. Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“ (Abbildung 9 und Abbildung 10).

Sowohl für **CA209-238** als auch **CA184-029** zeigte sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten fernmetastasenfreien Überlebensraten ein numerischer Vorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bzw. Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“.

So lagen die 12-Monats-fernmastasenfreien Überlebensraten im Nivolumab-Arm bei 79,3 % und im zVT-Arm „beobachtendes Abwarten“ 65,8 %. Die beiden Ipilimumab-Gruppen der Studien **CA209-238** und **CA184-029** waren mit 71,4 % bzw. 74,3 % in etwa vergleichbar. Auch die 24-Monats-fernmastasenfreien Überlebensraten lagen im Nivolumab-Arm bei 70,0 % und im zVT-Arm „beobachtendes Abwarten“ bei 38,9 %. Auch hier waren die beiden Ipilimumab-Gruppen der Studien **CA209-238** und **CA184-029** mit 61,5 % bzw. 61,5 % vergleichbar. Es zeigten sich für die fernmetastasenfreien Überlebensraten über die Zeit insgesamt stetig vergrößernde Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Kaplan-Meier-fernmastasenfreien Überlebensraten aus CA209-238

	<b>Nivolumab</b> N = 453	<b>Ipilimumab</b> N = 453
<b>Erhebungszeitpunkte</b>	<b>Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>	<b>Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>
6 Monate	86,5 (83,0; 89,4)	81,3 (77,3; 84,7)
9 Monate	82,4 (78,5; 85,6)	74,8 (70,4; 78,7)
12 Monate	79,3 (75,2; 82,8)	71,4 (66,8; 75,4)
18 Monate	74,8 (70,5; 78,7)	65,3 (60,5; 69,7)
24 Monate	70,0 (65,4; 74,1)	61,5 (56,6; 66,0)

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten  
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Kaplan-Meier-fernmastasenfreien Überlebensraten aus CA184-029

	<b>Ipilimumab</b> N = 475	<b>Placebo</b> (stv. beobachtendes Abwarten) N = 476
<b>Erhebungszeitpunkte</b>	<b>Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>	<b>Überlebensrate in % (95 %-KI)<sup>(1)</sup></b>
12 Monate	74,3 (69,98; 78,04)	65,8 (61,27; 69,88)
24 Monate	61,5 (56,75; 65,85)	53,3 (48,58; 57,70)
36 Monate	53,9 (49,04; 58,50)	45,2 (40,53; 49,70)
48 Monate	50,2 (45,30; 54,87)	41,5 (36,87; 46,02)
60 Monate	48,3 (43,36; 53,04)	38,9 (34,29; 43,47)

KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der randomisierten Patienten  
(1) Überlebensrate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern.

*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.*

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

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – Indirekter Vergleich

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<i>Primäre Analysen mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
453	132 (29,1)	453	163 (36,0)	475	193 (40,6)	476	229 (48,1)	0,573 (0,425; 0,772)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
453	132 (29,1)	453	163 (36,0)	475	193 (40,6)	476	229 (48,1)	0,573 (0,425; 0,772)	<0,001
<i>Analyse mit primärer Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i>									
Nach Bucher et al. <sup>(3)</sup>									
453	132 (29,1)	453	163 (36,0)	475	227 (47,8)	476	279 (58,6)	0,558 (0,418; 0,745)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(4)</sup>									
453	132 (29,1)	453	163 (36,0)	475	227 (47,8)	476	279 (58,6)	0,557 (0,417; 0,743)	<0,001
<b>Sensitivitätsanalysen</b>									
<i>Analyse mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(5)</sup>									
368	107 (29,2)	366	126 (34,4)	377	166 (44,0)	388	199 (51,3)	0,605 (0,435; 0,841)	0,003
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(6)</sup>									
368	107 (29,2)	366	126 (34,4)	377	166 (44,0)	388	199 (51,3)	0,605 (0,435; 0,841)	0,003

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(7)</sup>									
343	104 (30,3)	348	122 (35,1)	475	193 (40,6)	476	229 (48,1)	0,623 (0,450; 0,861)	0,001
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p>(1) Nach Bucher et al., an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts</p> <p>(2) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts</p> <p>(3) Nach Bucher et al., primäre Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts</p> <p>(4) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, primäre Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts</p> <p>(5) Nach Bucher et al., an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts, Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC</p> <p>(6) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts, Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC</p> <p>(7) Nach Studie stratifizierte multivariate Cox-Regression unter Berücksichtigung der Kovariablen Krankheitsstadium bei Einschluss in die Studie, Alter, Geschlecht, ECOG PS sowie die beim jeweiligen Endpunkt aus den Subgruppenanalysen selektierten Faktoren (siehe Tabelle 4-11), an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts</p>									

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ zeigen, dass das fernmetastasenfreie Überleben mit Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (nach Bucher et al. und mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression: HR: 0,573 95 %-KI (0,425; 0,772). Das Risiko des Auftretens eines Fernrezidivs konnte durch Nivolumab um 43 % reduziert werden.

Auch bei Betrachtung der primären Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes DMFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab:

- Analyse mit primärer Operationalisierung, nach Bucher et al: HR: 0,558 (95 %-KI: 0,418; 0,745),  $p < 0,001$ .
- Analyse mit primärer Operationalisierung, nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,557 (95 %-KI: 0,417; 0,743),  $p < 0,001$ .

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde in den Sensitivitätsanalysen bestätigt. Die untersuchten Unterschiede in den Studien, insbesondere der unterschiedliche Einschluss von Patienten mit Krankheitsstadium IIIA bzw. IV in den Studien, haben keinen Einfluss auf das Resultat des indirekten Vergleichs. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Effekte gegenüber potenziellen Effektmodifikatoren:

- Analyse mit angepasster Operationalisierung, nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,605 (95 %-KI: 0,435; 0,841),  $p = 0,003$ .
- Analyse mit angepasster Operationalisierung, nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,605 (95 %-KI: 0,435; 0,841),  $p = 0,003$ .
- Analyse mit angepasster Operationalisierung, Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Lymphknotenbeteiligung I: HR: 0,623 (95 %-KI: 0,450; 0,861),  $p = 0,001$ .

Da die Studien **CA209-238** und **CA184-029** die einzigen für den indirekten Vergleich verfügbaren Studien sind, waren keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen, es entfallen dadurch auch die weiteren Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Die Vergleichbarkeit der Studien sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den Versorgungskontext werden in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargestellt. Weitere indirekte Vergleiche (z.B. Netzwerkmetaanalysen) konnten nicht durchgeführt werden.

#### 4.3.2.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – 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 4-50: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nivolumab	Ipilimumab	Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten)
1	CA209-238	•	•	
1	CA184-029		•	•

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

Tabelle 4-51: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-238	<p>Bewertung der krankheitsbedingten Symptome anhand des <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - 30-item core</i> (EORTC QLQ-C30)-Fragebogens Version 3.0. Folgende Skalen wurden gemäß des statistischen Analyseplans berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe (Frage 8)</li> <li>• Schmerz (Frage 9 und 19)</li> <li>• Fatigue (Frage 10, 12 und 18)</li> <li>• Schlaflosigkeit (Frage 11)</li> <li>• Appetitminderung (Frage 13)</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15)</li> <li>• Obstipation (Frage 16)</li> <li>• Diarrhoe (Frage 17)</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28): nicht berücksichtigt im Dossier</li> </ul> <p>Die Erhebung der Symptome erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu folgenden definierten Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1 der Wochen 1, 5, 7, 11, 17, 25, 37 und 49 sowie</li> <li>• während der Nachbeobachtungs-Visiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Follow-up 1</i> (30 Tage [<math>\pm 7</math> Tage] nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei Studienabbruch [<math>\pm 7</math> Tage], wenn der Studienabbruch mehr als 37 Tage nach der letzten Dosis stattfand) und</li> <li>○ <i>Follow-up 2</i> (84 Tage [<math>\pm 7</math> Tage] nach <i>Follow-up 1</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Werte aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden in eine metrische Skala (0-100) umgewandelt. Bei den Symptomskalen weist ein niedriger Score auf einen besseren Status der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (<i>Health-related Quality of Life, HRQoL</i>) hin. Eine Verringerung gegenüber des Ausgangsscores (<i>Baseline</i>) auf den Symptomskalen bedeutet eine Verbesserung der HRQoL. Eine Differenz von 10 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen auf der 100 Punkte-Skala wird als klinisch signifikant angesehen (gemäß <i>Osoba</i>-Kriterien).</p> <p>Fehlende Werte wurden ersetzt. Hierfür wurde angenommen, dass der Wert der fehlenden Items dem mittleren Wert aller vorhandenen Items einer Skala entsprach, in der mindestens die Hälfte aller Items ausgefüllt worden war. Eine Skala, in der weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden war, wurde als fehlend behandelt. Diese Methode ist im Score-Handbuch vorgeschlagen. Ein Fragebogen wurde als eingegangen angesehen, wenn mindestens eine der 15 Skalen ausgefüllt worden war (nach Imputation).</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden die Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Ein <math>HR &lt; 1</math> bedeutet einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt.</p>
CA184-029	<p>Bewertung der krankheitsbedingten Symptome anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Folgende Skalen wurden gemäß des statistischen Analyseplans berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe (Frage 8)</li> <li>• Schmerz (Frage 9 und 19)</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue (Frage 10, 12 und 18)</li> <li>• Schlaflosigkeit (Frage 11)</li> <li>• Appetitminderung (Frage 13)</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15)</li> <li>• Obstipation (Frage 16)</li> <li>• Diarrhoe (Frage 17)</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28): nicht berücksichtigt im Dossier</li> </ul> <p>Die Erhebung der Symptomatik erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu folgenden definierten Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Innerhalb 1 Woche vor der ersten Behandlung, an Tag 22, 43 und 64 (<math>\pm 3</math> Tage), in Woche 24 und anschließend alle 12 Wochen (Erhaltungstherapie) bis maximal 2 Jahre unabhängig vom Krankheitsverlauf.</li> </ul> <p>Bei den Symptomskalen weist ein niedriger Score auf einen besseren Status der HRQoL hin. Eine Verringerung gegenüber des Ausgangsscores (<i>Baseline</i>) auf den Symptomskalen bedeutet eine Verbesserung der HRQoL. Eine Differenz von 10 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen auf der 100 Punkte-Skala wird als klinisch signifikant angesehen (gemäß <i>Osova</i>-Kriterien).</p> <p>Fehlende Werte wurden ersetzt. Hierfür wurde angenommen, dass der Wert der fehlenden Items dem mittleren Wert aller vorhandenen Items einer Skala entsprach, in der mindestens die Hälfte aller Items ausgefüllt worden war. Eine Skala, in der weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden war, wurde als fehlend behandelt.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden die Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Ein <math>HR &lt; 1</math> bedeutet einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der auswertbaren Patienten durchgeführt.</p> <p>Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt.</p>

### Indirekter Vergleich

Für jede Skala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens war die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung definiert, als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt, an dem die jeweilige Skala um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zur Ausgangserhebung (*Baseline*) abnahm. Patienten, deren Werte sich nicht um 10 Punkte verschlechterten, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung zensiert. Für die Analyse jedes Endpunkts der Symptomatik und Lebensqualität wurde der Wert zu Studienbeginn des Patienten als Kovariate einbezogen. Patienten ohne Ausgangserhebung (*Baseline*) wurden zusammen mit Patienten, die überhaupt nicht erfasst wurden, von der Analyse ausgeschlossen.

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 4-52: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-238	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA184-029	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA209-238** wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die klinische Relevanzschwelle (*Minimal Important Difference*, MID) für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird darum als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA184-029** wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die MID für Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. 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 für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

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

Tabelle 4-53: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	Nivolumab		Ipilimumab	
	Anzahl der Patienten unter Nivolumab zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)	Anzahl der Patienten unter Ipilimumab zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)
Woche 1 (Studienbeginn)	453	443 (97,8)	453	435 (96,0)
Woche 5	445	417 (93,7)	416	384 (92,3)
Woche 7	441	423 (95,9)	378	352 (93,1)
Woche 11	425	402 (94,6)	292	265 (90,8)
Woche 17	384	351 (91,4)	206	191 (92,7)
Woche 25	349	320 (91,7)	178	158 (88,8)
Woche 37	309	267 (86,4)	146	124 (84,9)
Woche 49	280	243 (86,8)	125	105 (84,0)
Woche 61	1	0	0	0
Follow-Up 1	449	378 (84,2)	445	348 (78,2)
Follow-Up 2	438	334 (76,3)	441	316 (71,7)

Der Anteil der ausgefüllten Fragebögen lag sowohl unter Nivolumab als auch unter Ipilimumab zu allen Erhebungszeitpunkten bis zur Woche 49 über 70 % (siehe Tabelle 4-53).

Tabelle 4-54: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche

Berücksichtigungsanteil EORTC QLQ-C30	Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
	Anzahl der Patienten unter Ipilimumab zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)	Anzahl der Patienten unter Placebo (stv. beobachtendes Abwarten) zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt	Anzahl / Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt n (%)
Woche 1 (Studienbeginn)	475	449 (94,5)	476	444 (93,3)
Woche 4	472	423 (89,6)	474	449 (94,7)
Woche 7	471	380 (80,7)	473	441 (93,2)
Woche 10	471	377 (69,3)	471	433 (91,9)
Woche 24	459	318 (70,0)	460	375 (81,5)
Woche 36	443	310 (67,9)	442	335 (75,8)
Woche 48	433	294 (67,9)	423	299 (70,7)
Woche 60	421	259 (61,5)	406	275 (67,7)
Woche 72	410	234 (57,1)	390	267 (68,5)
Woche 84	400	218 (54,5)	377	246 (65,3)
Woche 96	384	212 (55,2)	359	228 (63,5)
Woche 108	356	167 (46,9)	336	187 (55,7)

In der Studie CA184-029 lag der Anteil der auswertbaren Patienten des EORTC QLQ-C30-Fragebogens unter Ipilimumab bis Woche 48 bei ca. 70 %. Unter „beobachtendem Abwarten“ lag der Anteil der auswertbaren Patienten bis Woche 48 ebenfalls bei ca. 70 %.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
Fatigue	442	329 (74,4)	2,333 (1,446; 2,333)	435	343 (78,9)	1,413 (1,380; 1,413)	0,715 (0,614; 0,834)	<0,001
Übelkeit und Erbrechen	442	157 (35,5)	N.A. (15,474; N.A.)	435	179 (41,1)	14,029 (8,542; N.A.)	0,658 (0,530; 0,817)	<0,001
Schmerz	443	245 (55,3)	8,345 (5,585; 11,105)	435	247 (56,8)	3,910 (3,647; 5,618)	0,745 (0,623; 0,890)	0,001
Dyspnoe	442	181 (41,0)	15,704 (15,409; N.A.)	435	174 (40,0)	15,211 (11,072; N.A.)	0,811 (0,658; 1,000)	0,050
Schlaflosigkeit	442	202 (45,7)	16,690 (11,105; N.A.)	434	248 (57,1)	4,140 (3,647; 5,552)	0,588 (0,487; 0,710)	<0,001
Appetitminderung	442	161 (36,4)	N.A. (15,441; N.A.)	435	200 (46,0)	9,199 (5,585; N.A.)	0,571 (0,463; 0,705)	<0,001
Obstipation	441	141 (32,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	434	124 (28,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,935 (0,733; 1,192)	0,587
Diarrhoe	442	162 (36,7)	16,723 (15,507; N.A.)	433	205 (47,3)	11,072 (5,290; 14,686)	0,572 (0,464; 0,704)	<0,001

AJCC = American Joint Committee on Cancer; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; 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 AJCC Stadium lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. lt. IVRS.

Für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome in der Studie **CA209-238** für sechs der acht Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab:

- Fatigue: HR: 0,715 (95 %-KI: 0,614; 0,834),  $p < 0,001$ .
- Übelkeit und Erbrechen: HR: 0,658 (95 %-KI: 0,53; 0,817),  $p < 0,001$ .
- Schmerz: HR: 0,745 (95 %-KI: 0,623; 0,890),  $p = 0,001$ .
- Schlaflosigkeit: HR: 0,588 (95 %-KI: 0,487; 0,710),  $p < 0,001$ .
- Appetitminderung: HR: 0,571 (95 %-KI: 0,463; 0,705),  $p < 0,001$ .
- Diarrhoe: HR: 0,572 (95 %-KI: 0,464; 0,704),  $p < 0,001$ .

Für die Symptome Dyspnoe und Obstipation war die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

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

Tabelle 4-56: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche

EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
Fatigue	449	362 (80,6)	1,413 (1,413; 1,446)	444	294 (66,2)	2,103 (2,070; 5,487)	1,534 (1,314; 1,792)	<0,001
Übelkeit und Erbrechen	449	199 (44,3)	22,045 (14,357; N.A.)	444	142 (32,0)	N.A. (25,528; N.A.)	1,527 (1,232; 1,894)	<0,001
Schmerz	449	262 (58,4)	8,312 (5,388; 10,480)	444	225 (50,7)	13,799 (10,382; 22,012)	1,290 (1,079; 1,541)	0,005
Dyspnoe	449	210 (46,8)	17,117 (13,602; 22,472)	443	140 (31,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	1,684 (1,361; 2,088)	<0,001
Schlaflosigkeit	449	253 (56,3)	8,739 (5,552; 13,569)	444	190 (42,8)	24,641 (16,789; N.A.)	1,508 (1,250; 1,821)	<0,001
Appetitminderung	448	217 (48,4)	16,230 (11,039; 21,585)	444	127 (28,6)	N.A. (N.A.; N.A.)	2,016 (1,618; 2,506)	<0,001
Obstipation	448	126 (28,1)	N.A. (25,462; N.A.)	444	133 (30,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,935 (0,732; 1,192)	0,585
Diarrhoe	445	243 (54,6)	8,476 (5,322; 13,569)	443	183 (41,3)	24,871 (21,290; N.A.)	1,582 (1,305; 1,919)	<0,001

AJCC = American Joint Committee on Cancer; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.  
(2) Cox-Modell unstratifiziert  
(3) Log-rank Test unstratifiziert

In der Studie **CA184-029** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome für sieben der acht Symptome ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“:

- Fatigue: HR: 1,534 (95 %-KI: 1,314; 1,792),  $p < 0,001$ .
- Übelkeit und Erbrechen: HR: 1,527 (95 %-KI: 1,232; 1,894),  $p < 0,001$ .
- Schmerz: HR: 1,290 (95 %-KI: 1,079; 1,541),  $p = 0,005$ .
- Dyspnoe: HR: 1,684 (95 %-KI: 1,361; 2,088),  $p < 0,001$ .
- Schlaflosigkeit: HR: 1,508 (95 %-KI: 1,250; 1,821),  $p < 0,001$ .
- Appetitminderung: HR: 2,016 (95 %-KI: 1,618; 2,506),  $p < 0,001$ .
- Diarrhoe: HR: 1,582 (95 %-KI: 1,305; 1,919),  $p < 0,001$ .

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Obstipation war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

*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.*

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

Tabelle 4-57: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – Indirekter Vergleich

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<b>Fatigue</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
442	329 (74,4)	435	343 (78,9)	449	362 (80,6)	444	294 (66,2)	1,097 (0,883; 1,364)	0,403
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
442	329 (74,4)	435	343 (78,9)	449	362 (80,6)	444	294 (66,2)	1,181 (0,951; 1,466)	0,132
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
358	265 (74,0)	354	284 (80,2)	357	289 (81,0)	366	238 (65,0)	1,053 (0,826; 1,341)	0,679
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
358	265 (74,0)	354	284 (80,2)	357	289 (81,0)	366	238 (65,0)	1,146 (0,902; 1,457)	0,265
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
439	329 (74,9)	435	343 (78,9)	449	362 (80,6)	444	294 (66,2)	1,189 (0,958; 1,476)	0,117
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
442	157 (35,5)	435	179 (41,1)	449	199 (44,3)	444	142 (32,0)	1,005 (0,74; 1,364)	0,977

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
442	157 (35,5)	435	179 (41,1)	449	199 (44,3)	444	142 (32,0)	1,066 (0,786; 1,445)	0,682
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
358	126 (35,2)	354	151 (42,7)	357	155 (43,4)	366	108 (29,5)	0,973 (0,690; 1,372)	0,876
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
358	126 (35,2)	354	151 (42,7)	357	155 (43,4)	366	108 (29,5)	1,036 (0,736; 1,458)	0,840
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
413	150 (36,3)	413	172 (41,6)	449	199 (44,3)	444	142 (32,0)	1,063 (0,781; 1,446)	0,699
<b>Schmerz</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
443	245 (55,3)	435	247 (56,8)	449	262 (58,4)	444	225 (50,7)	0,960 (0,746; 1,236)	0,754
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
443	245 (55,3)	435	247 (56,8)	449	262 (58,4)	444	225 (50,7)	1,000 (0,778; 1,285)	0,999
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
358	196 (54,7)	354	198 (55,9)	357	204 (57,1)	366	183 (50,0)	0,954 (0,720; 1,265)	0,745

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
358	196 (54,7)	354	198 (55,9)	357	204 (57,1)	366	183 (50,0)	0,990 (0,748; 1,312)	0,946
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
439	242 (55,1)	435	247 (56,8)	449	262 (58,4)	444	225 (50,7)	1,004 (0,780; 1,292)	0,975
<b>Dyspnoe</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
442	181 (41,0)	435	174 (40,0)	449	210 (46,8)	443	140 (31,6)	1,366 (1,012; 1,844)	0,041
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
442	181 (41,0)	435	174 (40,0)	449	210 (46,8)	443	140 (31,6)	1,385 (1,027; 1,867)	0,033
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
358	147 (41,1)	354	140 (39,5)	357	163 (45,7)	365	109 (29,9)	1,420 (1,014; 1,988)	0,041
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
358	147 (41,1)	354	140 (39,5)	357	163 (45,7)	365	109 (29,9)	1,427 (1,020; 1,996)	0,038
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
343	141 (41,1)	339	133 (39,2)	429	201 (46,9)	418	135 (32,3)	1,406 (1,017; 1,943)	0,039

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<b>Schlaflosigkeit</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
442	202 (45,7)	434	248 (57,1)	449	253 (56,3)	444	190 (42,8)	0,887 (0,680; 1,158)	0,378
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
442	202 (45,7)	434	248 (57,1)	449	253 (56,3)	444	190 (42,8)	0,936 (0,718; 1,219)	0,622
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
358	165 (46,1)	353	202 (57,2)	357	195 (54,6)	366	152 (41,5)	0,845 (0,628; 1,138)	0,268
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
358	165 (46,1)	353	202 (57,2)	357	195 (54,6)	366	152 (41,5)	0,895 (0,666; 1,204)	0,464
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
439	201 (45,8)	434	248 (57,1)	449	253 (56,3)	444	190 (42,8)	0,945 (0,724; 1,232)	0,674
<b>Appetitminderung</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
442	161 (36,4)	435	200 (46,0)	448	217 (48,4)	444	127 (28,6)	1,151 (0,850; 1,559)	0,364
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
442	161 (36,4)	435	200 (46,0)	448	217 (48,4)	444	127 (28,6)	1,199 (0,887; 1,623)	0,238

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
358	135 (37,7)	354	165 (46,6)	356	166 (46,6)	366	99 (27,0)	1,137 (0,810; 1,596)	0,459
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
358	135 (37,7)	354	165 (46,6)	356	166 (46,6)	366	99 (27,0)	1,190 (0,849; 1,669)	0,312
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
439	160 (36,4)	435	200 (46,0)	448	217 (48,4)	444	127 (28,6)	1,201 (0,887; 1,626)	0,236
<b>Obstipation</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
441	141 (32,0)	434	124 (28,6)	448	126 (28,1)	444	133 (30,0)	0,873 (0,619; 1,232)	0,441
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
441	141 (32,0)	434	124 (28,6)	448	126 (28,1)	444	133 (30,0)	0,878 (0,623; 1,238)	0,458
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
357	115 (32,2)	353	107 (30,3)	356	93 (26,1)	366	105 (28,7)	0,758 (0,516; 1,114)	0,158
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
357	115 (32,2)	353	107 (30,3)	356	93 (26,1)	366	105 (28,7)	0,760 (0,517; 1,116)	0,161

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
438	140 (32,0)	434	124 (28,6)	448	126 (28,1)	444	133 (30,0)	0,880 (0,624; 1,242)	0,468
<b>Diarrhoe</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
442	162 (36,7)	433	205 (47,3)	445	243 (54,6)	443	183 (41,3)	0,904 (0,681; 1,201)	0,487
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
442	162 (36,7)	433	205 (47,3)	445	243 (54,6)	443	183 (41,3)	0,967 (0,730; 1,283)	0,818
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
357	131 (36,7)	352	166 (47,2)	353	191 (54,1)	365	149 (40,8)	0,872 (0,636; 1,195)	0,393
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
357	131 (36,7)	352	166 (47,2)	353	191 (54,1)	365	149 (40,8)	0,920 (0,672; 1,259)	0,602
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
412	154 (37,4)	411	196 (47,7)	445	243 (54,6)	443	183 (41,3)	0,970 (0,729; 1,291)	0,834

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p>(1) Nach Bucher et al.                      (2) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression                      (3) Nach Bucher et al., Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC                      (4) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC                      (5) Nach Studie stratifizierte multivariate Cox-Regression unter Berücksichtigung der Kovariablen Krankheitsstadium bei Einschluss in die Studie, Alter, (5) Geschlecht, ECOG PS sowie die beim jeweiligen Endpunkt aus den Subgruppenanalysen selektierten Faktoren (siehe Tabelle 4-11)</p>									

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ zeigen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz) Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation und Diarrhoe nicht statistisch signifikant unterschiedlich ist:

#### Fatigue

- Nach Bucher et al: HR: 1,097 (95 %-KI: 0,883; 1,364),  $p = 0,403$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,181 (95 %-KI: 0,951; 1,466),  $p = 0,132$ .

#### Übelkeit und Erbrechen

- Nach Bucher et al: HR: 1,005 (95 %-KI: 0,74; 1,364),  $p = 0,977$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,066 (95 %-KI: 0,786; 1,445),  $p = 0,682$ .

#### Schmerz

- Nach Bucher et al: HR: 0,960 (95 %-KI: 0,746; 1,236) ,  $p = 0,754$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,000 (95 %-KI: 0,778; 1,285),  $p = 0,999$ .

#### Schlaflosigkeit

- Nach Bucher et al: HR: 0,887 (95 %-KI: 0,680; 1,158),  $p = 0,378$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,936 (95 %-KI: 0,718; 1,219),  $p = 0,622$ .

#### Appetitminderung

- Bucher et al: HR: 1,151 (95 %-KI: 0,850; 1,559),  $p = 0,364$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,199 (95 %-KI: 0,887; 1,623),  $p = 0,238$ .

#### Obstipation

- Nach Bucher et al: HR: 0,873 (95 %-KI: 0,619; 1,232),  $p = 0,441$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,878 (95 %-KI: 0,623; 1,238) ,  $p = 0,458$ .

## Diarrhoe

- Nach Bucher et al: HR: 0,904 (95 %-KI: 0,681; 1,201),  $p = 0,487$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,967 (95 %-KI: 0,730; 1,283),  $p = 0,818$ .

Die Zeit bis zur Verschlechterung des Symptoms Dyspnoe war jedoch statistisch signifikant unterschiedlich zuungunsten von Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ (nach Bucher et al.: HR: 1,366; 95 %-KI (1,012; 1,844),  $p = 0,041$ , mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression: HR: 1,385 (95 %-KI: 1,027; 1,867),  $p = 0,033$ ). Die niedrigen Ausgangswerte des Symptoms in beiden Studien weisen jedoch auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hin, sodass Dyspnoe der Kategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugeordnet wird und kein Nachteil unter Nivolumab abgeleitet wird. [1]

Die Ergebnisse zur Symptomatik wurden jeweils durch alle Sensitivitätsanalysen bestätigt. Dies zeigt die Robustheit der Ergebnisse hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren wie das Krankheitsstadium bei Einschluss in den Studien, Geschlecht, Alter, etc.

## Fatigue

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,053 (95 %-KI: 0,826; 1,341),  $p = 0,679$
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,146 (95 %-KI: 0,902; 1,457),  $p = 0,265$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,189 (95 %-KI: 0,958; 1,476),  $p = 0,117$ .

## Übelkeit und Erbrechen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,973 (95 %-KI: 0,690; 1,372),  $p = 0,876$
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,036 (95 %-KI: 0,736; 1,458),  $p = 0,840$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Region III – Gesamtpopulation: HR: 1,063 (95 %-KI: 0,781; 1,446),  $p = 0,699$ .

### Schmerz

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,954 (95 %-KI: 0,720; 1,265), p = 0,745.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,990 (95 %-KI: 0,748; 1,312), p = 0,946.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,004 (95 %-KI: 0,780; 1,292), p = 0,975.

### Dyspnoe

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,420 (95 %-KI: 1,014; 1,988), p = 0,041.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,427 (95 %-KI: 1,020; 1,996), p = 0,038.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Ulzeration – Gesamtpopulation: HR: 1,406 (95 %-KI: 1,017; 1,943), p = 0,039.

### Schlaflosigkeit

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,845 (95 %-KI: 0,628; 1,138), p = 0,268.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,895 (95 %-KI: 0,666; 1,204), p = 0,464.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 0,945 (95 %-KI: 0,724; 1,232), p = 0,674.

### Appetitminderung

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,137 (95 %-KI: 0,810; 1,596), p = 0,459.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,190 (95 %-KI: 0,849; 1,669), p = 0,312.

- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,201 (95 %-KI: 0,887; 1,626), p = 0,236.

#### Obstipation

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,758 (95 %-KI: 0,516; 1,114), p = 0,158.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,760 (95 %-KI: 0,517; 1,116), p = 0,161.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 0,880 (95 %-KI: 0,624; 1,242), p = 0,468.

#### Diarrhoe

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,872 (95 %-KI: 0,636; 1,195), p = 0,393.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,920 (95 %-KI: 0,672; 1,259), p = 0,602.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Region III – Gesamtpopulation: HR: 0,970 (95 %-KI: 0,729; 1,291), p = 0,834.

Bis auf das Symptom Dyspnoe zeigte sich somit keine Verschlechterung der Symptomatik bei der Gabe von Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“, nach den Ergebnissen des indirekten Vergleichs.

Da die Studien **CA209-238** und **CA184-029** die einzigen für den indirekten Vergleich verfügbaren Studien sind, waren keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen, es entfallen dadurch auch die weiteren Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Die Vergleichbarkeit der Studien (Studienpopulation, Operationalisierung der Endpunkte etc. wird in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargestellt. Weitere indirekte Vergleiche (z.B. Netzwerkmetaanalysen) konnten nicht durchgeführt werden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den Versorgungskontext wird auf den Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.2.1.3.1.4 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – 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 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Nivolumab	Ipilimumab	Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten)
1	CA209-238	•	•	
1	CA184-029		•	•

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

Tabelle 4-59: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-238	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health-related Quality of Life, HRQoL) anhand des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - 30-item core (EORTC QLQ-C30)-Fragebogens Version 3.0. Folgende Skalen wurden gemäß des statistischen Analyseplans berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion (Frage 1 bis 5)</li> <li>• Rollenfunktion (Frage 6 und 7)</li> <li>• Emotionale Funktion (Frage 21 bis 24)</li> <li>• Kognitive Funktion (Frage 20 und 25)</li> <li>• Soziale Funktion (Frage 26 und 27)</li> <li>• Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität (Frage 29 und 30)</li> </ul> <p>Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu folgenden definierten Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1 der Wochen 1, 5, 7, 11, 17, 25, 37 und 49 sowie</li> <li>• während der Nachbeobachtungs-Visiten: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Follow-up 1</i> (30 Tage [<math>\pm 7</math> Tage] nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei Studienabbruch [<math>\pm 7</math> Tage], wenn der Studienabbruch mehr als 37 Tage nach der letzten Dosis stattfand) und</li> <li>○ <i>Follow-up 2</i> (84 Tage [<math>\pm 7</math> Tage] nach <i>Follow-up 1</i>).</li> </ul> </li> </ul> <p>Die Werte aus dem EORTC QLQ-C30-Fragebogen wurden in eine metrische Skala (0-100) umgewandelt, sodass ein höherer Score auf allen Funktionsskalen und ein höherer globaler Gesundheitsstatus auf eine bessere HRQoL hinweisen. Eine Erhöhung gegenüber des Ausgangsscores (<i>Baseline</i>) bedeutet somit eine Verbesserung der Lebensqualität. Eine Differenz von 10 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen auf der 100 Punkte-Skala wird als klinisch signifikant angesehen (gemäß <i>Osoba</i>-Kriterien).</p> <p>Fehlende Werte wurden ersetzt. Hierfür wurde angenommen, dass der Wert der fehlenden Items dem mittleren Wert aller vorhandenen Items einer Skala entsprach, in der mindestens die Hälfte aller Items ausgefüllt worden war. Eine Skala, in der weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden war, wurde als fehlend behandelt. Diese Methode ist im Score-Handbuch vorgeschlagen. Ein Fragebogen wurde als eingegangen angesehen, wenn mindestens eine der 15 Skalen ausgefüllt worden war (nach Imputation).</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden die Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Ein <math>HR &lt; 1</math> bedeutet einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt.</p>
CA184-029	<p>Bewertung der HRQoL anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Folgende Skalen wurden gemäß des statistischen Analyseplans berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion (Frage 1 bis 5)</li> <li>• Rollenfunktion (Frage 6 und 7)</li> <li>• Emotionale Funktion (Frage 21 bis 24)</li> <li>• Kognitive Funktion (Frage 20 und 25)</li> <li>• Soziale Funktion (Frage 26 und 27)</li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität (Frage 29 und 30)</li> </ul> <p>Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu folgenden definierten Zeitpunkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Innerhalb 1 Woche vor der ersten Behandlung, an Tag 22, 43 und 64 (<math>\pm 3</math> Tage), in Woche 24 und anschließend alle 12 Wochen (Erhaltungstherapie) bis maximal 2 Jahre unabhängig vom Krankheitsverlauf.</li> </ul> <p>Ein höherer Score auf allen Funktionsskalen und ein höherer globaler Gesundheitsstatus weisen auf eine bessere HRQoL hin. Ein Anstieg gegenüber des Ausgangsscores (<i>Baseline</i>) bedeutet eine Verbesserung der Lebensqualität. Bei den Symptomskalen weist ein niedriger Score auf einen besseren Status der HRQoL hin. Eine Verringerung gegenüber des Ausgangsscores (<i>Baseline</i>) auf den Symptomskalen bedeutet eine Verbesserung der HRQoL. Eine Differenz von 10 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen auf der 100 Punkte-Skala wird als klinisch signifikant angesehen (gemäß <i>Osoba</i>-Kriterien).</p> <p>Fehlende Werte wurden ersetzt. Hierfür wurde angenommen, dass der Wert der fehlenden Items dem mittleren Wert aller vorhandenen Items einer Skala entsprach, in der mindestens die Hälfte aller Items ausgefüllt worden war. Eine Skala, in der weniger als die Hälfte der Items beantwortet worden war, wurde als fehlend behandelt.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden die Zeit bis zur Verschlechterung des jeweiligen Scores um mindestens 10 Einheiten nach der Kaplan-Meier-Methode und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen. Ein <math>HR &lt; 1</math> bedeutet einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert.</p> <p>Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt.</p>

### Indirekter Vergleich

Für jede Skala des EORTC QLQ-C30-Fragebogens war die Auswertung der Zeit bis zur Verschlechterung definiert, als die Zeit von der Randomisierung bis zu dem Zeitpunkt, an dem die jeweilige Skala um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zur Ausgangserhebung (*Baseline*) abnahm. Patienten, deren Werte sich nicht um 10 Punkte verschlechterten, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten Beurteilung zensiert. Für die Analyse jedes Endpunkts der Symptomatik und Lebensqualität wurde der Wert zu Studienbeginn des Patienten als Kovariate einbezogen. Patienten ohne Ausgangserhebung (*Baseline*) wurden zusammen mit Patienten, die überhaupt nicht erfasst wurden, von der Analyse ausgeschlossen.

*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 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-238	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CA184-029	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA209-238** wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die MID für die hier im Dossier verwendete Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA184-029** wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sind in Tabelle 4-53 und Tabelle 4-54 unter dem Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 beschrieben.

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

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

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche

EORTC QLQ-C30 Funktionskalen	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
Gesundheitlicher Status insgesamt	443	259 (58,5)	8,312 (5,552; 11,072)	434	288 (66,4)	2,366 (2,333; 3,253)	0,593 (0,500; 0,704)	<0,001
Körperliche Funktion	441	163 (37,0)	N.A. (15,474; N.A.)	435	201 (46,2)	8,838 (5,782; 12,452)	0,585 (0,475; 0,722)	<0,001
Rollenfunktion	443	226 (51,0)	11,072 (8,312; 15,211)	435	270 (62,1)	3,647 (2,431; 3,910)	0,580 (0,485; 0,694)	<0,001
Emotionale Funktion	442	186 (42,1)	15,803 (14,784; N.A.)	434	175 (40,3)	14,686 (11,006; N.A.)	0,822 (0,668; 1,012)	0,064
Kognitive Funktion	442	220 (49,8)	11,959 (8,378; 15,441)	434	235 (54,1)	5,520 (3,713; 7,852)	0,707 (0,587; 0,852)	<0,001
Soziale Funktion	442	199 (45,0)	15,704 (11,105; N.A.)	433	232 (53,6)	5,355 (3,647; 6,998)	0,602 (0,497; 0,729)	<0,001

AJCC = American Joint Committee on Cancer; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; 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 AJCC Stadium lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. lt. IVRS.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie **CA209-238** zeigte sich für fünf der sechs Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab:

- Gesundheitlicher Status insgesamt: HR: 0,593 (95 %-KI: 0,500; 0,704),  $p < 0,001$ .
- Körperliche Funktion: HR: 0,585 (95 %-KI: 0,475; 0,722),  $p < 0,001$ .
- Rollenfunktion: HR: 0,580 (95 %-KI: 0,485; 0,694),  $p < 0,001$ .
- Kognitive Funktion: HR: 0,707 (95 %-KI: 0,587; 0,852),  $p < 0,001$ .
- Soziale Funktion: HR: 0,602 (95 %-KI: 0,497; 0,729),  $p < 0,001$ .

Die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion war zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Im Vergleich zu Ipilimumab konnte durch die Gabe von Nivolumab die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statistisch signifikant verlängert werden.

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

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
Gesundheitlicher Status insgesamt	446	284 (63,7)	2,793 (2,103; 5,552)	442	205 (46,4)	20,041 (16,591; 25,331)	1,770 (1,477; 2,123)	<0,001
Körperliche Funktion	449	196 (43,7)	19,351 (14,292; NA)	444	142 (32,0)	25,791 (25,791; NA)	1,570 (1,263; 1,949)	<0,001
Rollenfunktion	448	261 (58,3)	5,979 (5,027; 8,969)	444	193 (43,5)	25,101 (16,723; NA)	1,629 (1,351; 1,965)	<0,001
Emotionale Funktion	446	216 (48,4)	18,990 (14,094; 21,651)	443	194 (43,8)	22,341 (16,591; NA)	1,164 (0,959; 1,412)	0,125
Kognitive Funktion	446	245 (54,9)	10,743 (7,425; 14,456)	443	200 (45,1)	19,548 (13,799; NA)	1,353 (1,122; 1,631)	0,002
Soziale Funktion	445	240 (53,9)	10,842 (8,016; 13,799)	443	162 (36,6)	NA (NA; NA)	1,695 (1,389; 2,070)	<0,001

AJCC = American Joint Committee on Cancer; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.  
(2) Cox-Modell unstratifiziert  
(3) Log-rank Test unstratifiziert

In der Studie **CA184-029** zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 für fünf der sechs Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“:

- Gesundheitlicher Status insgesamt: 1,770 (95 %-KI: 1,477; 2,123),  $p < 0,001$ .
- Körperliche Funktion: 1,570 (95 %-KI: 1,263; 1,949),  $p < 0,001$ .
- Rollenfunktion: 1,629 (95 %-KI: 1,351; 1,965),  $p < 0,001$ .
- Kognitive Funktion: 1,353 (95 %-KI: 1,122; 1,631),  $p = 0,002$ .
- Soziale Funktion: 1,695 (95 %-KI: 1,389; 2,070),  $p < 0,001$ .

Die Zeit bis zur Verschlechterung der emotionalen Funktion war zwischen den beiden Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

*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.*

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – Indirekter Vergleich

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<b>Gesundheitlicher Status insgesamt</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
443	259 (58,5)	434	288 (66,4)	446	284 (63,7)	442	205 (46,4)	1,051 (0,819; 1,347)	0,697
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
443	259 (58,5)	434	288 (66,4)	446	284 (63,7)	442	205 (46,4)	1,163 (0,909; 1,488)	0,228
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
358	216 (60,3)	353	237 (67,1)	354	219 (61,9)	364	168 (46,2)	1,032 (0,783; 1,359)	0,825
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
358	216 (60,3)	353	237 (67,1)	354	219 (61,9)	364	168 (46,2)	1,134 (0,863; 1,491)	0,366
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
439	258 (58,8)	434	288 (66,4)	446	284 (63,7)	442	205 (46,4)	1,169 (0,914; 1,496)	0,214
<b>Körperliche Funktion</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
441	163 (37,0)	435	201 (46,2)	449	196 (43,7)	444	142 (32,0)	0,918 (0,679; 1,242)	0,580
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
441	163 (37,0)	435	201 (46,2)	449	196 (43,7)	444	142 (32,0)	0,963 (0,713; 1,301)	0,807

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
357	131 (36,7)	354	166 (46,9)	357	153 (42,9)	366	113 (30,9)	0,892 (0,636; 1,249)	0,505
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
357	131 (36,7)	354	166 (46,9)	357	153 (42,9)	366	113 (30,9)	0,930 (0,664; 1,301)	0,671
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
438	163 (37,2)	435	201 (46,2)	449	196 (43,7)	444	142 (32,0)	1,008 (0,746; 1,362)	0,957
<b>Rollenfunktion</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
443	226 (51,0)	435	270 (62,1)	448	261 (58,3)	444	193 (43,5)	0,946 (0,730; 1,225)	0,674
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
443	226 (51,0)	435	270 (62,1)	448	261 (58,3)	444	193 (43,5)	1,007 (0,779; 1,303)	0,956
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
358	183 (51,1)	354	225 (63,6)	356	207 (58,1)	366	166 (45,4)	0,860 (0,647; 1,143)	0,299
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
358	183 (51,1)	354	225 (63,6)	356	207 (58,1)	366	166 (45,4)	0,902 (0,680; 1,198)	0,478

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
439	225 (51,3)	435	270 (62,1)	448	261 (58,3)	444	193 (43,5)	1,027 (0,794; 1,329)	0,837
<b>Emotionale Funktion</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
442	186 (42,1)	434	175 (40,3)	446	216 (48,4)	443	194 (43,8)	0,957 (0,72; 1,271)	0,760
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
442	186 (42,1)	434	175 (40,3)	446	216 (48,4)	443	194 (43,8)	0,977 (0,736; 1,298)	0,873
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
357	146 (40,9)	353	144 (40,8)	354	168 (47,5)	365	154 (42,2)	0,906 (0,659; 1,246)	0,545
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
357	146 (40,9)	353	144 (40,8)	354	168 (47,5)	365	154 (42,2)	0,930 (0,677; 1,279)	0,656
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
342	140 (40,9)	338	138 (40,8)	426	207 (48,6)	418	185 (44,3)	0,927 (0,681; 1,261)	0,628

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<b>Kognitive Funktion</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
442	220 (49,8)	434	235 (54,1)	446	245 (54,9)	443	200 (45,1)	0,957 (0,735; 1,245)	0,742
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
442	220 (49,8)	434	235 (54,1)	446	245 (54,9)	443	200 (45,1)	0,992 (0,763; 1,290)	0,952
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
357	176 (49,3)	353	189 (53,5)	354	195 (55,1)	365	160 (43,8)	0,981 (0,731; 1,317)	0,899
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
357	176 (49,3)	353	189 (53,5)	354	195 (55,1)	365	160 (43,8)	1,003 (0,747; 1,345)	0,986
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
438	217 (49,5)	434	235 (54,1)	446	245 (54,9)	443	200 (45,1)	0,995 (0,765; 1,295)	0,971
<b>Soziale Funktion</b>									
Nach Bucher et al. <sup>(1)</sup>									
442	199 (45,0)	433	232 (53,6)	445	240 (53,9)	443	162 (36,6)	1,021 (0,774; 1,346)	0,884
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>									
442	199 (45,0)	433	232 (53,6)	445	240 (53,9)	443	162 (36,6)	1,064 (0,808; 1,402)	0,658

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
357	166 (46,5)	352	185 (52,6)	353	188 (53,3)	365	128 (35,1)	1,140 (0,837; 1,552)	0,407
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
357	166 (46,5)	352	185 (52,6)	353	188 (53,3)	365	128 (35,1)	1,168 (0,859; 1,589)	0,323
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
438	197 (45,0)	433	232 (53,6)	445	240 (53,9)	443	162 (36,6)	1,074 (0,815; 1,416)	0,613
AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1									
(1) Nach Bucher et al.									
(2) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression									
(3) Nach Bucher et al., Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC									
(4) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC									
(5) Nach Studie stratifizierte multivariate Cox-Regression unter Berücksichtigung der Kovariablen Krankheitsstadium bei Einschluss in die Studie, Alter, (5) Geschlecht, ECOG PS sowie die beim jeweiligen Endpunkt aus den Subgruppenanalysen selektierten Faktoren (siehe Tabelle 4-11)									

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ zeigen, dass die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz) basierend auf dem gesundheitlichen Status Insgesamt, den Skalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion nicht statistisch signifikant unterschiedlich ist.

Potenzielle Effektmodifikatoren wie z.B. Krankheitsstadium bei Einschluss in die Studie, Alter, Geschlecht, ECOG PS sowie die beim jeweiligen Endpunkt aus den Subgruppenanalysen selektierten Faktoren (siehe Tabelle 4-11) haben somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“.

Unter Gabe von Nivolumab wurde somit keine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ gesehen.

#### Gesundheitlicher Status insgesamt

- Nach Bucher et al.: HR: 1,051 (95 %-KI: 0,819; 1,347),  $p = 0,697$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,163 (95 %-KI: 0,909; 1,488),  $p = 0,228$ .

#### Körperliche Funktion

- Nach Bucher et al.: HR: 0,918 (95 %-KI: 0,679; 1,242),  $p = 0,580$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,963 (95 %-KI: 0,713; 1,301),  $p = 0,807$ .

#### Rollenfunktion

- Nach Bucher et al.: HR: 0,946 (95 %-KI: 0,730; 1,225),  $p = 0,674$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,007 (95 %-KI: 0,779; 1,303),  $p = 0,956$ .

#### Emotionale Funktion

- Nach Bucher et al.: HR: 0,957 (95 %-KI: 0,72; 1,271),  $p = 0,760$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,977 (95 %-KI: 0,736; 1,298),  $p = 0,873$ .

#### Kognitive Funktion

- Nach Bucher et al.: HR: 0,957 (95 %-KI: 0,735; 1,245),  $p = 0,742$ .

- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,992 (95 %-KI: 0,763; 1,290), p = 0,952.

#### Soziale Funktion

- Nach Bucher et al.: HR: 1,021 (95 %-KI: 0,774; 1,346), p = 0,884.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,064 (95 %-KI: 0,808; 1,402), p = 0,658.

Die Sensitivitätsanalysen zeigen konsistent ein übereinstimmendes Bild mit den Primäranalysen.

#### Gesundheitlicher Status insgesamt

- Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,032 (95 %-KI: 0,783; 1,359), p = 0,825.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,134 (95 %-KI: 0,863; 1,491), p = 0,366.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,169 (95 %-KI: 0,914; 1,496), p = 0,214.

#### Körperliche Funktion

- Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,892 (95 %-KI: 0,636; 1,249), p = 0,505.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,930 (95 %-KI: 0,664; 1,301), p = 0,671.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,008 (95 %-KI: 0,746; 1,362), p = 0,957.

#### Rollenfunktion

- Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,860 (95 %-KI: 0,647; 1,143), p = 0,299.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,902 (95 %-KI: 0,680; 1,198), p = 0,478.

- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,027 (95 %-KI: 0,794; 1,329), p = 0,837.

#### Emotionale Funktion

- Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,906 (95 %-KI: 0,659; 1,246), p = 0,545.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,930 (95 %-KI: 0,677; 1,279), p = 0,656.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Ulzeration – Gesamtpopulation: HR: 0,927 (95 %-KI: 0,681; 1,261), p = 0,628.

#### Kognitive Funktion

- Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,981 (95 %-KI: 0,731; 1,317), p = 0,899.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,003 (95 %-KI: 0,747; 1,345), p = 0,986.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 0,995 (95 %-KI: 0,765; 1,295), p = 0,971.

#### Soziale Funktion

- Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,140 (95 %-KI: 0,837; 1,552), p = 0,407.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,168 (95 %-KI: 0,859; 1,589), p = 0,323.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,074 (95 %-KI: 0,815; 1,416), p = 0,613.

Da die Studien **CA209-238** und **CA184-029** die einzigen für den indirekten Vergleich verfügbaren Studien sind, waren keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen. Damit entfallen Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Die Vergleichbarkeit der Studien wird in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargestellt. Weitere indirekte Vergleiche (z.B. Netzwerkmetaanalysen) konnten nicht durchgeführt werden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs wird auf Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

**4.3.2.1.3.1.5 Endpunkt Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT**

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

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

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

Anzahl Studien	Studie	Nivolumab	Ipilimumab	Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten)
1	CA209-238	•	•	
1	CA184-029		•	•

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-238	<p>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 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 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation.</p> </li> <li>• UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation). <p>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.</p> </li> <li>• Schwerwiegendes UE (SUE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zum Tod führte</li> <li>- lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)</li> <li>- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert)</li> <li>- in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte</li> <li>- eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war</li> <li>- 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).</li> </ul> <p>Potenzielle vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.</p> <p>Nach Vorgabe des Sponsors (B-MS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.</p> <p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten</p> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>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.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation)</li> </ul> <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 20.0.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p> <p>Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde 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.</p> <p>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:</p> <p>MALIGNANT MELANOMA (malignes Melanom)  MELANOMA RECURRENT (rezidivierendes Melanom)  METASTATIC MALIGNANT MELANOMA (metastasiertes malignes Melanom)  MALIGNANT MELANOMA IN SITU (malignes Melanom in situ)  MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION (Progression einer malignen Neoplasie)  MELANOMA RECURRENT (rezidivierendes Melanom)  METASTASES TO ADRENALS (Nebennierenmetastasen)  METASTASES TO BONE (Knochenmetastasen)  METASTASES TO BREAST (Brustmetastasen)  METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM (Metastasen im zentralen Nervensystem)  METASTASES TO LUNG (Lungenmetastasen)  METASTASES TO LYMPH NODES (Lymphknotenmetastasen)  METASTASES TO MENINGES (Hirnhautmetastasen)  METASTASES TO SKIN (Hautmetastasen)  METASTASIS (Metastasen)  METASTATIC MALIGNANT MELANOMA (metastasierendes malignes Melanom)  TUMOUR PAIN (Tumorschmerz)</p>

Studie	Operationalisierung
CA184-029	<p>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 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 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat.</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation.</p> </li> <li>• UE mit einem Schweregrad von 3 bis 4 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation). <p>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.</p> </li> <li>• Schwerwiegendes UE (SUE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) <p>Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zum Tod führte</li> <li>- lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)</li> <li>- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert)</li> <li>- in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte</li> <li>- eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war</li> <li>- 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).</li> </ul> <p>Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE.</p> <p>Nach Vorgabe des Sponsors (B-MS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen.</p> <p>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</p> </li> </ul>

Studie	Operationalisierung
	<p>SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (SUE oder nicht) gab.</p> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation)</li> </ul> <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 4.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 19.0.</p> <p>Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurde die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses nach der Kaplan-Meier-Methode und die Hazard Ratio (HR) mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten.</p> <p>Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde 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.</p> <p>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:</p> <p>MALIGNANT MELANOMA (malignes Melanom)  MELANOMA RECURRENT (rezidivierendes Melanom)  METASTATIC MALIGNANT MELANOMA (metastasiertes malignes Melanom)  MALIGNANT MELANOMA IN SITU (malignes Melanom in situ)  MALIGNANT NEOPLASM PROGRESSION (Progression einer malignen Neoplasie)  MELANOMA RECURRENT (rezidivierendes Melanom)  METASTASES TO ADRENALS (Nebennierenmetastasen)  METASTASES TO BONE (Knochenmetastasen)  METASTASES TO BREAST (Brustmetastasen)  METASTASES TO CENTRAL NERVOUS SYSTEM (Metastasen im zentralen Nervensystem)  METASTASES TO LUNG (Lungenmetastasen)  METASTASES TO LYMPH NODES (Lymphknotenmetastasen)  METASTASES TO MENINGES (Hirnhautmetastasen)  METASTASES TO SKIN (Hautmetastasen)  METASTASIS (Metastasen)  METASTATIC MALIGNANT MELANOMA (metastasierendes malignes Melanom)  TUMOUR PAIN (Tumorschmerz)</p>

## Indirekter Vergleich

Für jeden Verträglichkeitsendpunkt wurde die Zeit bis zum ersten Auftreten ab Beginn der Behandlung bis 100 Tage nach Ende der Behandlung analysiert. Patienten ohne UE wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren, oder zum Zeitpunkt von 100 Tagen nach Ende der Behandlung, je nachdem, was zuerst auftrat. Die Preferred Terms, die sicher die Progression der Grunderkrankung darstellen, wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

*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 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkte Verträglichkeit (UE) in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<b>CA209-238</b>						
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
<b>CA184-029</b>						
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
UE = unerwünscht(e) Ereignis(se)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

***UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE***

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA209-238** 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 nahezu alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 452 / 453 (99,8 %), Ipilimumab 453 / 353 (100 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Bei der Darstellung der Verträglichkeit 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.

Für den indirekten Vergleich stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA184-029** wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Ipilimumab 471 / 475 (99,2 %), „beobachtendes Abwarten“ 474 / 476 (99,6 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Bei der Darstellung der Verträglichkeit 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. Für den indirekten Vergleich stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE als niedrig 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.*

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

Tabelle 4-67: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-238 (Safety-Population) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – RCT für indirekte Vergleiche

UE bis 30 bzw. 100 Tage nach Behandlungs-ende <sup>(4)</sup>	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
Jegliches UE	452	441 (97,6)	0,49 (0,43; 0,53)	453	447 (98,7)	0,33 (0,26; 0,39)	0,737 (0,644; 0,844)	<0,0001
UE Grad 3-4	452	133 (29,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	453	273 (60,3)	3,61 (2,79; 5,52)	0,310 (0,251; 0,382)	<0,0001
Schwerwiegende UE	452	95 (21,0)	N.A. (N.A.; N.A.)	453	211 (46,6)	N.A. (6,97; N.A.)	0,319 (0,250; 0,408)	<0,0001
Therapieabbruch wegen UE	452	49 (10,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	453	213 (47,0)	N.A. (7,89; N.A.)	0,165 (0,121; 0,226)	<0,0001

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

AJCC = American Joint Committee on Cancer; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; 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 AJCC Stadium lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. lt. IVRS.

(4) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigten sich in der Studie CA209-238 gegenüber Ipilimumab für alle 5 UE-Kategorien: statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab (Tabelle 4-67):

- Jegliches UE (HR: 0,737 95 %-KI (0,644; 0,844),  $p < 0,0001$ )
- UE Grad 3-4 (HR: 0,310 95 %-KI (0,251; 0,382),  $p < 0,0001$ )
- Schwerwiegende UE (HR: 0,319 95 %-KI (0,250; 0,408),  $p < 0,0001$ )
- Therapieabbruch wegen UE (HR: 0,165 95 %-KI (0,121; 0,226),  $p < 0,0001$ )

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA184-029 (Safety-Population) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – RCT für indirekte Vergleiche

	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup>	p-Wert <sup>(3)</sup>
Jegliches UE	471	464 (98,5)	0,296 (0,263; 0,329)	474	429 (90,5)	0,821 (0,756; 0,953)	2,037 (1,776; 2,342)	<0,001
UE Grad 3-4	471	262 (55,6)	9,791 (5,454; 13,832)	474	124 (26,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,145 (2,538; 3,906)	<0,001
Schwerwiegende UE	471	256 (54,4)	9,823 (4,862; 19,088)	474	102 (21,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,731 (2,959; 4,695)	<0,001
Therapieabbruch wegen UE	471	244 (51,8)	14,193 (8,312; 22,571)	474	29 (6,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	12,500 (8,475; 18,182)	<0,001

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

AJCC = American Joint Committee on Cancer; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.  
 (2) Cox-Modell unstratifiziert  
 (3) Log-rank Test unstratifiziert  
 (4) UE bis 100 Tage nach Behandlungsende.

In der Studie **CA184-029** zeigten sich für die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“ in allen vier UE-Kategorien:

- Jegliches UE (HR: 2,037 95 %-KI (1,776; 2,342),  $p < 0,0001$ )
- UE Grad 3-4 (HR: 3,145 95 %-KI (2,538; 3,906),  $p < 0,0001$ )
- schwerwiegende UE (HR: 3,731 95 %-KI (2,959; 4,695),  $p < 0,0001$ )
- Therapieabbruch wegen UE HR: 12,5 95 %-KI (8,475; 18,182),  $p < 0,0001$ )

Die beiden Ipilimumab-Gruppen der Studie CA184-029 und CA209-238 waren hinsichtlich der Anteile Patienten mit Ereignis bei allen vier UE Kategorien in etwa vergleichbar.

*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*

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

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (Safety-Population) - Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Indirekter Vergleich

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<b>Jegliches UE</b>									
Nach Bucher et al. – Safety-Population <sup>(1)</sup>									
452	441 (97,6)	453	447 (98,7)	471	464 (98,5)	474	429 (90,5)	1,483 (1,224; 1,797)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population <sup>(2)</sup>									
452	441 (97,6)	453	447 (98,7)	471	464 (98,5)	474	429 (90,5)	1,571 (1,303; 1,894)	<0,001
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
366	357 (97,5)	366	361 (98,6)	373	366 (98,1)	387	344 (88,9)	1,468 (1,186; 1,819)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
366	357 (97,5)	366	361 (98,6)	373	366 (98,1)	387	344 (88,9)	1,549 (1,256; 1,909)	<0,001
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
448	437 (97,5)	453	447 (98,7)	471	464 (98,5)	474	429 (90,5)	1,565 (1,297; 1,888)	<0,001
<b>UE Grad 3-4</b>									
Nach Bucher et al. – Safety-Population <sup>(1)</sup>									
452	133 (29,4)	453	273 (60,3)	471	262 (55,6)	474	124 (26,2)	0,976 (0,723; 1,318)	0,874

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population <sup>(2)</sup>									
452	133 (29,4)	453	273 (60,3)	471	262 (55,6)	474	124 (26,2)	1,012 (0,751; 1,363)	0,938
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
366	108 (29,5)	366	225 (61,5)	373	205 (55,0)	387	102 (26,4)	0,885 (0,635; 1,234)	0,471
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
366	108 (29,5)	366	225 (61,5)	373	205 (55,0)	387	102 (26,4)	0,926 (0,666; 1,289)	0,649
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
448	132 (29,5)	453	273 (60,3)	471	262 (55,6)	474	124 (26,2)	1,021 (0,758; 1,377)	0,890
<b>Schwerwiegende UE</b>									
Nach Bucher et al. – Safety-Population <sup>(1)</sup>									
452	95 (21,0)	453	211 (46,6)	471	256 (54,4)	474	102 (21,5)	1,183 (0,846; 1,656)	0,326
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population <sup>(2)</sup>									
452	95 (21,0)	453	211 (46,6)	471	256 (54,4)	474	102 (21,5)	1,213 (0,869; 1,695)	0,257
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
366	72 (19,7)	366	169 (46,2)	373	198 (51,3)	387	85 (22,0)	1,018 (0,698; 1,484)	0,928

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
366	72 (19,7)	366	169 (46,2)	373	198 (51,3)	387	85 (22,0)	1,042 (0,716; 1,517)	0,830
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
448	94 (21,0)	453	211 (46,6)	471	256 (54,4)	474	102 (21,5)	1,231 (0,88; 1,721)	0,225
<b>Therapieabbruch wegen UE</b>									
Nach Bucher et al. – Safety-Population <sup>(1)</sup>									
452	49 (10,8)	453	213 (47,0)	471	244 (51,8)	474	29 (6,1)	2,028 (1,235; 3,332)	0,005
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Safety-Population <sup>(2)</sup>									
452	49 (10,8)	453	213 (47,0)	471	244 (51,8)	474	29 (6,1)	2,048 (1,248; 3,359)	0,005
<i>Sensitivitätsanalysen</i>									
Nach Bucher et al. – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(3)</sup>									
366	42 (11,5)	366	171 (46,7)	373	183 (49,1)	387	26 (6,7)	1,769 (1,038; 3,015)	0,036
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC <sup>(4)</sup>									
366	42 (11,5)	366	171 (46,7)	373	183 (49,1)	387	26 (6,7)	1,791 (1,052; 3,048)	0,032
Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(5)</sup>									
341	40 (11,7)	348	162 (46,6)	471	244 (51,8)	474	29 (6,1)	2,268 (1,35; 3,809)	0,002
Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.									

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

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG PS = Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p>(1) Nach Bucher et al., Safety-Population                      (2) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, Safety-Population                      (3) Nach Bucher et al., Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC                      (4) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC                      (5) Nach Studie stratifizierte multivariate Cox-Regression unter Berücksichtigung der Kovariablen Krankheitsstadium bei Einschluss in die Studie, Alter, (5) Geschlecht, ECOG PS sowie die beim jeweiligen Endpunkt aus den Subgruppenanalysen selektierten Faktoren (siehe Tabelle 4-11)</p>									

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen, dass weder für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4, noch für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden UE sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ zeigt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ für die Zeit bis zu einem Therapieabbruch aufgrund UE:

#### UE Grad 3-4

- Nach Bucher et al.: HR: 0,976 (95 %-KI 0,723; 1,318), p = 0,874.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,012 (95 %-KI: 0,751; 1,363), p = 0,938.

#### Schwerwiegende UE

- Nach Bucher et al.: HR: 1,183 (95 %-KI 0,846; 1,656), p = 0,326
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,213 (95 %-KI: 0,869; 1,695), p = 0,257.

#### Therapieabbruch wegen UE

- Nach Bucher et al.: HR: 2,028 (95 %-KI 1,235; 3,332), p = 0,005
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 2,048 (95 %-KI: 1,248; 3,359), p = 0,005.

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit wurden in allen Sensitivitätsanalysen bestätigt und zeigen somit die Robustheit der Ergebnisse des ITC gegenüber potenziellen Effektmodifikatoren:

#### UE Grad 3-4

- Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,885 (95 %-KI: 0,635; 1,234), p = 0,471.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,926 (95 %-KI: 0,666; 1,289), p = 0,649.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS: HR: 1,021 (95 %-KI: 0,758; 1,377), p = 0,890.

#### Schwerwiegende UE

- Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,018 (95 %-KI: 0,698; 1,484), p = 0,928.

- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,042 (95 %-KI: 0,716; 1,517),  $p = 0,830$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS: HR: 1,231 (95 %-KI: 0,880; 1,721),  $p = 0,225$ .

#### Therapieabbruch wegen UE

- Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,769 (95 %-KI: 1,038; 3,015),  $p = 0,036$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,791 (95 %-KI: 1,052; 3,048),  $p = 0,032$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Lymphknotenbeteiligung I: HR: 2,268 (95 %-KI: 1,350; 3,809),  $p = 0,002$ .

Die Ergebnisse zum ersten Auftreten von jeglichen UE werden nur ergänzend tabellarisch dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Da für den indirekten Vergleich nur die Studien **CA209-238** und **CA184-029** verfügbar waren, konnten keine Metaanalysen durchgeführt werden, um Effektschätzer zusammenzufassen. Damit entfallen weitere Analysen zu Konsistenz und Homogenität. Die Vergleichbarkeit der Studien wird in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 dargestellt. Weitere indirekte Vergleiche (z.B. Netzwerkmetaanalysen) konnten nicht durchgeführt werden. Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf den Versorgungskontext in Deutschland wird auf den Abschnitt 4.3.2.1.2.1 verwiesen.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

In den nachfolgenden Tabellen werden die kongruenten Subgruppenanalysen der Studien **CA209-238** und **CA184-029** dargestellt. In der Tabelle 4-71 und Tabelle 4-72 werden die Ergebnisse der Interaktionstests der Studie **CA209-238** dargestellt und in Tabelle 4-73 und Tabelle 4-74 die Ergebnisse der Interaktionstest der Studie **CA184-029**. Tabelle 4-75 gibt einen Überblick der Belege ( $p < 0,05$ ) auf eine Effektmodifikation beider Studien. Die detaillierten Subgruppenergebnisse mit beobachtetem Beleg auf Effektmodifikation werden in Tabelle 4-76 (Studie **CA209-238**) und Tabelle 4-77 (Studie **CA184-029**) präsentiert.

Die folgende Tabelle 4-70 gibt eine Übersicht über die Subgruppenmerkmale und die dazugehörigen Subgruppen (kategoriale Operationalisierungen).

Tabelle 4-70: Subgruppen, zu denen Ergebnisse dargestellt werden

Subgruppenmerkmal	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Altersgruppe I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 65 Jahre</li> <li>▪ ≥ 65 Jahre</li> </ul>
Altersgruppe II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ &lt; 65 Jahre</li> <li>▪ ≥ 65 - &lt; 75 Jahre</li> <li>▪ ≥ 75 Jahre</li> </ul>
Geschlecht	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ männlich</li> <li>▪ weiblich</li> </ul>
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC, Kategorie III	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium IIIB</li> <li>▪ Stadium IIIC</li> </ul>
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC, Kategorie IV (CRF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stadium IIIB</li> <li>▪ Stadium IIIC (1-3 LK+)</li> <li>▪ Stadium IIIC (≥4 LK+)</li> </ul>
Ulzeration	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit Ulzeration</li> <li>▪ ohne Ulzeration</li> </ul>
Lymphknotenbefall I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mikroskopisch</li> <li>▪ makroskopisch</li> </ul>
Lymphknotenbefall II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 1 positiver LK</li> <li>▪ 2-3 positive LK</li> <li>▪ ≥ 4 positive LK</li> </ul>
Lymphknotenbefall III	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ mit Ulzeration + mikroskopisch</li> <li>▪ mit Ulzeration + makroskopisch</li> <li>▪ ohne Ulzeration + mikroskopisch</li> <li>▪ ohne Ulzeration + makroskopisch</li> </ul>

Subgruppenmerkmal	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
BRAF-Mutationsstatus	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wildtyp</li> <li>▪ Mutante</li> </ul>
Region I	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Westeuropa</li> <li>▪ Osteuropa</li> <li>▪ USA und Kanada</li> <li>▪ Rest der Welt</li> </ul>
Region II	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Europa</li> <li>▪ Australien</li> <li>▪ Nordamerika</li> </ul>
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CRF = Case Report Form; LK = Lymphknoten</p>	

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

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität aus der Studie CA209-238

CA209-238	Endpunkte zur Morbidität Interaktionstest p-Werte									
	Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30									
Subgruppe	RFS	DMFS	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerzen	Dyspnoe	Schlaflosig- keit	Appetit- minderung	Obstipation	Diarrhoe
Altersgruppe I	0,780	0,402	0,483	0,970	0,213	0,765	0,854	0,906	0,513	0,081
Altersgruppe II	0,872	0,468	0,115	0,909	0,267	0,646	0,568	0,532	0,688	0,220
Altersgruppe III	0,744	0,549	0,088	0,668	0,175	0,450	0,289	0,309	0,750	0,728
Geschlecht	0,967	0,473	0,192	0,408	0,144	0,100	<b>0,001</b>	0,343	0,942	0,503
Stadienaufteilung III	0,982	0,805	0,626	0,626	0,479	0,762	0,559	0,595	0,815	0,829
Stadienaufteilung IV	0,123	0,621	0,156	0,339	0,224	0,273	0,733	0,347	0,424	0,494
Ulzeration	0,292	0,827	0,774	0,971	0,508	<b>0,025</b>	0,836	0,761	0,630	0,422
Lymphknotenbefall I	0,601	0,246	0,871	0,068	0,239	0,245	0,986	0,691	0,749	0,165
Lymphknotenbefall II	0,345	0,743	0,100	0,773	0,424	0,137	0,846	0,107	0,138	0,648
Ulzeration nach Lymphknotenbefall	0,231	0,511	0,930	0,204	0,576	0,146	0,764	0,909	0,713	0,427
BRAF Status	0,430	0,553	0,773	0,654	0,872	0,181	0,514	0,738	0,526	0,511
Region I	0,789	0,714	0,888	0,611	0,488	0,788	0,811	0,956	0,383	0,498
Region II	0,897	0,388	0,837	0,529	0,707	0,608	0,393	0,786	0,639	0,283

Fett unterlegt sind die Belege auf Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der Studie CA209-238

CA209-238	Endpunkte Interaktionstest p-Werte								
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30						Verträglichkeit		
Subgruppe	Gesundheitlicher Status insgesamt	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE
Altersgruppe I	0,845	0,372	0,330	0,799	0,350	0,341	0,604	0,138	0,073
Altersgruppe II	0,945	0,132	0,553	0,563	0,640	0,241	0,476	0,314	-
Altersgruppe III	0,763	<b>0,047</b>	0,47	0,384	0,976	0,307	0,372	0,852	-
Geschlecht	0,08	0,567	0,136	0,012	0,195	0,612	0,273	0,895	0,023
Stadienaufteilung III	0,671	0,786	0,111	0,989	0,558	0,776	0,695	<b>0,006</b>	0,881
Stadienaufteilung IV	0,508	0,563	0,429	0,725	0,844	0,996	0,842	<b>0,009</b>	0,971
Ulzeration	0,805	0,754	0,364	0,702	0,507	0,821	0,499	0,713	0,266
Lymphknotenbefall I	0,911	0,260	0,708	0,888	0,346	0,866	0,843	0,900	0,305
Lymphknotenbefall II	0,082	0,221	0,690	0,377	0,600	0,811	0,727	0,060	0,660
Ulzeration nach Lymphknotenbefall	0,988	0,692	0,735	0,766	0,493	0,902	0,927	0,974	0,310
BRAF Status	0,518	0,574	0,701	0,609	0,412	0,789	0,865	0,602	0,925
Region I	0,981	0,322	0,431	0,900	0,839	0,288	0,684	0,316	0,314
Region II	0,999	0,579	0,506	0,495	0,455	0,236	0,940	0,309	0,179

Fett unterlegt sind die Belege auf Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-73: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur Morbidität aus der Studie CA184-029

CA184-029	Endpunkte zur Morbidität Interaktionstest p-Werte									
	Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30									
Subgruppe	RFS	DMFS	Fatigue	Übelkeit und Erbrechen	Schmerzen	Dyspnoe	Schlaflosigkeit	Appetit- minderung	Obstipation	Diarrhoe
Altersgruppe I	0,410	0,249	0,135	0,629	0,103	0,862	<b>0,005</b>	0,702	0,759	0,468
Altersgruppe II	0,256	0,228	0,305	0,882	0,263	0,961	<b>0,019</b>	0,400	0,909	0,765
Altersgruppe III	0,106	0,118	0,937	0,792	0,674	0,885	0,373	0,264	0,707	0,712
Geschlecht	0,967	0,849	0,067	0,853	0,136	0,734	0,587	0,541	0,867	0,430
Stadienaufteilung III	0,470	0,993	0,056	0,529	<b>0,012</b>	0,197	0,158	0,131	0,580	0,015
Stadienaufteilung IV	0,453	0,702	0,123	0,422	<b>0,028</b>	0,373	0,381	0,289	0,849	0,064
Ulzeration	0,055	0,149	0,985	0,503	0,977	0,894	0,998	0,815	0,773	0,122
Lymphknotenbefall I	0,204	<b>0,049</b>	0,228	0,349	0,533	0,995	0,259	0,607	0,637	0,502
Lymphknotenbefall II	0,278	0,822	0,729	0,621	0,071	0,396	0,443	0,382	0,625	0,278
Ulzeration nach Lymphknotenbefall	0,226	0,169	0,194	0,695	0,636	0,883	0,562	0,918	0,819	0,219
BRAF Status	0,372	0,501	0,490	0,344	0,601	0,832	0,690	0,365	0,884	0,394
Region I	0,943	0,542	0,423	0,082	0,633	0,145	0,470	0,279	0,529	0,063
Region II	0,937	0,790	0,282	<b>0,049</b>	0,601	0,094	0,332	0,412	0,372	<b>0,026</b>

Fett unterlegt sind die Belege auf Effektmodifikation.

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

Tabelle 4-74: Ergebnisse der Interaktionstests für die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der Studie CA184-029

CA184-029	Endpunkte Interaktionstest p-Werte								
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30						Verträglichkeit		
Subgruppe	Gesundheitlicher Status insgesamt	Körperliche Funktion	Rollenfunktion	Emotionale Funktion	Kognitive Funktion	Soziale Funktion	UE Grad 3-4	SUE	Therapieabbruch wegen UE
Altersgruppe I	0,288	<b>0,014</b>	0,244	0,919	0,255	0,237	0,846	0,893	0,513
Altersgruppe II	0,302	<b>0,011</b>	0,217	0,878	0,503	0,491	0,958	0,840	-
Altersgruppe III	0,172	0,452	0,132	0,618	0,526	0,829	0,909	0,587	-
Geschlecht	< <b>0,001</b>	0,155	0,196	0,830	0,801	0,383	0,953	0,661	0,880
Stadienaufteilung III	0,096	0,071	0,120	0,066	0,152	0,097	0,176	0,405	0,853
Stadienaufteilung IV	0,292	0,154	0,271	0,173	0,348	0,054	0,394	0,676	0,785
Ulzeration	0,435	0,382	0,356	<b>0,021</b>	0,732	0,193	0,132	0,125	0,413
Lymphknotenbefall I	0,498	0,737	0,221	0,196	0,643	0,721	0,737	0,912	<b>0,037</b>
Lymphknotenbefall II	0,569	0,277	0,340	0,400	0,221	0,056	0,350	0,540	0,691
Ulzeration nach Lymphknotenbefall	0,590	0,801	0,432	<b>0,043</b>	0,390	0,242	0,362	0,424	0,156
BRAF Status	0,676	0,515	0,939	0,748	0,876	0,199	0,803	0,560	0,377
Region I	0,132	0,242	0,717	0,644	0,102	0,262	0,941	0,773	0,664
Region II	0,061	0,195	0,503	0,498	0,112	0,149	0,557	0,666	0,741

Fett unterlegt sind die Belege auf Effektmodifikation.

Bei den Endpunkten zur Morbidität fanden sich für die Studie **CA209-238** lediglich beim Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 bei folgenden Symptomen Belege auf Effektmodifikation:

- Dyspnoe: Subgruppe Ulzeration (p-Wert der Interaktion = 0,025)
- Schlaflosigkeit: Subgruppe Geschlecht (p-Wert der Interaktion = 0,001)

Für die übrigen Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität fanden sich keine Belege auf Effektmodifikation.

Bei den Endpunkten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 fand sich für die Studie **CA209-238** bei folgender Skala ein Beleg auf Effektmodifikation:

- Körperliche Funktion: Subgruppe Altersgruppe III (p-Wert der Interaktion = 0,047).

Für die übrigen Subgruppenanalysen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich keine Belege auf Effektmodifikation.

Bei den Endpunkten zur Verträglichkeit fanden sich in der Studie C209-238 bei folgendem Endpunkt Belege auf Effektmodifikation:

- Schwerwiegende UE: Subgruppen Stadienaufteilung III (p-Wert der Interaktion = 0,006) und Stadienaufteilung IV (p-Wert der Interaktion = 0,009)

Für die übrigen Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit fanden sich keine Belege auf Effektmodifikation.

In der Studie **CA184-029** fanden sich zu den Endpunkten zur Morbidität beim fernmetastasenfreien Überleben (DMFS) und bei den krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 bei folgenden Symptomen Belege auf Effektmodifikation:

- DMFS: Subgruppe Lymphknotenbefall I (p-Wert der Interaktion = 0,049)
- Übelkeit und Erbrechen: Subgruppe Region II (p-Wert der Interaktion = 0,049)
- Schmerzen: Subgruppen Stadienaufteilung III (p-Wert der Interaktion = 0,012) und Stadienaufteilung IV (p-Wert der Interaktion = 0,028)
- Schlaflosigkeit: Subgruppen Altersgruppe I (p-Wert der Interaktion = 0,005) und Altersgruppe II (p-Wert der Interaktion = 0,019)
- Diarrhoe: Subgruppe Region II (p-Wert der Interaktion = 0,026)

Für die übrigen Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Morbidität fanden sich keine Belege auf Effektmodifikation.

Für die Studie **CA184-029** fanden sich für die Endpunkte zur gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 bei folgenden Skalen Belege auf Effektmodifikation:

- Gesundheitlicher Status Insgesamt: Subgruppe Geschlecht (p-Wert der Interaktion <0,001)
- Körperliche Funktion: Subgruppen Altersgruppe I (p-Wert der Interaktion = 0,014) und Altersgruppe II (p-Wert der Interaktion = 0,011)
- Emotionale Funktion: Subgruppe Ulzeration (p-Wert der Interaktion = 0,021)
- Emotionale Funktion: Subgruppe Ulzeration nach Lymphknotenbefall (p-Wert der Interaktion = 0,043)

Für die übrigen Subgruppenanalysen der Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden sich keine Belege auf Effektmodifikation.

Für die Studie **CA184-029** zeigte sich bei den Endpunkten zur Verträglichkeit beim Therapieabbruch wegen UE Belege auf Effektmodifikation:

- Therapieabbruch wegen UE: Subgruppe Lymphknotenbefall I (p-Wert der Interaktion = 0,037)

Für die übrigen Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit fanden sich keine Belege auf Effektmodifikation.

Es zeigten sich keine konsistenten Muster für Belege für eine Effektmodifikation über beide Studien hinweg und somit kein homogenes Bild in den Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich. Die durchgeführten Interaktionstests für die Einzelstudien **CA209-238** und **CA184-029** zeigten für vereinzelte Subgruppenmerkmale einen Beleg für eine Effektmodifikation. Auf eine zusätzliche Darstellung des indirekten Vergleiches von Subgruppen wird verzichtet.

Tabelle 4-75: Vergleich der Subgruppen mit Belege auf Effektmodifikation der Studien CA209-238 und CA184-029

Endpunkt/Symptom/Skala	CA209-238	CA184-029
RFS	kBE	kBE
DMFS	kBE	Lymphknotenbefall I
Übelkeit und Erbrechen	kBE	Region II
Schmerzen	kBE	Stadienaufteilung III Stadienaufteilung IV
Dyspnoe	Ulzeration	kBE
Schlaflosigkeit	Geschlecht	Altersgruppe I Altersgruppe II
Diarrhoe	kBE	Region II
Gesundheitlicher Status insgesamt	kBE	Geschlecht
Körperliche Funktion	Altersgruppe III	Altersgruppe I Altersgruppe II
Emotionale Funktion	kBE	Ulzeration Ulzeration nach Lymphknotenbefall
SUE	Stadienaufteilung III Stadienaufteilung IV	kBE
Therapieabbruch wegen UE	kBE	Lymphknotenbefall I
kBE = keine Belege auf Effektmodifikation		

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

Tabelle 4-76: Subgruppenergebnisse für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der Studie CA209-238

Subgruppen- ergebnisse CA209-238	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
Morbidität								
Dyspnoe								
Subgruppe Ulzeration								0,025
Nicht vorhanden	197	91 (46,2)	15,211 (8,345; N.A.)	210	80 (38,1)	15,310 (11,072; N.A.)	1,014 (0,749; 1,371) 0,929	
Vorhanden	148	50 (33,8)	N.A. (15,441; N.A.)	129	53 (41,1)	N.A. (5,585; N.A.)	0,572 (0,386; 0,847) 0,005	
Schlaflosigkeit								
Subgruppe Geschlecht								0,001
Weiblich	191	100 (52,4)	11,105 (5,552; N.A.)	179	97 (54,2)	5,487 (3,778; 8,279)	0,828 (0,625; 1,099) 0,191	
Männlich	251	102 (40,6)	16,690 (N.A.; N.A.)	255	151 (59,2)	3,680 (2,398; 5,552)	0,457 (0,354; 0,590) <0,001	

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

Subgruppen- ergebnisse CA209-238	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30								
Körperliche Funktion								
Subgruppe Altersgruppe III								0,047
< 75 Jahre	425	154 (36,2)	N.A. (15,474; N.A.)	423	196 (46,3)	8,838 (5,618; 12,452)	0,563 (0,454; 0,697) <0,001	
≥ 75 Jahre	16	9 (56,3)	8,312 (0,953; N.A.)	12	5 (41,7)	N.A. (2,333; N.A.)	1,329 (0,397; 4,450) 0,644	
Verträglichkeit								
SUE								
Subgruppe Stadienaufteilung III								0,006
Stadium IIIB	162	24 (14,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	148	77 (52,0)	5,060 (3,023; N.A.)	0,194 (0,122; 0,308) <0,001	
Stadium IIIC	204	48 (23,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	218	92 (42,2)	N.A. (9,626; N.A.)	0,401 (0,282; 0,571) <0,001	
Subgruppe Stadienaufteilung IV								0,009
Stadium IIIB	162	24 (14,8)	N.A. (N.A.; N.A.)	148	77 (52,0)	5,060 (3,023; N.A.)	0,194 (0,122; 0,308) <0,001	
Stadium IIIC (1-3 LK+)	115	31 (27)	N.A. (N.A.; N.A.)	128	57 (44,5)	N.A. (4,501; N.A.)	0,429 (0,276; 0,666) <0,001	
Stadium IIIC (≥ 4 LK+)	67	17 (25,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	67	27 (40,3)	N.A. (9,626; N.A.)	0,471 (0,256; 0,866) 0,015	
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten (Symptomatik und Lebensqualität)/ Anzahl der Patienten in der Safety-Population (Verträglichkeit; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;								

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

Subgruppen- ergebnisse CA209-238	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
(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. (4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.								

Fazit Endpunkt Dyspnoe

Für die Subgruppe Ulzeration vorhanden zeigte sich ein klinisch relevanter Unterschied zugunsten von Nivolumab. Die Subgruppe Ulzeration „nicht vorhanden“ zeigte konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit Endpunkt Schlaflosigkeit

Die Subgruppe männlich zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab, was konsistent zur Gesamtpopulation war. Die Subgruppe weiblich hingegen zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit Endpunkt Körperliche Funktion

Die Subgruppe < 75 Jahre zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zugunsten von Nivolumab, was konsistent zur Gesamtpopulation war. Die Subgruppe  $\geq 75$  Jahre hingegen zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit Endpunkt schwerwiegende UE:

Die Subgruppe Stadienaufteilung III (Stadium IIIB, Stadium IIIC) zeigte konsistent zur Gesamtpopulation klinisch relevante Unterschiede zugunsten von Nivolumab. Dies trifft auch auf die Subgruppe Stadienaufteilung IV (Stadium IIIB, Stadium IIIC (1-3LK+), Stadium IIIC ( $\geq 4$  LK+)) zu.

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

Tabelle 4-77: Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit aus der Studie CA184-029

Subgruppen- ergebnisse CA184-029	Ipilimumab			Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
Morbidität								
DMFS								
Subgruppe Lymphknotenbefall I								0,049
Mikroskopisch	210	66 (31,4)	86,604 (69,585; N.A.)	193	88 (45,6)	46,784 (28,320; N.A.)	0,605(0,439; 0,833) 0,002	
Makroskopisch	265	127 (47,9)	28,813 (18,267; 65,643)	283	141 (49,8)	27,400 (16,559; 56,739)	0,933 (0,734; 1,186) 0,570	
Übelkeit und Erbrechen								
Subgruppe Region II								0,049
Europa	318	134 (42,1)	22,242 (14,686; N.A.)	317	91 (28,7)	N.A. (25,528; N.A.)	1,634 (1,252; 2,132) <0,001	
Australien	17	4 (23,5)	N.A. (5,552; N.A.)	16	8 (50,0)	17,216 (0,756; N.A.)	0,378 (0,113; 1,256) 0,112	
Nordamerika	114	61 (53,5)	9,133 (2,103; N.A.)	111	43 (38,7)	N.A. (16,624; N.A.)	1,543 (1,042; 2,283) 0,030	

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

Subgruppen- ergebnisse CA184-029	Ipilimumab			Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
Schmerzen								
Subgruppe Stadienaufteilung III								0,012
Stadium IIIB	201	122 (60,7)	8,049 (2,103; 10,842)	192	89 (46,4)	22,078 (10,513; N.A.)	1,621 (1,233; 2,132) 0,001	
Stadium IIIC	156	82 (52,6)	8,838 (5,749; 14,292)	174	94 (54,0)	11,302 (8,115; 16,559)	0,974 (0,724; 1,311) 0,861	
Subgruppe Stadienaufteilung IV								0,028
Stadium IIIB	201	122 (60,7)	8,049 (2,103; 10,842)	192	89 (46,4)	22,078 (10,513; N.A.)	1,621 (1,233; 2,132) 0,001	
Stadium IIIC (1-3 LK+)	63	35 (55,6)	8,838 (5,027; 14,390)	81	42 (51,9)	11,532 (5,552; N.A.)	1,119 (0,713; 1,754) 0,626	
Stadium IIIC (≥ 4 LK+)	93	47 (50,5)	9,232 (5,290; N.A.)	93	52 (55,9)	11,006 (5,717; 17,216)	0,865 (0,582; 1,284) 0,472	

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

Subgruppen- ergebnisse CA184-029	Ipilimumab			Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
Schlaflosigkeit								
Subgruppe Altersgruppe I								0,005
< 65 Jahre	372	207 (55,6)	11,072 (5,717; 16,131)	362	164 (45,3)	20,041 (13,569; N.A.)	1,344 (1,094; 1,650) 0,005	
≥ 65 Jahre	77	46 (59,7)	4,862 (2,070; 11,499)	82	26 (31,7)	N.A. (17,051; N.A.)	2,786 (1,712; 4,525) 0,001	
Subgruppe Altersgruppe II								0,019
< 65 Jahre	372	207 (55,6)	11,072 (5,717; 16,131)	362	164 (45,3)	20,041 (13,569; N.A.)	1,344 (1,094; 1,650) 0,005	
≥ 65 - < 75 Jahre	68	41 (60,3)	5,355 (2,070; 11,532)	73	22 (30,1)	N.A. (17,216; N.A.)	2,857 (1,692; 4,831) 0,001	
≥ 75 Jahre	9	5 (55,6)	2,103 (0,657; N.A.)	9	4 (44,4)	14,160 (0,723; N.A.)	4,386 (0,943; 20,408) 0,059	

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

Subgruppen- ergebnisse CA184-029	Ipilimumab			Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
Diarrhoe								
Subgruppe Region II								0,026
Europa	316	163 (51,6)	11,302 (5,848; 17,018)	317	115 (36,3)	25,298 (24,772; N.A.)	1,754 (1,381; 2,227) <0,001	
Australien	17	5 (29,4)	N.A. (2,103; N.A.)	16	10 (62,5)	16,329 (2,070; 22,867)	0,410 (0,139; 1,209) 0,106	
Nordamerika	112	75 (67,0)	2,201 (2,103; 8,049)	110	58 (52,7)	13,602 (5,322; N.A.)	1,464 (1,037; 2,066) 0,030	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30								
Gesundheitlicher Status								
Geschlecht								<0,001
Männlich	274	184 (67,2)	2,793 (2,103; 5,782)	271	107 (39,5)	25,331 (21,388; NA)	2,358 (1,855; 3,003) <0,001	
Weiblich	172	100 (58,1)	5,092 (2,103; 8,739)	171	98 (57,3)	10,546 (5,520; 18,957)	1,160 (0,877; 1,534) 0,298	

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

Subgruppen- ergebnisse CA184-029	Ipilimumab			Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
Körperliche Funktion								
Subgruppe Altersgruppe I								0,014
< 65 Jahre	372	159 (42,7)	25,462 (16,329; N.A.)	362	122 (33,7)	25,791 (25,791; N.A.)	1,389 (1,096; 1,761) 0,007	
≥ 65 Jahre	77	37 (48,1)	8,969 (5,355; 19,121)	82	20 (24,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	3,289 (1,88; 5,747) <0,001	
Subgruppe Altersgruppe II								0,011
< 65 Jahre	372	159 (42,7)	25,462 (16,329; N.A.)	362	122 (33,7)	25,791 (25,791; N.A.)	1,389 (1,096; 1,761) 0,007	
≥ 65 - < 75 Jahre	68	34 (50,0)	8,969 (5,355; 19,121)	73	15 (20,5)	N.A. (N.A.; N.A.)	4,098 (2,193; 7,692) <0,001	
≥ 75 Jahre	9	3 (33,3)	N.A. (0,657; N.A.)	9	5 (55,6)	16,361 (0,723; N.A.)	0,884 (0,182; 4,292) 0,879	

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

Subgruppen- ergebnisse CA184-029	Ipilimumab			Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
Emotionale Funktion								
Subgruppe Ulzeration								0,021
vorhanden	186	94 (50,5)	17,117 (11,072, 19,910)	193	73 (37,8)	25,528 (16,854, NA)	1,502 (1,105; 2,041) 0,009	
nicht vorhanden	240	113 (47,1)	19,384 (13,930, 24,148)	225	112 (49,8)	16,394 (8,509, NA)	0,929 (0,715; 1,206) 0,581	
Subgruppe Ulzeration nach Lymphknotenbefall								0,043
Vorhanden + Mikroskopisch	96	53 (55,2)	16,854 (8,148; 21,257)	82	29 (35,4)	N.A. (24,016; N.A.)	1,972 (1,247; 3,115) 0,004	
Vorhanden + Makroskopisch	90	41 (45,6)	18,990 (9,133; N.A.)	111	44 (39,6)	19,548 (11,302; N.A.)	1,16 (0,756; 1,779) 0,496	
Nicht vorhanden + + Mikroskopisch	98	49 (50,0)	18,858 (8,739; N.A.)	87	46 (52,9)	16,953 (8,345; N.A.)	0,951 (0,635; 1,425) 0,809	
Nicht vorhanden + Makroskopisch	142	64 (45,1)	21,585 (13,010; 24,608)	138	66 (47,8)	16,394 (7,852; N.A.)	0,919 (0,651; 1,297) 0,630	
Verträglichkeit								
Therapieabbruch wegen UE								
Subgruppe Lymphknotenbefall I								0,037
Mikroskopisch	209	119 (56,9)	10,842 (6,078; 21,158)	192	8 (4,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	21,277 (10,526; 43,478) <0,0001	
Makroskopisch	262	125 (47,7)	20,895 (8,871; 29,109)	282	21 (7,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	8,929 (5,618; 14,085) <0,0001	

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

Subgruppen- ergebnisse CA184-029	Ipilimumab			Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten (95 %-KI) <sup>(1)</sup>	HR (95 %-KI) <sup>(2)</sup> p-Wert <sup>(3)</sup>	p-Wert des Interaktionstests <sup>(4)</sup>
<p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten (DMFS)/ Anzahl der ausgewerteten Patienten (Symptomatik und Lebensqualität)/ Anzahl der Patienten in der Safety-Population (Verträglichkeit); N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;</p> <p>(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(2) Unstratifiziertes Cox-Modell.</p> <p>(3) Unstratifizierter Log-rank Test.</p> <p>(4) Unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der (5) Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal.</p>								

**Studie CA184-029**Fazit Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Die Subgruppe mikroskopischer Lymphknotenbefall zeigte ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten von Ipilimumab, was konsistent zur Gesamtpopulation war. Die Subgruppe makroskopischer Lymphknotenbefall hingegen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit Endpunkt Übelkeit/Erbrechen

Zwei der drei Subgruppen zu Region II (Europa; Nordamerika) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation ein klinisch relevantes Ergebnis zuungunsten von Ipilimumab. Für die Subgruppe Australien zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit Endpunkt Schmerzen

Für die Subgruppe Stadium IIIB innerhalb von Stadiumaufteilung III zeigte sich ein klinisch relevantes Ergebnis zuungunsten von Ipilimumab, was konsistent zur Gesamtpopulation war. Die Subgruppe Stadium IIIC hingegen zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Für die Subgruppe Stadium IIIB innerhalb von Stadiumaufteilung IV zeigte sich ein klinisch relevantes Ergebnis zuungunsten von Ipilimumab, was konsistent zur Gesamtpopulation war. Beide Subgruppen zum Stadium IIIC hingegen zeigten keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit Endpunkt Schlaflosigkeit

Die Subgruppen  $< 65$  Jahre und  $\geq 65$  Jahre zeigten konsistent zur Gesamtpopulation ein klinisch relevantes Ergebnis zuungunsten von Ipilimumab.

Zwei der drei Subgruppen zu Altersgruppe II ( $< 65$  Jahre;  $\geq 65 - < 75$  Jahre) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation ein klinisch relevantes Ergebnis zuungunsten von Ipilimumab. Für die Subgruppe  $\geq 75$  Jahre zeigte sich kein klinisch relevanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit Endpunkt Diarrhoe

Die Subgruppen zu Region II (Europa und Nordamerika) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation ein klinisch relevantes Ergebnis zuungunsten von Ipilimumab. Für die Subgruppe „Australien“ zeigten sich keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### Fazit Endpunkt Gesundheitlicher Status insgesamt

Die Subgruppe männlich zeigte ein klinisch relevantes Ergebnis zuungunsten von Ipilimumab, was konsistent zur Gesamtpopulation war. Die Subgruppe weiblich hingegen zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### Fazit Endpunkt Körperliche Funktion

Die Subgruppen der Altersgruppe I ( $< 65$  Jahre und  $\geq 65$  Jahre) zeigten konsistent zur Gesamtpopulation einen klinisch relevanten Unterschied zuungunsten von Ipilimumab. Dies trifft auch auf zwei von drei Subgruppen der Altersgruppe II ( $< 65$  Jahre,  $\geq 65 - < 75$  Jahre) zu. Die Subgruppe  $\geq 75$  Jahre hingegen zeigte keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### Fazit Endpunkt Emotionale Funktion

Die Subgruppen Ulzeration vorhanden zeigte einen klinisch relevanten Unterschied zuungunsten von Ipilimumab, die Subgruppe Ulzeration nicht vorhanden zeigte konsistent zur Gesamtpopulation keinen klinisch relevanten Unterschied.

Alle Subgruppen von Ulzeration nach Lymphknotenbefall, mit Ausnahme „Vorhanden + Mikroskopisch“, zeigten konsistent zur Gesamtpopulation keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Subgruppe „Vorhanden + Mikroskopisch“ zeigte einen klinisch relevanten Unterschied zuungunsten von Ipilimumab.

### Fazit Endpunkt Therapieabbruch wegen UE

Die Subgruppen zu Lymphknotenbefall I zeigten ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Ipilimumab, was konsistent zur Gesamtpopulation war.

### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (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 4-78: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend						

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 4-79: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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 4-80: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend				

*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 4.3.1.3.2.***

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 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

*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 4.3.1.3.2.***

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.*

In der nachfolgenden Tabelle 4-82 werden die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ aus den Studien CA209-238 und CA184-029 für die Primäranalysen der Studien nach Bucher et al. und der nach Studie stratifizierten Cox-Regression dargestellt.

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

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der Ergebnisse für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029

	CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
	Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<b>Morbidität</b>										
<i>Rezidivfreies Überleben (RFS)</i>										
Nach Bucher et al <sup>(1)</sup>	453	171 (37,7)	453	221 (48,8)	475	260 (54,7)	476	314 (66,0)	0,526 (0,406; 0,681)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>	453	171 (37,7)	453	221 (48,8)	475	260 (54,7)	476	314 (66,0)	0,526 (0,406; 0,681)	<0,001
<i>Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)</i>										
Nach Bucher et al <sup>(1)</sup>	453	132 (29,1)	453	163 (36,0)	475	193 (40,6)	476	229 (48,1)	0,573 (0,425; 0,772)	<0,001
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression <sup>(2)</sup>	453	132 (29,1)	453	163 (36,0)	475	193 (40,6)	476	229 (48,1)	0,573 (0,425; 0,772)	<0,001
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30										
<i>Fatigue</i>										
Nach Bucher et al.	442	329 (74,4)	435	343 (78,9)	449	362 (80,6)	444	294 (66,2)	1,097 (0,883; 1,364)	0,403
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	442	329 (74,4)	435	343 (78,9)	449	362 (80,6)	444	294 (66,2)	1,181 (0,951; 1,466)	0,132

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

	CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
	Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<i>Übelkeit und Erbrechen</i>										
Nach Bucher et al.	442	157 (35,5)	435	179 (41,1)	449	199 (44,3)	444	142 (32,0)	1,005 (0,740; 1,364)	0,977
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	442	157 (35,5)	435	179 (41,1)	449	199 (44,3)	444	142 (32,0)	1,066 (0,786; 1,445)	0,682
<i>Schmerzen</i>										
Nach Bucher et al.	443	245 (55,3)	435	247 (56,8)	449	262 (58,4)	444	225 (50,7)	0,960 (0,746; 1,236)	0,754
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	443	245 (55,3)	435	247 (56,8)	449	262 (58,4)	444	225 (50,7)	1,000 (0,778; 1,285)	0,999
<i>Dyspnoe</i>										
Nach Bucher et al.	442	181 (41,0)	435	174 (40,0)	449	210 (46,8)	443	140 (31,6)	1,366 (1,012; 1,844)	0,041
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	442	181 (41,0)	435	174 (40,0)	449	210 (46,8)	443	140 (31,6)	1,385 (1,027; 1,867)	0,033
<i>Schlaflosigkeit</i>										
Nach Bucher et al.	442	202 (45,7)	434	248 (57,1)	449	253 (56,3)	444	190 (42,8)	0,887 (0,680; 1,158)	0,378
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	442	202 (45,7)	434	248 (57,1)	449	253 (56,3)	444	190 (42,8)	0,936 (0,718; 1,219)	0,622

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

	CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
	Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<i>Appetitminderung</i>										
Nach Bucher et al.	442	161 (36,4)	435	200 (46,0)	448	217 (48,4)	444	127 (28,6)	1,151 (0,850; 1,559)	0,364
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	442	161 (36,4)	435	200 (46,0)	448	217 (48,4)	444	127 (28,6)	1,199 (0,887; 1,623)	0,238
<i>Obstipation</i>										
Nach Bucher et al.	441	141 (32,0)	434	124 (28,6)	448	126 (28,1)	444	133 (30,0)	0,873 (0,619; 1,232)	0,441
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	441	141 (32,0)	434	124 (28,6)	448	126 (28,1)	444	133 (30,0)	0,878 (0,623; 1,238)	0,458
<i>Diarrhoe</i>										
Nach Bucher et al.	442	162 (36,7)	433	205 (47,3)	445	243 (54,6)	443	183 (41,3)	0,904 (0,681; 1,201)	0,487
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	442	162 (36,7)	433	205 (47,3)	445	243 (54,6)	443	183 (41,3)	0,967 (0,730; 1,283)	0,818
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30</b>										
<i>Gesundheitlicher Status insgesamt</i>										
Nach Bucher et al.	443	259 (58,5)	434	288 (66,4)	446	284 (63,7)	442	205 (46,4)	1,051 (0,819; 1,347)	0,697
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	443	259 (58,5)	434	288 (66,4)	446	284 (63,7)	442	205 (46,4)	1,163 (0,909; 1,488)	0,228

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

	CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
	Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<i>Körperliche Funktion</i>										
Nach Bucher et al.	441	163 (37,0)	435	201 (46,2)	449	196 (43,7)	444	142 (32,0)	0,918 (0,679; 1,242)	0,580
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	441	163 (37,0)	435	201 (46,2)	449	196 (43,7)	444	142 (32,0)	0,963 (0,713; 1,301)	0,807
<i>Rollenfunktion</i>										
Nach Bucher et al.	443	226 (51,0)	435	270 (62,1)	448	261 (58,3)	444	193 (43,5)	0,946 (0,730; 1,225)	0,674
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	443	226 (51,0)	435	270 (62,1)	448	261 (58,3)	444	193 (43,5)	1,007 (0,779; 1,303)	0,956
<i>Emotionale Funktion</i>										
Nach Bucher et al.	442	186 (42,1)	434	175 (40,3)	446	216 (48,4)	443	194 (43,8)	0,957 (0,72; 1,271)	0,760
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	442	186 (42,1)	434	175 (40,3)	446	216 (48,4)	443	194 (43,8)	0,977 (0,736; 1,298)	0,873
<i>Kognitive Funktion</i>										
Nach Bucher et al.	442	220 (49,8)	434	235 (54,1)	446	245 (54,9)	443	200 (45,1)	0,957 (0,735; 1,245)	0,742
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	442	220 (49,8)	434	235 (54,1)	446	245 (54,9)	443	200 (45,1)	0,992 (0,763; 1,290)	0,952
<i>Soziale Funktion</i>										
Nach Bucher et al.	442	199 (45,0)	433	232 (53,6)	445	240 (53,9)	443	162 (36,6)	1,021 (0,774; 1,346)	0,884
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	442	199 (45,0)	433	232 (53,6)	445	240 (53,9)	443	162 (36,6)	1,064 (0,808; 1,402)	0,658

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

	CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich	
	Nivolumab		Ipilimumab		Ipilimumab		Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)		Nivolumab vs. Placebo (stv. zVT beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR (95 %-KI)	p-Wert
<b>Verträglichkeit</b>										
<i>UE Grad 3-4</i>										
Nach Bucher et al.	452	133 (29,4)	453	273 (60,3)	471	262 (55,6)	474	124 (26,2)	0,976 (0,723; 1,318)	0,874
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	452	133 (29,4)	453	273 (60,3)	471	262 (55,6)	474	124 (26,2)	1,012 (0,751; 1,363)	0,938
<i>Schwerwiegende UE</i>										
Nach Bucher et al.	452	95 (21,0)	453	211 (46,6)	471	256 (54,4)	474	102 (21,5)	1,183 (0,846; 1,656)	0,326
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	452	95 (21,0)	453	211 (46,6)	471	256 (54,4)	474	102 (21,5)	1,213 (0,869; 1,695)	0,257
<i>Therapieabbruch wegen UE</i>										
Nach Bucher et al.	452	49 (10,8)	453	213 (47,0)	471	244 (51,8)	474	29 (6,1)	2,028 (1,235; 3,332)	0,005
Nach Studie stratifizierte Cox-Regression	452	49 (10,8)	453	213 (47,0)	471	244 (51,8)	474	29 (6,1)	2,048 (1,248; 3,359)	0,005
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten (RFS, DMFS) / Anzahl der ausgewerteten Patienten (Symptomatik und Lebensqualität) / Anzahl der Patienten in der Safety-Population (Verträglichkeit); N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht;										
(1) Nach Bucher et al., an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts										
(2) Nach Studie stratifizierte Cox-Regression, an die Studie CA209-238 angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunkts										

## Morbidität

### *Rezidivfreies Überleben (RFS)*

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ zeigen, dass das rezidivfreie Überleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR: 0,526; 95 %-KI (0,406; 0,681),  $p > 0,001$ , nach Bucher et al. und mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte durch Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ um 47 % reduziert werden.

Auch bei Betrachtung der Ergebnisse auf Basis der primären Operationalisierung der jeweiligen Studien zeigt sich konsistent der statistisch signifikante Vorteil für Nivolumab, die unterschiedlichen Zensierungen bei Folgetherapien in den Einzelstudien haben somit keinen Einfluss auf das Ergebnis:

- Analyse mit primärer Operationalisierung, Bucher et al: HR: 0,519 (95 %-KI: 0,401; 0,672),  $p < 0,001$ .
- Analyse mit primärer Operationalisierung, nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,519 (95 %-KI: 0,401; 0,671),  $p < 0,001$ .

Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte durch Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ um 48 % reduziert werden.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde auch in allen Sensitivitätsanalysen bestätigt. Potenzielle Effektmodifikatoren, die aufgrund der Ein- und Ausschlußkriterien der Studien, der tatsächlichen Patientencharakteristika und der Belege auf Interaktionen in den Subgruppenanalysen in den Sensitivitätsanalysen untersucht wurden, haben somit keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs beim RFS. Insbesondere der Unterschied in den eingeschlossenen Studienpopulationen in Bezug auf das Krankheitsstadium nach AJCC beeinflusst das Ergebnis nicht:

- Analyse mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln zu RFS, Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,516 (95 %-KI: 0,387; 0,687),  $p < 0,001$ .
- Analyse mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln zu RFS, nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,516 (95 %-KI: 0,387; 0,687),  $p < 0,001$ .
- Analyse mit angepasster Operationalisierung, Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS: HR: 0,533 (95 %-KI: 0,411; 0,691),  $p < 0,001$ .

### *Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)*

Auch für das fernmetastasenfreie Überleben zeigte sich im indirekten Vergleich für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ eine statistisch signifikante Verlängerung (HR: 0,573 95 %-KI (0,425; 0,772,  $p < 0,001$ )), nach Bucher et al. sowie unter der nach Studie stratifizierten Cox-Regression). Das Risiko für das Auftreten eines Fernrezidivs wurde unter Nivolumab um 43 % reduziert. Auch unter Verwendung der primären Operationalisierung des Endpunktes DMFS zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Nivolumab in nahezu identischem Ausmass:

- Analyse mit primärer Operationalisierung der Zensierungsregeln, nach Bucher et al: HR: 0,558 (95 %-KI: 0,418; 0,745),  $p < 0,001$ .
- Analyse mit primärer Operationalisierung der Zensierungsregeln, nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,557 (95 %-KI: 0,417; 0,743),  $p < 0,001$ .

Das Risiko des Auftretens eines Fernrezidivs wurde unter Nivolumab um 44 % reduziert.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde ebenfalls über alle Sensitivitätsanalysen bestätigt. Die untersuchten Unterschiede in den Studien, insbesondere der Einschluss von Patienten mit Krankheitsstadium IIIA bzw. IV in den Studien, haben keinen Einfluss auf das Resultat des indirekten Vergleichs. Diese Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen bestätigen die Robustheit der Effekte gegenüber potenziellen Effektmodifikatoren:

- Analyse mit angepasster Operationalisierung, nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,605 (95 %-KI: 0,435; 0,841),  $p = 0,003$ .
- Analyse mit angepasster Operationalisierung, nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,605 (95 %-KI: 0,435; 0,841),  $p = 0,003$ .
- Analyse mit angepasster Operationalisierung, Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Lymphknotenbefall I: HR: 0,623 (95 %-KI: 0,450; 0,861),  $p = 0,001$ .

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

Bei Betrachtung der Symptomatik zeigten sich bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (Operationalisierung: mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz), Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation und Diarrhoe keine statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich – wiederum bestätigt durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen. Potenzielle Effektmodifikatoren haben somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse zur Symptomatik beim indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“.

## Fatigue

- Nach Bucher et al: HR: 1,097 (95 %-KI: 0,883; 1,364), p = 0,403.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,181 (95 %-KI: 0,951; 1,466), p = 0,132.

### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,053 (95 %-KI: 0,826; 1,341), p = 0,679
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,146 (95 %-KI: 0,902; 1,457), p = 0,265.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,189 (95 %-KI: 0,958; 1,476), p = 0,117.

## Übelkeit und Erbrechen

- Nach Bucher et al: HR: 1,005 (95 %-KI: 0,74; 1,364), p = 0,977.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,066 (95 %-KI: 0,786; 1,445), p = 0,682.

### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,973 (95 %-KI: 0,690; 1,372), p = 0,876.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,036 (95 %-KI: 0,736; 1,458), p = 0,840.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Region II – Gesamtpopulation: HR: 1,063 (95 %-KI: 0,781; 1,446), p = 0,699.

## Schmerz

- Nach Bucher et al: HR: 0,960 (95 %-KI: 0,746; 1,236), p = 0,754.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,000 (95 %-KI: 0,778; 1,285), p = 0,999.

## Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,954 (95 %-KI: 0,720; 1,265),  $p = 0,745$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,990 (95 %-KI: 0,748; 1,312),  $p = 0,946$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,004 (95 %-KI: 0,780; 1,292),  $p = 0,975$ .

## Dyspnoe

- Nach Bucher et al: HR: 1,366 (1,012; 1,844),  $p = 0,041$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,385 (1,027; 1,867),  $p = 0,033$ .

## Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,420 (95 %-KI: 1,014; 1,988),  $p = 0,041$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,427 (95 %-KI: 1,020; 1,996),  $p = 0,038$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Ulzeration – Gesamtpopulation: HR: 1,406 (95 %-KI: 1,017; 1,943),  $p = 0,039$ .

## Schlaflosigkeit

- Nach Bucher et al: HR: 0,887 (95 %-KI: 0,680; 1,158),  $p = 0,378$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,936 (95 %-KI: 0,718; 1,219),  $p = 0,622$ .

## Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,845 (95 %-KI: 0,628; 1,138),  $p = 0,268$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,895 (95 %-KI: 0,666; 1,204),  $p = 0,464$ .

- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 0,945 (95 %-KI: 0,724; 1,232), p = 0,674.

#### Appetitminderung

- Nach Bucher et al: HR: 1,151 (95 %-KI: 0,850; 1,559), p = 0,364.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,199 (95 %-KI: 0,887; 1,623), p = 0,238.

#### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,137 (95 %-KI: 0,810; 1,596), p = 0,459.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,190 (95 %-KI: 0,849; 1,669), p = 0,312.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,201 (95 %-KI: 0,887; 1,626), p = 0,236.

#### Obstipation

- Nach Bucher et al: HR: 0,873 (95 %-KI: 0,619; 1,232), p = 0,441.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,878 (95 %-KI: 0,623; 1,238), p = 0,458.

#### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,758 (95 %-KI: 0,516; 1,114), p = 0,158.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,760 (95 %-KI: 0,517; 1,116), p = 0,161.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 0,880 (95 %-KI: 0,624; 1,242), p = 0,468.

#### Diarrhoe

- Nach Bucher et al: HR: 0,904 (95 %-KI: 0,681; 1,201), p = 0,487.

- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,967 (95 %-KI: 0,730; 1,283), p = 0,818.

#### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,872 (95 %-KI: 0,636; 1,195), p = 0,393.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,920 (95 %-KI: 0,672; 1,259), p = 0,602.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Region II – Gesamtpopulation: HR: 0,970 (95 %-KI: 0,729; 1,291), p = 0,834.

Ein statistisch signifikanter Nachteil für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ trat bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe auf (nach Bucher et al.: HR: 1,366 95 %-KI (1,012; 1,844), p=0,041, mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression: HR: 1,385 95 %-KI (1,027; 1,867), p = 0,033). Auch hier zeigten die Sensitivitätsanalysen ein konsistentes Bild. Die niedrigen Ausgangswerte des Symptoms in beiden Studien weisen auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hin, sodass Dyspnoe der Kategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugeordnet wird und kein Nachteil unter Nivolumab abgeleitet wird.

## Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Für die Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, i.e. Zeit bis zu einer Veränderung des gesundheitlichen Status insgesamt in Höhe der validierten MID von 10 Punkten, zeigte sich im ITC kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“. Dies gilt ebenfalls für die Subskalen körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale, kognitive und soziale Funktion. Die Sensitivitätsanalysen (Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C und Multivariate nach Studie stratifizierter Cox-Regression mit potenziellen Effektmodifikatoren als Kovariablen) zeigen bezüglich der Ergebnisse auch für diesen Endpunkt ein übereinstimmendes Bild:

#### Gesundheitlicher Status insgesamt

- Nach Bucher et al: HR: 1,051 (95 %-KI: 0,819; 1,347), p = 0,697.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,163 (95 %-KI: 0,909; 1,488), p = 0,228.

#### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,032 (95 %-KI: 0,783; 1,359), p = 0,825.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,134 (95 %-KI: 0,863; 1,491), p = 0,366.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,169 (95 %-KI: 0,914; 1,496), p = 0,214.

#### Körperliche Funktion

- Nach Bucher et al: HR: 0,918 (95 %-KI: 0,679; 1,242), p = 0,580.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,963 (95 %-KI: 0,713; 1,301), p = 0,807.

#### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,892 (95 %-KI: 0,636; 1,249), p = 0,505.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,930 (95 %-KI: 0,664; 1,301), p = 0,671.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,008 (95 %-KI: 0,746; 1,362), p = 0,957.

#### Rollenfunktion

- Nach Bucher et al: HR: 0,946 (95 %-KI: 0,730; 1,225), p = 0,674.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,007 (95 %-KI: 0,779; 1,303), p = 0,956.

#### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,860 (95 %-KI: 0,647; 1,143), p = 0,299.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,902 (95 %-KI: 0,680; 1,198), p = 0,478.

- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,027 (95 %-KI: 0,794; 1,329),  $p = 0,837$ .

#### Emotionale Funktion

- Nach Bucher et al: HR: 0,957 (95 %-KI: 0,72; 1,271),  $p = 0,760$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,977 (95 %-KI: 0,736; 1,298),  $p = 0,873$ .

#### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,906 (95 %-KI: 0,659; 1,246),  $p = 0,545$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,930 (95 %-KI: 0,677; 1,279),  $p = 0,656$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Ulzeration – Gesamtpopulation: HR: 0,927 (95 %-KI: 0,681; 1,261),  $p = 0,628$ .

#### Kognitive Funktion

- Nach Bucher et al: HR: 0,957 (95 %-KI: 0,735; 1,245),  $p = 0,742$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 0,992 (95 %-KI: 0,763; 1,290),  $p = 0,952$ .

#### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,981 (95 %-KI: 0,731; 1,317),  $p = 0,899$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,003 (95 %-KI: 0,747; 1,345),  $p = 0,986$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 0,995 (95 %-KI: 0,765; 1,295),  $p = 0,971$ .

#### Soziale Funktion

- Nach Bucher et al: HR: 1,021 (95 %-KI: 0,774; 1,346),  $p = 0,884$ .

- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,064 (95 %-KI: 0,808; 1,402), p = 0,658.

#### Sensitivitätsanalysen

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,140 (95 %-KI: 0,837; 1,552), p = 0,407.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,168 (95 %-KI: 0,859; 1,589), p = 0,323.
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS – Gesamtpopulation: HR: 1,074 (95 %-KI: 0,815; 1,416), p = 0,613.

Potenzielle Effektmodifikatoren haben somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität beim indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“.

Unter Gabe von Nivolumab wurde somit keine Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ beobachtet.

#### Verträglichkeit

Weder für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4, noch für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden UE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ für die Zeit bis zu einem Therapieabbruch aufgrund UE:

#### UE Grad 3-4

- Nach Bucher et al.: HR: 0,976 (95 %-KI: 0,723; 1,318), p = 0,874.
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,012 (95 %-KI: 0,751; 1,363), p = 0,938.

#### Schwerwiegende UE

- Nach Bucher et al.: HR: 1,183 (95 %-KI: 0,846; 1,656), p = 0,326
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,213 (95 %-KI: 0,869; 1,695), p = 0,257.

## Therapieabbruch wegen UE

- Nach Bucher et al.: HR: 2,028 (95 %-KI: 1,235; 3,332),  $p = 0,005$
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 2,048 (95 %-KI: 1,248; 3,359),  $p = 0,005$ .

Die Resultate zur Verträglichkeit zeigten sich ebenfalls in allen Sensitivitätsanalysen und zeigen die Robustheit der Ergebnisse des ITC gegenüber potenziellen Effektmodifikatoren, die aufgrund der Ein- und Ausschlußkriterien der Studien, der tatsächlichen Patientencharakteristika und der Belege auf Interaktionen in den Subgruppenanalysen in den Sensitivitätsanalysen untersucht wurden:

## UE Grad 3-4

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,885 (95 %-KI: 0,635; 1,234),  $p = 0,471$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 0,926 (95 %-KI: 0,666; 1,289),  $p = 0,649$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS: HR: 1,021 (95 %-KI: 0,758; 1,377),  $p = 0,890$ .

## Schwerwiegende UE

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,018 (95 %-KI: 0,698; 1,484),  $p = 0,928$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,042 (95 %-KI: 0,716; 1,517),  $p = 0,830$ .
- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht und ECOG PS: HR: 1,231 (95 %-KI: 0,880; 1,721),  $p = 0,225$ .

## Therapieabbruch wegen UE

- Nach Bucher et al.– Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,769 (95 %-KI: 1,038; 3,015),  $p = 0,036$ .
- Nach Studie stratifizierte Cox-Regression – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR: 1,791 (95 %-KI: 1,052; 3,048),  $p = 0,032$ .

- Multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression adjustiert nach Alter, Krankheitsstadium, Geschlecht, ECOG PS und Lymphknotenbeteiligung I: HR: 2,268 (95 %-KI: 1,350; 3,809),  $p = 0,002$ .

### **Subgruppenanalysen**

Subgruppenanalysen wurden nur innerhalb der Einzelstudien durchgeführt. Die durchgeführten Interaktionstests für die Einzelstudien **CA209-238** und **CA184-029** zeigten nur für vereinzelte Subgruppenmerkmale einen Beleg für eine Effektmodifikation. Auf eine zusätzliche Darstellung des indirekten Vergleiches von Subgruppen wird verzichtet. Es zeigten sich keine konsistenten Belege für eine Effektmodifikation über beide Studien hinweg und somit kein homogenes Bild in den Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich.

Die Subgruppenmerkmale, die in den Einzelstudien zu einem Beleg auf Interaktion führten, wurden jedoch im Rahmen eines nach Studie stratifizierten multivariaten Cox-Modells untersucht und zeigten keinen Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Aus diesem Grund werden für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung bei Erwachsenen (Alter  $\geq 18$  Jahre) mit Melanom unter Beteiligung der Lymphknoten oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion ausschließlich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Ebene der Gesamtpopulation herangezogen.

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Im vorliegenden Dossier wird der patientenrelevante Zusatznutzen von Nivolumab in der adjuvanten Therapie von erwachsenen Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ bewertet.

Da für den Vergleich von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ keine direkt vergleichenden Studien identifiziert werden konnten wurde zur Bewertung des Zusatznutzens bezüglich patientenrelevanter Endpunkte ein indirekter Vergleich (nach Bucher et al. und mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression) über den Brückenkomparator Ipilimumab vorgelegt.

Basis waren zwei randomisierte, kontrollierte, multizentrische und internationale klinische Studien der Phase III (**CA209-238** und **CA184-029**), welche durch systematische Literatursuchen identifiziert werden konnten: Da B-MS Sponsor beider Studien war, konnte ein indirekter Vergleich (ITC) auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2.5.6). Das Verzerrungspotential der beiden Studien – Evidenzstufe 1b gemäß § 5 Abs. 6 Satz 3 Nr. 2, 5. Kap. Verfo – wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für die patientenrelevanten Endpunkte der Zielgrößen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit wurde das Verzerrungspotential zudem auf Endpunktebene bewertet:

- Für die Endpunkte krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird das Verzerrungspotential in beiden Studien als hoch bewertet.
- Für die Endpunkte RFS, DMFS, UE Grad 3-4, SUE und Therapieabbruch wegen UE wird das Verzerrungspotential in beiden Studien als niedrig bewertet.

In einem nächsten Schritt wurde die Vergleichbarkeit beider Studien als Basis für den indirekten Vergleich, ein einfaches Netzwerk über den Brückenkomparator Ipilimumab (siehe 4.2.5.6), bewertet (siehe hierzu im Detail Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Essentiell ist an dieser Stelle die Behandlung (**Brückenkomparator**). Ipilimumab wurde in beiden Studien in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht verabreicht. Die mediane Anzahl Dosierungen lag bei beiden Studien bei 4 Dosierungen mit einer Spanne von 1 - 7 in der Studie **CA209-238** bzw. 1 - 16 in der Studie **CA 184-029**. Die **Geschlechter- und Altersverteilung** war in beiden Studien vergleichbar, lediglich die Gruppe der Patienten unter 65 Jahre war mit rund 74 % in der Studie **CA209-238** etwas kleiner als in der Studie **CA184-029** (ca. 82 %). Bezüglich der

Region zeigte sich mit rund 28 % (**CA209-238**) bzw. 25 % (**CA184-029**) ein vergleichbarer Anteil nordamerikanischer Patienten. Die Hälfte (**CA209-238**) bzw. über 60 % (**CA184-029**) der Patienten wurden in Westeuropa randomisiert. Das Merkmal „Ethnie weiß“ war jedoch mit 94,5 % bzw. 99,5 % zwischen den Studien ausgeglichen. Mit rund 9 Wochen in beiden Studien war die **Zeit zwischen Tumorresektion und Randomisierung** ebenso vergleichbar. Beim Zustand der Patienten gemessen mittels ECOG-PS gab es nur geringe Unterschiede: 90,3 % bzw. 93,9 % der Patienten (**CA209-238** bzw. **CA184-029**) hatten einen ECOG-PS von 0, weitere 9,7 % bzw. 6,0 % einen PS von 1. Der ECOG-PS wurde in der multivariaten, nach Studie stratifizierten Cox-Regression als potenzieller Effektmodifikator berücksichtigt.

Beide Studien wurden nach **AJCC-Stadium stratifiziert** randomisiert. In die Studie **CA209-238** wurden keine Patienten im AJCC-Stadium IIIA und in die Studie **CA184-029** keine Patienten mit Stadium IV eingeschlossen. Die Anteile der Patienten in den Stadien IIIB und IIIC, jeweils entsprechend der als Stratifizierung verwendeten AJCC-Klassifikation (**CA209-238**: Version 7; **CA184-029**: Version 6), betrug 80,9 % bzw. 80,4 % der ITT-Population (**CA209-238** bzw. **CA184-029**). Siehe hierzu Tabelle 4-10.

Während an der Studie **CA184-029** Patienten in 10 **Zentren spezifisch aus Deutschland** beteiligt waren, war Deutschland unter den Studienzentren der Studie **CA209-238** nicht vertreten. Die Ergebnisse der Studie **CA209-238** sind aber aufgrund der Beteiligung von Zentren z. B. in Frankreich, den Niederlanden, Österreich oder der Schweiz auch für Deutschland hinreichend repräsentativ. Bei Betrachtung der Studien- bzw. Patientencharakteristika zeigt sich, dass über 50 % (**CA209-238**) bzw. über 60 % der Studienteilnehmer (**CA184-029**) dem Raum Westeuropa zuzuordnen waren.

Mit einem **Studienbeginn** 2015 (**Studie CA209-238**) bzw. 2008 (**CA184-029**) unterscheiden sich beide Studien im Zeitpunkt der Durchführung. Unabhängig davon wurde seitens des G-BA aber für das hier vorliegende Anwendungsgebiet „beobachtendes Abwarten“ als zVT sprich Therapiestandard definiert. Damit korrespondiert, dass in den letzten Jahren, ausgenommen Interferon, keine weitere therapeutische Option für die adjuvante Behandlung zugelassen wurde. Änderungen im therapeutischen Kontext, die sich in den letzten Jahren durch die Einführung der zielgerichteten BRAF / MEK-Inhibitoren und der Immuntherapien bei metastasiertem Melanom ergeben haben, würden demnach erst nach dem Auftreten eines Rezidivs wirksam. Auch hinsichtlich der Resektion haben sich die Empfehlungen der S3-Leitlinie (z. B. bzgl. der Sicherheitsabstände) kaum verändert. Beide Studien spiegeln somit die aktuelle Situation bzgl. des Therapiestandards wider.

Beide Studien zeigen ein homogenes Set patientenrelevanter **Endpunkte**. Das Rezidivfreie Überleben war in beiden Studien primärer Endpunkt mit entsprechender Ausrichtung der Fallzahlplanung beider Studien. Sofern sich die Operationalisierung der Endpunkte zwischen den Studien unterschied, wurde dies im Rahmen der Analysen zum indirekten Vergleich berücksichtigt, indem die Operationalisierung angeglichen wurde – ein Vorteil des hier durchgeführten indirekten Vergleichs auf Basis patientenindividueller Daten.

Es liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich vor. Die beiden zugrundeliegenden randomisierten klinischen Studien weisen eine hinreichende Vergleichbarkeit in ihren wesentlichen strukturellen Merkmalen auf. Zudem konnten bestehende Diskrepanzen z. B. bei der Operationalisierung von Endpunkten aufgrund des Vorliegens der patientenindividuellen Daten – B-MS war Sponsor beider Studien – adjustiert und in unterschiedlichen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich ihrer Bedeutung geprüft werden. Auch wurde der Einfluss potentieller Effektmodifikatoren untersucht, die aufgrund kleiner Unterschiede in den Patientencharakteristika und Ein-/Auschlusskriterien und aus den Belegen auf Interaktion aus den Subgruppenanalysen selektiert wurden. Dabei wurde immer eine Methodik gewählt, die die Randomisierung der Einzelstudien erhält, um weitere Verzerrungen zu vermeiden. Aufgrund der festgestellten Strukturgleichheit, der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen adäquaten Brückenkomparatoren nach Bucher et al. und mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression, sowie der Bestätigung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs durch die zusätzlichen (Sensitivitäts-) Analysen wird hinsichtlich der Beleglage ein Hinweis abgeleitet.

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

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

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

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

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

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

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der durch den G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ wurden auf Basis eines indirekten Vergleichs bewertet.

In Tabelle 4-83 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Es werden jeweils die Ergebnisse der primären Analysen des adjustierten indirekten Vergleichs nach Bucher et al. und des adjustierten indirekten Vergleichs mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression 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 4-83: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“

Endpunkt ITC	Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer (95 %-KI), p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
<b>Morbidität</b>		
Rezidivfreies Überleben (RFS)	<p>Primäre Analysen mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</p> <p>Nach Bucher et al.</p> <p>HR = 0,526 (0,406; 0,681), p &lt; 0,001</p> <p>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</p> <p>HR = 0,526 (0,406; 0,681), p &lt; 0,001</p>	erheblich
Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)	<p>Primäre Analysen mit angepasster Operationalisierung der Zensierungsregeln des Endpunktes</p> <p>Nach Bucher et al.</p> <p>HR = 0,573 (0,425; 0,772), p &lt; 0,001</p> <p>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</p> <p>HR = 0,573 (0,425; 0,772), p &lt; 0,001</p>	erheblich
Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	<p>Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe</p> <p>Primäre Analysen</p> <p>Nach Bucher et al.</p> <p>HR = 1,366 (1,012; 1,844), p = 0,041</p> <p>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</p> <p>HR = 1,385 (1,027; 1,867), p = 0,033</p> <p>Bei allen weiteren Symptomen wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet.</p>	<p>Zusatznutzen nicht nachgewiesen.</p> <p>Dyspnoe wird der Kategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugeordnet und kein Nachteil unter Nivolumab abgeleitet.*</p>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)</b>		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30	Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und zVT beobachtendes Abwarten bei keiner der 5 Funktionsskalen und den Gesundheitsstatus insgesamt.	Zusatznutzen nicht nachgewiesen.
<b>Verträglichkeit</b>		
Allgemeine Verträglichkeit	<p>Zeit bis zum ersten Auftreten von:</p> <p>Primäre Analysen (Safety-Population)</p> <p>UE Grad 3-4</p> <p>Nach Bucher et al.</p> <p>HR = 0,976 (0,723; 1,318), p = 0,874.</p> <p>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression</p> <p>HR = 1,012 (0,751; 1,363), p = 0,938.</p> <p>Schwerwiegende UE</p> <p>Nach Bucher et al.</p> <p>HR = 1,183 (0,846; 1,656), p = 0,326</p>	<p>Basierend auf Therapieabbruch wegen UE:</p> <p>Schaden: Ausmaß beträchtlich</p>

Endpunkt ITC	Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer (95 %-KI), p-Wert	Ableitung des Ausmaßes
	<p>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression HR = 1,213 (0,869; 1,695), p = 0,257.</p> <p>Therapieabbruch wegen UE</p> <p>Nach Bucher et al. HR = 2,028 (1,235; 3,332), p = 0,005</p> <p>Nach Studie stratifizierte Cox-Regression HR = 2,048 (1,248; 3,359), p = 0,005</p>	
<p>Angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln von RFS und DMFS: die Zensierungsregeln bei Folgetherapie der Studie CA209-238 wurde für beide Studien verwendet.</p> <p>*in Analogie zum G-BA Beschluss zu Afatinib [1]</p>		

## Morbidität

### Rezidivfreies Überleben

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ zeigen, dass das RFS unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR: 0,526 95 %-KI (0,406; 0,681),  $p < 0,001$ , nach Bucher et al. und mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression). Die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs konnte durch Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ um 47 % reduziert werden.

Der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde ebenfalls in allen Sensitivitätsanalysen bestätigt. Potenzielle Effektmodifikatoren, die in den Sensitivitätsanalysen untersucht wurden, haben somit keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs beim RFS. Insbesondere der Unterschied in den Studienpopulationen in Bezug auf das Krankheitsstadium nach AJCC beeinflusst das Ergebnis nicht. Auch weitere aufgrund der unterschiedlichen Einschlußkriterien der Studien untersuchten Kovariablen wie Alter, ECOG PS und Geschlecht, sowie die durch die Subgruppenanalysen identifizierten möglichen Effektmodifikatoren, die in der multivariaten Cox-Regression berücksichtigt wurden, beeinflussen das Ergebnis nicht.

Damit ergibt sich für den Endpunkt rezidivfreies Überleben ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

### Fernmetastasenfreies Überleben

Auch für das DMFS zeigte sich im indirekten Vergleich für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ eine statistisch signifikante Verlängerung (HR: 0,573 95 %-KI (0,425; 0,772),  $p < 0,001$ , nach Bucher et al. und mittels nach Studie stratifizierter Cox-Regression). Das Risiko des Auftretens eines Fernrezidivs wurde unter Nivolumab um 43 %

reduziert. Auch hier blieb der statistisch signifikante Vorteil für Nivolumab bei Verwendung der primären Operationalisierung des Endpunktes DMFS bestehen.

Die Sensitivitätsanalysen (Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C und multivariate nach Studie stratifizierte Cox-Regression mit potenziellen Effektmodifikatoren als Kovariablen) zeigen konsistent ein übereinstimmendes Bild. Die Sensitivitätsanalysen bestätigen somit die Robustheit der Effekte.

Aus diesem Ergebnis resultiert für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben ein Hinweis **auf einen erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Bei Betrachtung der Symptomatik zeigten sich bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome (Operationalisierung: mindestens 10 Einheiten als validierte MID zur Beurteilung der klinischen Relevanz), Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation und Diarrhoe keine statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich – wiederum bestätigt durch die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen. Potenzielle Effektmodifikatoren wie Alter, Geschlecht, ECOG PS oder Stadium der Erkrankung haben somit keinen Einfluss auf die Ergebnisse zur Symptomatik beim indirekten Vergleich zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“.

Ein statistisch signifikanter Nachteil von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten trat bei der Zeit bis zur Verschlechterung der Dyspnoe auf (nach Bucher et al.: HR: 1,366 95 %-KI (1,012; 1,844),  $p = 0,041$ ; nach Studie stratifizierte Cox-Regression: HR: 1,385 95 %-KI: (1,027; 1,867),  $p = 0,033$ ). Auch hier zeigten die Sensitivitätsanalysen ein übereinstimmendes Bild. Die niedrigen Ausgangswerte des Symptoms Dyspnoe in beiden Studien weisen auf eine gering ausgeprägte Symptomatik hin, sodass die Dyspnoe der Kategorie „nicht schwerwiegende Symptome“ zugeordnet wird und kein Nachteil für Nivolumab abgeleitet wird. [1].

Insgesamt ergibt sich damit **kein Zusatznutzen für Nivolumab bei der krankheitsbedingten Symptomatik**.

#### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit dem validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 gemessen. Für die Skala zum Gesundheitsstatus insgesamt und für die einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 zeigten sich im indirekten Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“. Die Ergebnisse zur Lebensqualität unter Nivolumab sind vergleichbar mit den Resultaten unter der zVT. Auch hier zeigten die Sensitivitätsanalysen ein übereinstimmendes Bild.

Damit ergibt sich auch bei der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** keine Verschlechterung und somit auch kein Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber der zVT.

## Verträglichkeit

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen einen statistisch signifikanten Nachteil für Nivolumab bei der Zeit bis zum Therapieabbruch wegen UE (HR: 2,028 95 %-KI (1,235; 3,332),  $p = 0,005$ , nach Bucher et al.) Unter Nivolumab brachen 10,8 % der Patienten die Therapie wegen UE ab gegenüber 6,1 % unter der zVT. Hauptsächlich waren die Abbruchgründe Diarrhoe und Colitis unter Nivolumab.

Hingegen waren weder für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE Grad 3-4 (HR: 0,976 95 %-KI (0,723; 1,318),  $p = 0,874$ , nach Bucher et al.) noch für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden UE (HR: 1,183 95 %-KI (0,846; 1,656),  $p = 0,326$ , nach Bucher et al.) zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ statistisch signifikante Unterschiede festzustellen. Die Auswertungen mittels nach Studie stratifizierte Cox-Regression zeigten ein konsistentes Bild zu den Analysen nach Bucher et al.

Bei der Bewertung der Resultate zur Verträglichkeit sind die oben dargestellten positiven Effekte auf die Endpunkte RFS und insbesondere DMFS zu bedenken. Selbst unter Berücksichtigung der Fortschritte in der systemischen Behandlung bleibt das metastasierte Melanom eine klinische Herausforderung mit ernster Prognose. [2] Zudem zeigt sich ein Nachteil von Nivolumab ausschließlich bei den UE, die zum Therapieabbruch führten. Da die zVT „Beobachtendes Abwarten“ jedoch keine aktive Therapie ist, stellt dies für den Patienten im Vergleich zu zVT keinen Nachteil dar, wenn er die aktive Therapie abbrechen muss.

Die Ergebnisse der primären Analysen zur Verträglichkeit wurden durch alle Sensitivitätsanalysen bestätigt, siehe dazu auch den Abschnitt 4.3.2.4.

Formal ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden für Nivolumab bei der Verträglichkeit.**

## Subgruppenanalysen

Subgruppenanalysen wurden innerhalb der Einzelstudien durchgeführt. Die durchgeführten Interaktionstests für die Einzelstudien CA209-238 und CA184-029 zeigten kein konsistentes Muster für Belege für eine Effektmodifikation über beide Studien hinweg und somit kein homogenes Bild in den Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich. Auf eine zusätzliche Darstellung des indirekten Vergleiches von Subgruppen wird verzichtet.

Die Subgruppenmerkmale, die in den Einzelstudien zu einem Beleg auf Interaktion führten, wurden jedoch im Rahmen eines nach Studie stratifizierten multivariaten Cox-Modells untersucht und zeigten keinen Einfluss auf die Ergebnisse des indirekten Vergleichs. Aus diesem Grund werden für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen (Alter  $\geq 18$  Jahre) mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder metastasierter Erkrankung nach vollständiger Resektion ausschließlich die Ergebnisse des indirekten Vergleichs auf Ebene der ITT-Population herangezogen.

## Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Bei der Studienplanung wurden beide RCTs als multizentrische, internationale Studien angelegt. Gegenüber der Studie CA184-029, in welcher 10 Zentren spezifisch aus Deutschland beteiligt waren, war in der Studie CA209-238 Deutschland unter den 130 Studienzentren in den 25 Ländern der Studiendurchführung nicht vertreten.

Aus Sicht von B-MS ist die regionale Übertragbarkeit der Ergebnisse der Einzelstudien – und damit auch der Ergebnisse des indirekten Vergleichs – auf den deutschen Versorgungskontext gewährleistet. Die Studie war durch die Beteiligung von Zentren beispielsweise in Frankreich, den Niederlanden, Österreich oder der Schweiz hinreichend für eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Deutschland konzipiert. Bei Betrachtung der Studien- bzw. Patientencharakteristika zeigt sich, dass über 50 % (CA209-238) bzw. über 60 % der Studienteilnehmer (CA184-029) dem Raum Westeuropa zuzuordnen waren. Auf Osteuropa entfielen rund 8 % (CA209-238) bzw. 9 % (CA184-029), auf Nordamerika ca. 28 % bzw. rund 25 % der Studienteilnehmer.

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

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ist der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens, der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verbesserung der Lebensqualität und der Verringerung von Nebenwirkungen. Die Patienten in diesem Setting werden mit einem kurativen Therapieansatz behandelt, nämlich der R0 Resektion des Tumors. Dennoch können vereinzelte Tumorzellen außerhalb des Tumors verbleiben und ein Rezidiv verursachen, Rezidive sind daher als Versagen des primären Therapieansatzes der Heilung patientenrelevant. Der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der durch den G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ leitet sich aus den statistisch signifikanten Vorteilen für Nivolumab bzgl. des rezidivfreien Überlebens und des fernmetastasenfreien Überlebens ab, dies bei gleichbleibender Lebensqualität und geringen Nachteilen bei Symptomatik und Verträglichkeit – welche aus Sicht von B-MS in der Gesamtabwägung keine weitere Herabstufung des Zusatznutzens rechtfertigen.

In der Gesamtschau lässt sich für Nivolumab ein nicht-quantifizierbarer mind. beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ ableiten. Im Hinblick auf die Belegstärke liegt ein methodisch adäquat durchgeführter adjustierter indirekter Vergleich vor.

Die Ergebnisse werden zudem durch Sensitivitätsanalysen gestützt, die den Einfluss möglicher Effektmodifikatoren und Unterschiede in den Studienpopulationen sowie Unterschiede in der Operationalisierung des RFS und DMFS untersuchen. Insbesondere der unterschiedliche Einschluss von Patienten mit Krankheitsstadium IIIA bzw. IV in den Studien hat keinen Einfluss auf das Resultat des indirekten Vergleichs. Die beiden zugrundeliegenden RCTs wurden hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit bewertet. Neben den hinreichend vergleichbaren Design- und Strukturmerkmalen inkl. der Behandlung (Brückenkomparator) konnten auch durch die Ergebnisse der Interaktionstests keine das Gesamtbild des ITC in

Frage stellenden potenziellen Effektmodifikatoren identifiziert werden. Soweit zwischen den Studien Abweichungen z. B. bei der Operationalisierung der Endpunkte bestanden, konnten diese zudem aufgrund der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten für den indirekten Vergleich ausgeglichen werden. Aus Sicht von B-MS besteht für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet somit ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

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

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

Tabelle 4-84: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion.	Nicht-quantifizierbar mindestens beträchtlich

## 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.*

Für den Vergleich von Nivolumab gegenüber der seitens des G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ liegt im relevanten Anwendungsgebiet keine direkt vergleichende Studie vor. Über den Brückenkomparator Ipilimumab wurde ein indirekter Vergleich berechnet, welcher für den Vergleich von Nivolumab mit der zVT die beste verfügbare Evidenz darstellt. Dafür sind mit den Studien **CA209-238** (Nivolumab vs. Ipilimumab) und **CA184-029** (Ipilimumab vs. „beobachtendes Abwarten“) zwei RCTs verfügbar.

Für eine valide und methodisch korrekte Durchführung eines indirekten Vergleichs muss sichergestellt sein, dass die hierfür herangezogenen Studien in ihrem Design (allgemeine Merkmale und Vergleichbarkeit der Behandlung, Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext), ihrer Patientenpopulation (Anwendungsgebiet, Patientencharakteristika, mögliche Effektmodifikatoren) sowie der Operationalisierung und Analysemethoden der patientenrelevanten Endpunkte hinreichend homogen sind.

Die beiden Studien für den indirekten Vergleich von Nivolumab gegen die seitens des G-BA vorgegebene zVT „beobachtendes Abwarten“ sind aus Sicht von B-MS hinsichtlich der oben beschriebenen wesentlichen Merkmale vergleichbar (siehe Abschnitt 4.3.2.1.2.1).

Durch das Vorliegen von patientenindividuellen Daten konnte der Einfluß potentieller Effektmodifikatoren und der Unterschiede in den eingeschlossenen Studienpopulationen mit Sensitivitätsanalysen untersucht werden, und die Robustheit der Ergebnisse konnte gezeigt werden. Unterschiede in der Zensierungsregel der Endpunkte RFS und DMFS sowie die Nachbeobachtungszeit der UEs nach Behandlungsende wurden für den indirekten Vergleich angeglichen, um dadurch entstehende mögliche Verzerrungen auszuschließen. Der Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der zVT kann somit über den im Dossier berechneten indirekten Vergleich abgeleitet werden.

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

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

Nicht zutreffend

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

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

Nicht zutreffend.

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). 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<sup>15</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.6 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).

##### CA209-238

###### Studienbericht, Studienprotokoll und SAP zur Studie CA209-238

Bristol-Myers Squibb. Statistical Analysis Plan for DMC. 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 (CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 238) PROTOCOL(S) CA209238. VERSION # 2.0. [49]

Bristol-Myers Squibb. Clinical Protocol CA209238. 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 (CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 238) Revised Protocol Number: 05. Revised Date 26-Jan-2017. 2017. [50]

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. 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. Report Date: 28-Jul-2017. 2017. [8]

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Supplemental tables and figures. Table S.7.5a-SI and Table S.7.5b-SI. 2017. [40]

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Supplemental tables and figures. Table S.7.5a-US and S.7.5b-US. 2017. [41]

Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Supplemental tables and figures and appendices. 2017. [42]

Bristol-Myers Squibb. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Appendices. 2017. [51]

###### Publikation zur Studie CA209-238

Weber, J., Mandala, M., Del Vecchio, M., Gogas, H. J., Arance, A. M. et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824-1835. [28]

Cochrane Library. 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) [online]. Stand: 31.05.2018. URL: <http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/000/CN-01505000/frame.html> [Zugriff: 20.08.2018]. 2018. [29]

#### Registereinträge zur Studie CA209-238

Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical Co Ltd. clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIB/C or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). NCT02388906 [online]. Stand: 07.2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906> [Zugriff: 11.07.2018]. 2018. [33]

Bristol-Myers Squibb International Corporation. ICTRP WHO. 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 Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (site-specific)- dated 03-dec-2014 - CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivolumAb clinical Trial Evaluation 238). 2014-002351-26 [online]. Stand: 10.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002351-26-BE> [Zugriff: 11.07.2018]. 2017. [34]

Bristol-Myers Squibb International Corporation. EU Clinical Trials Register. 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. 2014-002351-26 [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002351-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26) [Zugriff: 11.07.2018]. 0000. [35]

**CA184-029**Studienbericht und SAP zur Studie CA184-029

Bristol-Myers Squibb. Addendum 01 Clinical Study Report for Study CA184029. 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. Report Date: 26-Nov-2014. 2014. [45]

Bristol-Myers Squibb. Addendum 02 Clinical Study Report for Study CA184029. 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. Report Date: 18-Nov-2016. 2016. [44]

Bristol-Myers Squibb. Final Clinical Study Report for Study CA184029. 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. Report Date: 02-Jun-2014. 2014. [7]

Bristol-Myers Squibb. Full Statistical Analysis Plan for clinical study report Ipilimumab (MDX-010, BMS-734016). PROTOCOL CA184029 / EORTC 18071. FINAL VERSION 1.0. 2014. [52]

Publikationen zur Studie CA184-029

Coens, C., Suci, S., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R. et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(3): 393-403. [30]

Eggermont, A. M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R., Wolchok, J. D. et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1845-1855. [31]

Eggermont, A. M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R., Wolchok, J. D. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(5): 522-30. [32]

Registereinträge zur Studie CA184-029

Bristol-Myers Squibb. clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma. NCT00636168 [online]. Stand: 11.2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636168> [Zugriff: 11.06.2018]. 2017. [36]

Bristol-Myers Squibb. ICTRP WHO. 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. NCT00636168 [online]. Stand: 12.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00636168> [Zugriff: 04.06.2018]. 2017. [37]

Bristol-Myers Squibb International Corporation. EU Clinical Trials Register. 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 - EORTC protocol 18071. 2007-001974-10 [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001974-10/GB> [Zugriff: 04.06.2018]. 0000. [38]

Bristol-Myers Squibb International Corporation. PharmNet.Bund. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group+ Protocol Amendment 10: Biomarker substudy version 3.0 dated 13-May-2015. 2007-001974-10 [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 04.06.2018]. 0000. [39]

#### 4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Afatinib. Vom 5. November 2015 [online]. Stand: 05.11.2015. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05\\_AM-TL-XII\\_Afatinib\\_2015-05-15-D-163\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3424/2015-11-05_AM-TL-XII_Afatinib_2015-05-15-D-163_TrG.pdf) [Zugriff: 22.08.2018]. 2015.
2. Sirokay-Kohlmeyer, J. Aktuelle Aspekte in der Prognose des fortgeschrittenen Melanoms [Current aspects in the prognosis of advanced melanoma]. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 2018; 69(3): 249-259.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017 [online]. Stand: 10.07.2017. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html> [Zugriff: 29.06.2018]. 2017.
4. Bristol-Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 07.2018. URL: <https://www.fachinfo.de> [Zugriff: 08.08.2018]. 2018.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2016-B-199, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Ipilimumab zur Behandlung des malignen Melanoms; Datum des Gespräches 02.03.2017; Niederschrift vom 23.03.2017. 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2017-B-305, Firma Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KGaA, Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des malignen Melanoms im Stadium III oder IV; Datum des Gespräches 22. März 2018. 2018.
7. Bristol-Myers Squibb. Final Clinical Study Report for Study CA184029. 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. Report Date: 02-Jun-2014. 2014.
8. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. 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. Report Date: 28-Jul-2017. 2017.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 16. März 2018, veröffentlicht im

Bundesanzeiger BAnz AT 04.07.2018 B1, in Kraft getreten am 5. Juli 2018 [online]. Stand: 05.07.2018. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO\\_2018-03-16\\_iK-2018-07-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1614/VerfO_2018-03-16_iK-2018-07-05.pdf) [Zugriff: 20.08.2018]. 2018.

10. Thalanayar, P. M., Agarwala, S. S., Tarhini, A. A. Melanoma adjuvant therapy. Chinese Clinical Oncology 2014; 3(3).

11. Romano, E., Scordo, M., Dusza, S. W., Coit, D. G., Chapman, P. B. Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol 2010; 28(18): 3042-7.

12. Tas, F. Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. J Oncol 2012; 2012: 647684.

13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO). Melanom [online]. Stand: 10.2014. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html> [Zugriff: 22.08.2018]. 2014.

14. Deutsche Krebsgesellschaft e.V. (DKG). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 3.1, Aktualisierung 2018 [online]. Stand: 07.2018. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-024OL\\_1\\_S3\\_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge\\_2018-07\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OL_1_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2018-07_01.pdf) [Zugriff: 22.08.2018]. 2018.

15. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/11/WC500238764.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf) [Zugriff: 22.09.2017]. 2017.

16. Dummer, R., Hauschild, A., Lindenblatt, N., Pentheroudakis, G., Keilholz, U. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2015; 26 Suppl 5: v126-32.

17. Leung, A. M., Hari, D. M., Morton, D. L. Surgery for distant melanoma metastasis. Cancer J 2012; 18(2): 176-84.

18. Becker, G., Hatami, I., Xander, C., Dworschak-Flach, B., Olschewski, M. et al. Palliative cancer care: an epidemiologic study. J Clin Oncol 2011; 29(6): 646-50.

19. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D et al. On behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels. 2001.

20. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute 1993; 85(5): 365-76.

21. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Afatinib. Vom 8. Mai 2014. [online]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08\\_AM-RL-XII\\_Afatinib\\_2013-11-15-D-082\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf) [Zugriff: 19.07.2018]. 2014.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Crizotinib. Vom 2. Mai 2013. [online]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02\\_AM-RL-XII\\_Crizotinib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf) [Zugriff: 19.07.2018]. 2013.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Ruxolitinib. Vom 7. März 2013. [online]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf) [Zugriff: 19.07.2018]. 2013.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Ruxolitinib. Vom 6. November 2014. [online]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06\\_AM-RL-XII\\_Ruxolitinib\\_2014-05-15-D-108\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf) [Zugriff: 19.07.2018]. 2014.
25. European Medicines Agency. ICH Topic E 7. Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. (CPMP/ICH/379/95) [online]. Stand: 03.1994. URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf) [Zugriff: 19.07.2018]. 1994.
26. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Studies in support of Special Populations: Geriatrics E7 Current Step 4 version [online]. Stand: 06.1993. URL: [http://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7\\_Guideline.pdf](http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E7/Step4/E7_Guideline.pdf) [Zugriff: 19.07.2018]. 1993.
27. Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., Walter, S. D. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-91.
28. Weber, J., Mandala, M., Del Vecchio, M., Gogas, H. J., Arance, A. M. et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *The New England journal of medicine* 2017; 377(19): 1824-1835.
29. Cochrane Library. 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) [online]. Stand: 31.05.2018. URL: <http://cochranelibrary->

[wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/000/CN-01505000/frame.html](http://wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/000/CN-01505000/frame.html) [Zugriff: 20.08.2018]. 2018.

30. Coens, C., Suci, S., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R. et al. Health-related quality of life with adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): secondary outcomes of a multinational, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2017; 18(3): 393-403.

31. Eggermont, A. M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R., Wolchok, J. D. et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *The New England journal of medicine* 2016; 375(19): 1845-1855.

32. Eggermont, A. M., Chiarion-Sileni, V., Grob, J. J., Dummer, R., Wolchok, J. D. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet. Oncology* 2015; 16(5): 522-30.

33. Bristol-Myers Squibb, Ono Pharmaceutical Co Ltd. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). NCT02388906 [online]. Stand: 07.2018. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906> [Zugriff: 11.07.2018]. 2018.

34. Bristol-Myers Squibb International Corporation. ICTRP WHO. 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 Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (site-specific)- dated 03-dec-2014 - CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 238). 2014-002351-26 [online]. Stand: 10.2017. URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002351-26-BE> [Zugriff: 11.07.2018]. 2017.

35. Bristol-Myers Squibb International Corporation. EU Clinical Trials Register. 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. 2014-002351-26 [online]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2014-002351-26](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26) [Zugriff: 11.07.2018]. 0000.

36. Bristol-Myers Squibb. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma. NCT00636168 [online]. Stand: 11.2017. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636168> [Zugriff: 04.06.2018]. 2017.

37. Bristol-Myers Squibb. ICTRP WHO. 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. NCT00636168 [online]. Stand: 12.2017. URL:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00636168> [Zugriff: 11.06.2018]. 2017.

38. Bristol-Myers Squibb International Corporation. EU Clinical Trials Register. 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 - EORTC protocol 18071. 2007-001974-10 [online]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001974-10/GB> [Zugriff: 04.06.2018]. 0000.

39. Bristol-Myers Squibb International Corporation. PharmNet.Bund. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group+ Protocol Amendment 10: Biomarker substudy version 3.0 dated 13-May-2015. 2007-001974-10 [online]. URL: <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html> [Zugriff: 04.06.2018]. 0000.

40. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Supplemental tables and figures. Table S.7.5a-SI and Table S.7.5b-SI. 2017.

41. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Supplemental tables and figures. Table S.7.5a-US and S.7.5b-US. 2017.

42. Bristol-Myers Squibb. Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Supplemental tables and figures and appendices. 2017.

43. Bristol-Myers Squibb. Addendum 02 to Final Clinical Study Report for Study CA184029. Appendices.

44. Bristol-Myers Squibb. Addendum 02 Clinical Study Report for Study CA184029. 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. Report Date: 18-Nov-2016. 2016.

45. Bristol-Myers Squibb. Addendum 01 Clinical Study Report for Study CA184029. 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. Report Date: 26-Nov-2014. 2014.

46. Bristol-Myers Squibb. Zusätzliche Analyse für die Studie CA184-029 2016.

47. Balch, C. M., Gershenwald, J. E., Soong, S.-j., Thompson, J. F., Atkins, M. B. et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(36): 6199-6206.

48. Garbe, C., Schadendorf, D., Stolz, W., Volkenandt, M., Reinhold, U. et al. Kurzleitlinie – Malignes Melanom der Haut. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft* 2008; 6(s1).

49. Bristol-Myers Squibb. Statistical Analysis Plan for DMC. 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 (CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 238) PROTOCOL(S) CA209238. VERSION # 2.0.
50. Bristol-Myers Squibb. Clinical Protocol CA209238. 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 (CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 238) Revised Protocol Number: 05. Revised Date 26-Jan-2017. 2017.
51. Bristol-Myers Squibb. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Appendices. 2017.
52. Bristol-Myers Squibb. Full Statistical Analysis Plan for clinical study report Ipilimumab (MDX-010, BMS-734016). PROTOCOL CA184029 / EORTC 18071. FINAL VERSION 1.0. 2014.
53. Cochrane Collaboration. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 5.1.0 Part 2: General methods for Cochrane reviews, 6 Searching for studies, 6.4 Designing search strategies, 6.4.11 Search filters, Box 6.4.b Cochrane Highly Sensitive Search Strategy 2008 sensitive and precise PubMed [online]. Stand: 03.2011. URL: [http://handbook.cochrane.org/chapter\\_6/box\\_6\\_4\\_b\\_cochrane\\_hsss\\_2008\\_sensprec\\_pubmed.htm](http://handbook.cochrane.org/chapter_6/box_6_4_b_cochrane_hsss_2008_sensprec_pubmed.htm) [Zugriff: 28.03.2017]. 2011.

**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):*

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	04.07.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [53]</p> <p>Die Syntax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen.</p> <p>Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	Nivolumab	2.296°
S2	Opdivo	48°
S3	BMS-936558	23°
S4	"BMS 936558"	23°
S5	BMS936558	0°
S6	MDX-1106	3°
S7	"MDX 1106"	3°
S8	MDX1106	0°
S9	ONO-4538	11°
S10	"ONO 4538"	11°
S11	ONO4538	0°
S12	946414-94-4	0°
S13	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12	2.306°
S14	Melanom*	128.135*
S15	MESH.EXACT.EXPLODE("Melanoma")	86.844*
S16	S14 OR S15	128.283*
S17	S13 AND S16	839°
S18	ti(randomized) OR pub(randomized) OR ab(randomized)	532.006*
S19	ti(randomly) OR pub(randomly) OR ab(randomly)	293.381*
S20	ti(Placebo) OR pub(Placebo) OR ab(Placebo)	195.744*
S21	ti(trial) OR pub(trial)	250.510*
S22	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	184.016*
S23	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	13.865*
S24	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	92.479*

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	04.07.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [53]</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S25	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	463.345*
S26	S18 OR S19 OR S20 OR S21 OR S22 OR S23 OR S24 OR S25	1.219.093*
S27	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.469.519*
S28	S26 NOT S27	1.124.714*
S29	S17 AND S28	122°

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	04.07.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Nivolumab*	828
2	Opdivo*	25
3	BMS-936558*	24
4	BMS 936558*	24
5	BMS936558*	1
6	MDX-1106*	5
7	MDX 1106*	5
8	MDX1106*	1
9	ONO-4538*	20
10	ONO 4538*	20
11	ONO4538*	1
12	946414-94-4*	0
13	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12	830
14	Melanom*	4.683
15	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1.719
16	#14 or #15	4.685
17	#13 and #16	261
18	#13 and #16 in Trials	249
*word variations have been searched		

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	04.07.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle<sup>17</sup>]  – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity,  Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity)  Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.  * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.  ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	Nivolumab	7.935*
S2	Opdivo	414°
S3	BMS-936558	453°
S4	"BMS 936558"	453°
S5	BMS936558	1°
S6	MDX-1106	299°
S7	"MDX 1106"	299°
S8	MDX1106	3°
S9	ONO-4538	196°
S10	"ONO 4538"	196°
S11	ONO4538	1°
S12	946414-94-4	7.130*
S13	S12 OR S11 OR S10 OR S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	8.035*
S14	Melanom*	188.006*
S15	EMB.EXACT.EXPLODE("melanoma")	153.496*
S16	S14 OR S15	188.386*
S17	S13 AND S16	3.155°
S18	ti(random*) OR pub(random*) OR ab(random*)	1.316.731*
S19	ti(Placebo*) OR pub(Placebo*) OR ab(Placebo*)	278.252*
S20	ti(double NEAR/1 blind*) OR pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1	193.351*

<sup>17</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	04.07.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle<sup>17</sup>]  – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity,  Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity)  Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.  * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.  ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
	blind*	
S21	EMB.EXACT.EXPLODE("Placebo")	358.712*
S22	S21 OR S20 OR S19 OR S18	1.568.414*
S23	S17 AND S22	441°

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***Suche nach Nivolumab*

Die Suche ist identisch zu Anhang 4-A1 und wird deshalb nur dort dargestellt.

*Suche nach Ipilimumab als Brückenkompator*

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	05.06.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [53]</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	ipilimumab	2.353°
S2	yervoy	53°
S3	"mdx ctla 4"	2°
S4	mdx-ctla-4	2°
S5	mdxctla4	0°
S6	"mdx 010"	23°
S7	mdx-010	23°
S8	mdx010	11°
S9	"mdx 101"	3°
S10	mdx-101	3°
S11	mdx101	1°
S12	"bms 734016"	3°
S13	bms-734016	3°
S14	bms734016	1°
S15	"moab ctla-4"	0°
S16	"monoclonal antibody ctla-4"	0°
S17	"anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	6°
S18	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17	2.366°
S19	Melanom*	127.548*

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	05.06.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Die Suche wurde in Anlehnung an den Filter „Cochrane Highly sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 Revision)“ aufgebaut. [53]</p> <p>Die Synthax von PubMed wurde entsprechend auf ProQuest übertragen. Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.</p> <p>* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.</p> <p>° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S20	MESH.EXACT.EXPLODE("Melanoma")	86.578*
S21	S19 OR S20	127.696*
S22	S18 AND S21	1.776°
S23	ti(randomized) OR pub(randomized) OR ab(randomized)	528.464*
S24	ti(randomly) OR pub(randomly) OR ab(randomly)	291.484*
S25	ti(Placebo) OR pub(Placebo) OR ab(Placebo)	194.924*
S26	ti(trial) OR pub(trial)	248.763*
S27	MESH.EXACT("Clinical Trials as Topic")	183.684*
S28	rtype.exact("Clinical Trial, Phase III")	13.785*
S29	rtype.exact("Controlled Clinical Trial")	92.421*
S30	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	461.274*
S31	S23 OR S24 OR S25 OR S26 OR S27 OR S28 OR S29 OR S30	1.212.978*
S32	MESH.EXACT.EXPLODE("Animals") NOT MESH.EXACT.EXPLODE("Humans")	4.460.102*
S33	S31 NOT S32	1.119.164*
S34	S22 AND S33	321°

<b>Datenbankname</b>	CENTRAL	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library	
<b>Datum der Suche</b>	05.06.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Suche in „ALL TEXT“ Einschränkung auf „trials“	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Ipilimumab°	693
2	Yervoy°	17
3	"mdx ctla 4"°	1
4	mdx-ctla-4°	1
5	mdxctla4°	0
6	"mdx 010"°	11
7	mdx-010°	11
8	mdx010°	11
9	"mdx 101"°	0
10	mdx-101°	0
11	mdx101°	0
12	"bms 734016"°	6
13	bms-734016°	6
14	bms734016°	0
15	"moab ctla-4"°	0
16	"monoclonal antibody ctla-4"°	0
17	"anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"°	1
18	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17	700
19	Melanom*	4.653
20	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all tree	1.712
21	#19 or #20	4.655
22	#18 and #21	499
23	#18 and #21 in Trials	475
°word variations have been searched		

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	05.06.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle<sup>18</sup>]  – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity,  Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity)  Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.  * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.  ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	ipilimumab	9.209*
S2	yervoy	646°
S3	"mdx ctla 4"	4°
S4	mdx-ctla-4	4°
S5	mdxctla4	0°
S6	"mdx 010"	300°
S7	mdx-010	300°
S8	mdx010	47°
S9	"mdx 101"	25°
S10	mdx-101	25°
S11	mdx101	1°
S12	"bms 734016"	29°
S13	bms-734016	29°
S14	bms734016	1°
S15	"moab ctla-4"	0°
S16	"monoclonal antibody ctla-4"	14°
S17	"anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody"	6°
S18	S1 OR S2 OR S3 OR S4 OR S5 OR S6 OR S7 OR S8 OR S9 OR S10 OR S11 OR S12 OR S13 OR S14 OR S15 OR S16 OR S17	9.250*
S19	Melanom*	187.310*
S20	EMB.EXACT.EXPLODE("melanoma")	152.959*

<sup>18</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

<b>Datenbankname</b>	Embase®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	05.06.2018	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	<p>Filter für randomisierte kontrollierte Studien angelehnt an Wong 2006 [Quelle<sup>18</sup>]  – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity,  Syntax wurde von <a href="http://osh.cochrane.org/embase">http://osh.cochrane.org/embase</a> übernommen (best optimization of sensitivity and specificity)  Medizinische Synonyme wurden eingeschlossen.  * Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.  ° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.</p>	
<b>S</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S21	(S19 OR S20)	187.692*
S22	S21 AND S18	6.523*
S23	ti(random*) OR pub(random*) OR ab(random*)	1.309.906*
S24	ti(Placebo*) OR pub(Placebo*) OR ab(Placebo*)	277.187*
S25	ti(double NEAR/1 blind*) OR pub(double NEAR/1 blind*) OR ab(double NEAR/1 blind*)	192.727*
S26	EMB.EXACT.EXPLODE("Placebo")	357.333*
S27	S26 OR S25 OR S24 OR S23	1.560.967*
S28	S27 AND S22	1.024°

**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:

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010
<b>Suchstrategie</b>	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
<b>Treffer</b>	23

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	Advanced Search melanoma [Condition or disease] AND nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR "bms 936558" OR bms936558 OR mdx-1106 OR "mdx 1106" OR mdx1106 OR ono-4538 OR "ono 4538" OR ono4538 OR 946414-94-4 [Intervention/treatment]
<b>Treffer</b>	<b>134</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2018
<b>Suchstrategie</b>	Advanced Search - Recruitment status: All - Conditions: melanom* OR melanoma - Interventions: nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR bms 936558 OR bms936558 OR mdx-1106 OR mdx 1106 OR mdx1106 OR ono-4538 OR ono 4538 OR ono4538 OR 946414-94-4
<b>Treffer</b>	<b>252</b> Einträge zu <b>132</b> Studien Duplikate: 12 <b>Verbleibende Treffer: 120</b>

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	(nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR “bms 936558” OR bms936558 OR mdx-1106 OR “mdx 1106” OR mdx1106 OR ono-4538 OR “ono 4538” OR ono4538 OR 946414-94-4) AND (melanom* OR melanoma)
<b>Treffer</b>	<b>44</b>
<sup>a</sup> : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.07.2018
<b>Suchstrategie (1)</b>	Nivolumab [Active substance] ODER Opdivo [Active substance] ODER BMS-936558 [Active substance] ODER MDX-1106 [Active substance] ODER MDX 1106 [Active substance] ODER MDX1106 [Active substance] ODER ONO-4538 [Active substance] ODER 946414-94-4 [Active substance] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (1)</b>	<b>10</b>
<b>Suchstrategie (2)</b>	Nivolumab [Title] ODER Opdivo [Title] ODER BMS-936558 [Title] ODER MDX-1106 [Title] ODER MDX 1106 [Title] ODER MDX1106 [Title] ODER ONO-4538 [Title] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (2)</b>	<b>10</b>
<b>Suchstrategie (3)</b>	Nivolumab [Product name/code] ODER Opdivo [Product name/code] ODER BMS-936558 [Product name/code] ODER MDX-1106 [Product name/code] ODER MDX 1106 [Product name/code] DER MDX1106 [Product name/code] ODER ONO-4538 [Product name/code] ODER 946414-94-4 [CAS-Number] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (3)</b>	<b>10</b>
<b>Treffer (1-3)<sup>a</sup></b>	<b>10</b>
<sup>a</sup> : Nach Ausschluss der Duplikate.	

## Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

### *Suche nach Nivolumab*

Die Suche ist identisch zu Anhang 4-B1 und wird deshalb nur dort dargestellt.

### *Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator*

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2018
<b>Suchstrategie(1)<sup>a</sup></b>	melanoma [Condition or disease] AND ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR mdx-ctla-4 OR "mdx 010" OR mdx-010 OR mdx010 OR "mdx 101" OR mdx-101 OR mdx101 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody" [Other terms]
<b>Treffer (1)</b>	258
<b>Suchstrategie (2)<sup>a</sup></b>	melanoma [Condition or disease] AND mdxctla4 OR "bms 734016" OR bms-734016 OR bms734016 [Other terms]
<b>Treffer (2)</b>	66
<b>Treffer (1-2)<sup>b</sup></b>	258
<p><sup>a</sup>: Die Suche wurde über „Advanced Search“ durchgeführt (Zugang unter <a href="https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>)</p> <p><sup>b</sup>: Nach Ausschluss der Duplikate.</p>	

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	11.06.2018
<b>Suchstrategie(1)</b>	Advanced Search - Recruitment status: All - Conditions: melanom* OR melanoma - Interventions: ipilimumab OR yervoy OR mdx ctla 4 OR mdx-ctla-4 OR mdx 010 OR mdx-010 OR mdx010 OR mdx 101 OR mdx-101 OR mdx101 OR moab ctla-4 OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated
<b>Treffer (1)</b>	<b>380</b> Einträge zu <b>219</b> Studien
<b>Suchstrategie(2)</b>	Advanced Search - Recruitment status: All - Conditions: melanom* OR melanoma - Interventions: mdxctla4 OR bms 734016 OR bms-734016 OR bms734016 OR monoclonal antibody ctla-4 OR anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody
<b>Treffer (2)</b>	<b>372</b> Einträge zu <b>211</b> Studien
<b>Treffer (1-2)<sup>a</sup></b>	<b>200</b>
<p><sup>a</sup>: Nach Ausschluss der Duplikate.</p>	

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	(ipilimumab OR yervoy OR "mdx ctla 4" OR mdx-ctla-4 OR mdxctla4 OR "mdx 010" OR mdx-010 OR mdx010 OR "mdx 101" OR mdx-101 OR mdx101 OR "bms 734016" OR bms-734016 OR bms734016 OR "moab ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody") AND (melanom* OR melanoma)
<b>Treffer</b>	<b>58</b>
<sup>a</sup> : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	04.06.2018
<b>Suchstrategie (1)</b>	ipilimumab [Active substance] ODER yervoy [Active substance] ODER mdx-ctla-4 [Active substance] ODER mdx-010 [Active substance] ODER mdx-101 [Active substance] ODER bms-734016 [Active substance] ODER moab ctla-4 [Active substance] ODER monoclonal antibody ctla-4 [Active substance] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (1)</b>	<b>21</b>
<b>Suchstrategie (2)</b>	ipilimumab [Title] ODER yervoy [Title] ODER mdx-ctla-4 [Title] ODER mdx-010 [Title] ODER mdx-101 [Title] ODER bms-734016 [Title] ODER moab ctla-4 [Title] ODER monoclonal antibody ctla-4 [Title] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (2)</b>	<b>18</b>
<b>Suchstrategie (3)</b>	ipilimumab [Product name/code] ODER yervoy [Product name/code] ODER mdx-ctla-4 [Product name/code] ODER mdx-010 [Product name/code] ODER mdx-101 [Product name/code] ODER bms-734016 [Product name/code] ODER moab ctla-4 [Product name/code] ODER monoclonal antibody ctla-4 [Product name/code] UND melanom* [Medical condition]
<b>Treffer (3)</b>	<b>21</b>
<b>Treffer (1-3)<sup>a</sup></b>	<b>21</b>
<sup>a</sup> : Nach Ausschluss der Duplikate.	

**Anhang 4-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 Nivolumab**

<b>Zitat</b>	<b>Publikation</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
[1]	Brower, V. Combination immunotherapy breakthrough for melanoma. The Lancet. Oncology 2015; 16(7): e318.	<b>A5</b>

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche***Suche nach Nivolumab*

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund
[1]	Brower, V. Combination immunotherapy breakthrough for melanoma. The Lancet. Oncology 2015; 16(7): e318.	A5
[2]	Eggermont, A. M. M., Dummer, R. The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2017; 86: 101-105.	A5

*Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator*

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund
[1]	Abraham, J. Ipilimumab improves survival in previously treated metastatic melanoma. Community Oncology 2010; 7(9): 395-396.	A1
[2]	Sarnaik, A., Yu, B., Yu, D., Morelli, D., Hall, M. et al. Extended dose ipilimumab with a peptide vaccine: immune correlates associated with clinical benefit in patients with resected high-risk stage IIIC/IV melanoma [online]. URL: <a href="http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/922/CN-00891922/frame.html">http://cochranelibrary-wiley.com/o/cochrane/clcentral/articles/922/CN-00891922/frame.html</a> . 2011.	A5
[3]	Wan, M. T., Ming, M. E. Nivolumab versus ipilimumab in the treatment of advanced melanoma: a critical appraisal. The British journal of dermatology 2018.	A5

**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 Nivolumab**

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
clinicaltrials.gov.		
1	clinicaltrials.gov. A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03301636 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	clinicaltrials.gov. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-Mutated Metastatic Melanoma. NCT02910700 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910700</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	clinicaltrials.gov. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOUGH STEReotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors. NCT03354962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	clinicaltrials.gov. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	clinicaltrials.gov. A Study of Relatlimab Plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Melanoma. NCT03470922 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03470922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03470922</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
6	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	clinicaltrials.gov. A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02714218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Compared With Dacarbazine in Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01721772 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721772</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With	A1, Patientenpopulation

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067). NCT01844505 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Combined With Nivolumab, Compared to Nivolumab by Itself, in Patients With Advanced Melanoma. NCT03329846 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329846</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib. NCT03514901 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Stage IV or Stage III and Cannot Be Removed by Surgery. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
25	clinicaltrials.gov. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Anti-SEMA4D Monoclonal Antibody VX15/2503 With Nivolumab or Ipilimumab in Treating Patients With Stage III or IV Melanoma. NCT03425461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT02977052 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared to Nivolumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. NCT03068455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboot of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. NCT03511391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
37	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). NCT02388906 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced Melanoma. NCT02799901 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799901</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. PD-L1 PET Imaging in Melanoma Patients. NCT03520634 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520634</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Nivolumab +/- Ipilimumab Immunomonitoring in Metastatic Melanoma. NCT03225365 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. NCT03528408 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528408</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies. NCT02626065 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626065</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients. NCT03374839 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374839</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. NCT03165422 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
48	clinicaltrials.gov. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. A Phase 1b Study of the Selective HDAC Inhibitor Mocetinostat in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT03565406 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565406</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Effectiveness, Safety and Use of Nivolumab Administered During the French Temporary Authorization for Use in Patients With Advanced Melanoma. NCT03504696 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504696</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
51	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma. NCT03259425 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259425</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. NCT03563729 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. Study of DS-8273a With Nivolumab in Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT02983006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983006</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. The Effectiveness of Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy in Adults With Advanced Melanoma in Germany. NCT03205722 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205722</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400385</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma. NCT02990611 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
61	clinicaltrials.gov. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. TIL-ACT After NMA Chemo With IL-2 and Nivo Rescue in Metastatic Melanoma (mMEL). NCT03475134 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475134</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain,	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
64	clinicaltrials.gov. Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma. NCT03047928 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047928</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Treatment of Mucosal Melanoma. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
67	clinicaltrials.gov. Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. NCT03132675 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
68	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Stage IIB-IIC Melanoma That Can Be Removed by Surgery. NCT03405155 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405155</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
69	clinicaltrials.gov. A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. NCT02302339 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
70	clinicaltrials.gov. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
71	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
72	clinicaltrials.gov. Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02700971 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
73	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
74	clinicaltrials.gov. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
75	clinicaltrials.gov. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint	A5, Studientypen

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	nicht erfüllt
76	clinicaltrials.gov. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
77	clinicaltrials.gov. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
78	clinicaltrials.gov. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. NCT02357732 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357732</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
79	clinicaltrials.gov. 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. NCT03167177 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
80	clinicaltrials.gov. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
81	clinicaltrials.gov. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
82	clinicaltrials.gov. Post-ATU Study of Nivolumab. NCT03325257 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325257</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
83	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
84	clinicaltrials.gov. Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma. NCT02652455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652455</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
85	clinicaltrials.gov. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
86	clinicaltrials.gov. Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
87	clinicaltrials.gov. Multiple Class I Peptides & Montanide ISA 51 VG w Escalating Doses of Anti-PD-1 ab BMS936558. NCT01176461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
88	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy: The ABC-X Study. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
89	clinicaltrials.gov. TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. NCT03348891 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
90	clinicaltrials.gov. Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02718066 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718066</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
91	clinicaltrials.gov. Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma. NCT03356470 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
92	clinicaltrials.gov. Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, ccRCC and NSCLC. NCT02771626 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
93	clinicaltrials.gov. SRS and Nivolumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain or Spine. NCT02716948 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716948</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
94	clinicaltrials.gov. Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
95	clinicaltrials.gov. APX005M With Nivolumab and Cabiralizumab in Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma. NCT03502330 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502330</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
96	clinicaltrials.gov. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. NCT02831933 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
97	clinicaltrials.gov. Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. NCT03341143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
98	clinicaltrials.gov. Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. NCT02581228 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
99	clinicaltrials.gov. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. NCT03050060 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer. NCT02897765 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897765</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. CD40 Agonistic Antibody APX005M in Combination With Nivolumab. NCT03123783 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123783</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
102	clinicaltrials.gov. Survival Study for Participants Treated With Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy. NCT03438279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438279</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. Study of Concurrent Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD). NCT03025256 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025256">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025256</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. NCT02600143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. NCT03472586 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472586</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. 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. NCT03161613 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161613</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice. NCT02847728 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847728</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. NCT02922283 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. NCT01993719 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting PD-1. NCT03313544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313544</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
115	clinicaltrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. NCT03229278 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549. NCT02637531 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637531</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. NCT03140137 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). NCT02465060 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab) or in Combination With Nivolumab and Anti-CTLA4 Antibody (Ipilimumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT02983045 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03311334 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. 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. NCT03435640 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204). NCT02327078 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327078</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT02009449 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. NCT02890368 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. A Study of RGX-104 With or Without Nivolumab in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma. NCT02922764 [Internet].	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
128	clinicaltrials.gov. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
129	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. A Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208). NCT03347123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. 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. NCT03071757 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071757</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. NCT03009058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. NCT02523313 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
<b>ICTRP WHO</b>		
135	ICTRP WHO. DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma - DANTE (Duration of Anti-PD1 therapy for melanoma). 2017-002435-42 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002435-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002435-42-GB</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
136	ICTRP WHO. An Evaluation of the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib Combined With Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600 Mutation-positive Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line Combined Vemurafenib and Cobimetinib. NCT03514901 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
137	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT03470922 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470922</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
138	ICTRP WHO. 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. NCT03425461 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
139	ICTRP WHO. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOugh STEReotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA). NCT03354962 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354962">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
140	ICTRP WHO. 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. NCT03329846 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329846">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329846</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	ICTRP WHO. 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. NCT03301636 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
142	ICTRP WHO. 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). NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
143	ICTRP WHO. A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients With Unresectable Stage III and IV Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
144	ICTRP WHO. 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. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033576">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
145	ICTRP WHO. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal Neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). NCT02977052 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
146	ICTRP WHO. 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. NCT02910700 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910700">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910700</a> .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 11.07.2018.	
147	ICTRP WHO. 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. NCT02857569 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857569">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857569</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
148	ICTRP WHO. 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. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02731729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
149	ICTRP WHO. 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. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	ICTRP WHO. 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. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658890">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
151	ICTRP WHO. An open-label, randomized, multi-centre phase II study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients. JapicCTI-153108 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153108">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153108</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
152	ICTRP WHO. 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. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	ICTRP WHO. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519322">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519322</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
154	ICTRP WHO. 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. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
155	ICTRP WHO. A phase II study assessing the intracranial response to nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases. ACTRN12614001315606 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
156	ICTRP WHO. 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. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
157	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab (Yervoy®) in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	ICTRP WHO. 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). NCT02142218 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142218">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142218</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
159	ICTRP WHO. A Phase I/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. NCT01968109 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968109">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968109</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
160	ICTRP WHO. 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. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940809">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
161	ICTRP WHO. 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. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927419">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
162	ICTRP WHO. 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. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
163	ICTRP WHO. An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma. NCT01783938 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
164	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or	A1, Patientenpopulation

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Metastatic Melanoma. NCT01721772 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721772">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721772</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	nicht erfüllt
165	ICTRP WHO. 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. NCT01721746 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721746">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721746</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
166	ICTRP WHO. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
167	ICTRP WHO. Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437279">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437279</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
168	ICTRP WHO. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. NCT03511391 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
169	ICTRP WHO. 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. NCT03068455 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068455</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
170	ICTRP WHO. A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
171	ICTRP WHO. 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 Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (site-specific)-dated 03-dec-2014 - CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 238). 2014-002351-26 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002351-26-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002351-26-BE</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
172	ICTRP WHO. A Phase 1b Study of the Selective HDAC Inhibitor Mocetinostat in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT03565406 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565406</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
173	ICTRP WHO. Efficacy of Immunotherapy in Melanoma Patients With Brain Metastases Treated With Steroids. NCT03563729 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
174	ICTRP WHO. Phase II Single-arm Multi-center Study of Adjuvant Ipilimumab in Combination With Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. NCT03528408 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528408">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528408</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
175	ICTRP WHO. A Phase I/Ib Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Cabiralizumab in Patients With Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma Whose Disease Has Progressed on Anti-PD- 1/PD-L1 Therapy. NCT03502330 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502330">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502330</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
176	ICTRP WHO. Phase II trial on Programmed death-One inhibitor plus RadioThERapy in patients with Metastatic Mucosal Melanoma. JPRN-UMIN000030533 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030533">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030533</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
177	ICTRP WHO. 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. NCT03475134 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475134</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
178	ICTRP WHO. 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. NCT03435640 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
179	ICTRP WHO. CLINICAL STUDY OF NIVOLUMAB COMBINED WITH IPIILIMUMAB IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA. (NIVOLUMABIPIILIMUMAB. 2016-000742-61 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000742-61-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000742-61-IT</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
180	ICTRP WHO. Phase II Study of Adjuvant Nivolumab in Patients With Resected Stage IIB/IIC Melanoma. NCT03405155 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405155">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405155</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
181	ICTRP WHO. FLIGHT Protocol: An Open Label Phase 1 Study Investigating the Effects of CDX-301 on the Safety, Clinical Activity, and Immune Priming of Glematumumab Vedotin Combined with Pembrolizumab or Nivolumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients Not Responding to the Anti-PD1 Therapy. ACTRN12617001621303 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
182	ICTRP WHO. Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients: Pilot Study Phase I/II. NCT03374839 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374839">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374839</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
183	ICTRP WHO. Phase Ib/II Clinical Trial of Glembatumumab Vedotin and Nivolumab in Advanced Solid Tumors. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
184	ICTRP WHO. Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting Programmed Cell Death 1 (PD-1). NCT03313544 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313544">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313544</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
185	ICTRP WHO. 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. NCT03311334 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
186	ICTRP WHO. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293784">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
187	ICTRP WHO. A Phase II, Open Label, Single Arm Study of Ipilimumab and Nivolumab With Salvage Radiotherapy in Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340129">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
188	ICTRP WHO. Phase II Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma (Neo-NivoHF10). NCT03259425 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259425">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259425</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
189	ICTRP WHO. Single Arm Phase II Study of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma (SALVO Study). HCRN: MEL16-252. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
190	ICTRP WHO. A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
191	ICTRP WHO. 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. NCT03167177 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
192	ICTRP WHO. Economic Burden of Adverse Events Associated With Follow-Up Frequency Among Patients With Metastatic Melanoma. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03165409">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
193	ICTRP WHO. 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. NCT03126110 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
194	ICTRP WHO. A Phase II Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122522">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
195	ICTRP WHO. 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. NCT03123783 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123783</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
196	ICTRP WHO. Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. JPRN-UMIN000026925 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
197	ICTRP WHO. Adoptive TIL therapy plus anti-PD1 in metastatic melanoma - ACTME. 2016-004426-41 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004426-41-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004426-41-NL</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
198	ICTRP WHO. 64Cu-DOTA-nivolumab PET imaging in patients with malignant melanoma or non-small cell lung cancer.. JPRN-UMIN000026658 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026658</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
199	ICTRP WHO. Phase 2 Trial of SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
200	ICTRP WHO. ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma. NCT03050060 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
201	ICTRP WHO. Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma. NCT03047928 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047928</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
202	ICTRP WHO. A Phase I/Ib Study of Concurrent Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD). NCT03025256 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025256">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025256</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
203	ICTRP WHO. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma - BRAIN-IP. 2016-004614-	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	10 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004614-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004614-10-DE</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
204	ICTRP WHO. 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. NCT02983006 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983006</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
205	ICTRP WHO. 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. NCT02978625 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
206	ICTRP WHO. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Ipilimumab in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. NCT02983045 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
207	ICTRP WHO. 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. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978443">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
208	ICTRP WHO. A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
209	ICTRP WHO. 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. 2016-001359-36 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001359-36-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001359-36-FR</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
210	ICTRP WHO. A Feasibility Study of Sequential Hepatic Internal Radiation and Systemic Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
211	ICTRP WHO. A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941744">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
212	ICTRP WHO. Phase IIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
213	ICTRP WHO. Phase II Trial of Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939300">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
214	ICTRP WHO. 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. NCT02897765 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897765">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897765</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
215	ICTRP WHO. 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. NCT02831933 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831933">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831933</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
216	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With High Dose Radiotherapy at Varied Tumor Sites in Advanced Melanoma and no Prior Antitumoral Treatment. NCT02799901 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799901</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
217	ICTRP WHO. 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. NCT02771626 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771626">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771626</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
218	ICTRP WHO. 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. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
219	ICTRP WHO. 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. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
220	ICTRP WHO. A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Nivolumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine. NCT02716948 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716948">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716948</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
221	ICTRP WHO. 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). NCT02718066 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718066">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718066</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
222	ICTRP WHO. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656706</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
223	ICTRP WHO. A Pilot Clinical Trial Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma. NCT02652455 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652455</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
224	ICTRP WHO. 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. NCT02659540 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659540">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659540</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
225	ICTRP WHO. A Phase I Trial of Combined immunotherapy with nivolumab and interferon-beta in Patients with advanced melanoma. JPRN-UMIN000020222 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020222</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
226	ICTRP WHO. 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. NCT02637531 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637531">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637531</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
227	ICTRP WHO. Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies. NCT02626065 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626065</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
228	ICTRP WHO. Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626962">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
229	ICTRP WHO. 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. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599402">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
230	ICTRP WHO. 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). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
231	ICTRP WHO. 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.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621515">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
232	ICTRP WHO. Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH). NCT02465060 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
233	ICTRP WHO. An open-label, uncontrolled, multi-centre phase II combination study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients. JapicCTI-152869 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152869</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
234	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400385">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400385</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
235	ICTRP WHO. 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. NCT02357732 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357732</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
236	ICTRP WHO. 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. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320058">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
237	ICTRP WHO. A phase II trial of nivolumab in advanced mucosal melanoma. JPRN-UMIN000015845 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015845">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015845</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
238	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epcadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204). NCT02327078 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327078">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327078</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
239	ICTRP WHO. 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. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
240	ICTRP WHO. 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. NCT02302339 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
241	ICTRP WHO. 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. NCT02259231 [Internet].	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259231">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
242	ICTRP WHO. 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. NCT02156804 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156804">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156804</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
243	ICTRP WHO. An open-label, uncontrolled, multi-centre phase II study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients. JapicCTI-142533 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142533">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142533</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
244	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of the Concomitant Administration of Indoximod Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
245	ICTRP WHO. 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. NCT02009449 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
246	ICTRP WHO. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585194">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
247	ICTRP WHO. A Phase II study of ONO-4538 in patients with relapsed or metastatic malignant melanoma. JapicCTI-111681 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111681">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111681</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
248	ICTRP WHO. 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. NCT01176461 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
249	ICTRP WHO. 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 III/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176474">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
250	ICTRP WHO. 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. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024231">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
251	ICTRP WHO. A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose Escalation Study of BMS-936558 (Nivolumab) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
252	ICTRP WHO. A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
253	ICTRP WHO. 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 - Immunod. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001167-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001167-12-DE</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
254	ICTRP WHO. 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. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220009">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
EU-CTR		
255	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma. 2017-003583-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003583-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003583-12</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
256	EU Clinical Trials Register. 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. 2017-002499-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
257	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. 2016-001941-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
258	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
259	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. 2012-003718-16 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
260	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
261	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-001828-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
262	EU Clinical Trials Register. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to <18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. 2012-002249-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
263	EU Clinical Trials Register. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
264	EU Clinical Trials Register. 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. 2014-004842-92 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
265	EU Clinical Trials Register. Phase I-II study of the combination vemurafenib plus PEG-interferon in advanced melanoma patients harboring the V600BRAF mutation. 2013-003730-33 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
266	EU Clinical Trials Register. 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). 2011-004200-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
267	EU Clinical Trials Register. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). 2016-001984-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	search/search?query=eudract_number:2016-001984-35. Aufgerufen am: 11.07.2018.	
268	EU Clinical Trials Register. 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. 2013-005406-54 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
269	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-003291-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38</a> . Aufgerufen am: 11.07.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
270	EU Clinical Trials Register. DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. 2017-002435-42 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
271	EU Clinical Trials Register. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma. 2010-019356-50 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
272	EU Clinical Trials Register. A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. 2017-002454-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
273	EU Clinical Trials Register. Clinical Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma. (Nivolumab ipilimumab at 1mg/Kg – Nivoipi01). 2016-000742-61 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
274	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. 2007-003993-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
275	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. 2015-000417-44 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
276	EU Clinical Trials Register. A Phase III, adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with node positive breast cancer: Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (TAC); Dose-Dense (DD) Doxorubicin/Cyclophosphamide followed by DD Paclitaxel (DD AC-P); DD AC followed by DD Paclitaxel plus Gemcitabine (DD AC-PG). 2005-004822-19 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
277	EU Clinical Trials Register. A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. 2008-000087-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
278	EU Clinical Trials Register. 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 EORT Melanoma Group - EORTC. 2007-001974-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
279	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
280	EU Clinical Trials Register. 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. 2014-002351-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
281	EU Clinical Trials Register. 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. 2016-001359-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
282	EU Clinical Trials Register. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
283	EU Clinical Trials Register. Phase II multicenter, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma. 2015-004429-15 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15</a> . Aufgerufen am:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	11.07.2018.	
284	EU Clinical Trials Register. 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 After Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody. 2014-001286-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
285	EU Clinical Trials Register. 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. 2014-002605-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
286	EU Clinical Trials Register. Combination therapy with Nivolumab and PD-L1/IDO peptide vaccine with Montanide to patients with metastatic malignant melanoma. 2016-004527-23 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
287	EU Clinical Trials Register. Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. 2018-000875-34 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
288	EU Clinical Trials Register. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
289	EU Clinical Trials Register. A Phase I/IIa Trial With BMS-986158, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors. 2015-000324-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
290	EU Clinical Trials Register. 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. 2015-003199-56 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
291	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. 2017-000300-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
292	EU Clinical Trials Register. An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. 2017-002474-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
293	EU Clinical Trials Register. 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. 2013-001132-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
294	EU Clinical Trials Register. 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. 2016-003543-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
295	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. 2016-004989-25 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
296	EU Clinical Trials Register. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of RP1 as a Single Agent and in Combination with PD1 Blockade in Patients with Solid Tumors. 2016-004548-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
297	EU Clinical Trials Register. 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). 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018	A5, Studientypen nicht erfüllt
298	EU Clinical Trials Register. 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 Melanom with No Evidence of Disease. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
PharmNet.Bund		
299	PharmNet.Bund. 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. 2017-002499-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-</a>	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	pruefungen/index.html. Aufgerufen am: 11.07.2018.	
300	PharmNet.Bund. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
301	PharmNet.Bund. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
302	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
303	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. 2012-003718-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
304	PharmNet.Bund. 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 Pharmacogenetics Blood Sample. 2012-001828-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
305	PharmNet.Bund. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
306	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
307	PharmNet.Bund. 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 Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody. 2014-001286-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
308	PharmNet.Bund. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease. 2014-001167-12 [Internet].	A8, Datenquelle nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	

## Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

*Suche nach Nivolumab*

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov.</b>		
1	clinicaltrials.gov. A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03301636 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	clinicaltrials.gov. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-Mutated Metastatic Melanoma. NCT02910700 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910700</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	clinicaltrials.gov. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOUGH STEReotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors. NCT03354962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	clinicaltrials.gov. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	clinicaltrials.gov. A Study of Relatlimab Plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Melanoma. NCT03470922 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03470922">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03470922</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
6	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	clinicaltrials.gov. A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02714218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Compared With Dacarbazine in Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01721772 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721772">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721772</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
13	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067). NCT01844505 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Combined With Nivolumab, Compared to Nivolumab by Itself, in Patients With Advanced Melanoma. NCT03329846 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329846</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib. NCT03514901 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Stage IV or Stage III and Cannot Be Removed by Surgery. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet].	A1, Patientenpopulation

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Anti-SEMA4D Monoclonal Antibody VX15/2503 With Nivolumab or Ipilimumab in Treating Patients With Stage III or IV Melanoma. NCT03425461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT02977052 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared to Nivolumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. NCT03068455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors. NCT03511391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
38	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced Melanoma. NCT02799901 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799901">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799901</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. PD-L1 PET Imaging in Melanoma Patients. NCT03520634 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520634">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520634</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. Nivolumab +/- Ipilimumab Immunomonitoring in Metastatic Melanoma. NCT03225365 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. NCT03528408 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528408</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies. NCT02626065 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626065</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients. NCT03374839 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374839">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374839</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. NCT03165422 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
48	clinicaltrials.gov. A Phase 1b Study of the Selective HDAC Inhibitor Mocetinostat in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT03565406 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565406</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. Effectiveness, Safety and Use of Nivolumab Administered During the French Temporary Authorization for Use in Patients With Advanced Melanoma. NCT03504696 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504696</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma. NCT03259425 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259425">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259425</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids.	A5, Studientypen

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT03563729 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. Study of DS-8273a With Nivolumab in Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT02983006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983006</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. The Effectiveness of Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy in Adults With Advanced Melanoma in Germany. NCT03205722 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205722">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205722</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400385</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma. NCT02990611 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
61	clinicaltrials.gov. TIL-ACT After NMA Chemo With IL-2 and Nivo Rescue in Metastatic Melanoma (mMEL). NCT03475134 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475134">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475134</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma. NCT03047928 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047928">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047928</a> . Aufgerufen	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	am: 11.07.2018.	
64	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Treatment of Mucosal Melanoma. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. NCT03132675 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
67	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Stage IIB-IIC Melanoma That Can Be Removed by Surgery. NCT03405155 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405155</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
68	clinicaltrials.gov. A Study of Glematumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. NCT02302339 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
69	clinicaltrials.gov. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
70	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
71	clinicaltrials.gov. Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02700971 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
72	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
73	clinicaltrials.gov. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
74	clinicaltrials.gov. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
75	clinicaltrials.gov. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
76	clinicaltrials.gov. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
77	clinicaltrials.gov. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. NCT02357732 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357732</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
78	clinicaltrials.gov. 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. NCT03167177 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
79	clinicaltrials.gov. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
80	clinicaltrials.gov. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
81	clinicaltrials.gov. Post-ATU Study of Nivolumab. NCT03325257 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325257">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325257</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
82	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
83	clinicaltrials.gov. Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma. NCT02652455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652455</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
84	clinicaltrials.gov. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
85	clinicaltrials.gov. Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
86	clinicaltrials.gov. Multiple Class I Peptides & Montanide ISA 51 VG w Escalating Doses of Anti-PD-1 ab BMS936558. NCT01176461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
87	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy: The ABC-X Study. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
88	clinicaltrials.gov. TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. NCT03348891 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
89	clinicaltrials.gov. Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02718066 [Internet].	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718066</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
90	clinicaltrials.gov. Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma. NCT03356470 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
91	clinicaltrials.gov. Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, ccRCC and NSCLC. NCT02771626 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
92	clinicaltrials.gov. SRS and Nivolumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain or Spine. NCT02716948 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716948">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716948</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
93	clinicaltrials.gov. Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
94	clinicaltrials.gov. APX005M With Nivolumab and Cabiralizumab in Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma. NCT03502330 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502330">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502330</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
95	clinicaltrials.gov. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. NCT02831933 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
96	clinicaltrials.gov. Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. NCT03341143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
97	clinicaltrials.gov. Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. NCT02581228 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
98	clinicaltrials.gov. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. NCT03050060 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
99	clinicaltrials.gov. A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer. NCT02897765 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897765</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. CD40 Agonistic Antibody APX005M in Combination With Nivolumab. NCT03123783 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123783</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. Survival Study for Participants Treated With Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy. NCT03438279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438279</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
103	clinicaltrials.gov. Study of Concurrent Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD). NCT03025256 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025256">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025256</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. NCT02600143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. NCT03472586 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472586</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. 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. NCT03161613 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161613">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161613</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice. NCT02847728 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847728</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. NCT02922283 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. NCT01993719 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting PD-1. NCT03313544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313544</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. NCT03229278 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
116	clinicaltrials.gov. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549. NCT02637531 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637531</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. NCT03140137 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). NCT02465060 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab) or in Combination With Nivolumab and Anti-CTLA4 Antibody (Ipilimumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT02983045 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. A Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Adult Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03311334 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311334</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. 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. NCT03435640 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204). NCT02327078 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327078</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of AM0010 in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT02009449 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. NCT02890368 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. A Study of RGX-104 With or Without Nivolumab in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma. NCT02922764 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and	A5, Studientypen

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	nicht erfüllt
129	clinicaltrials.gov. A Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208). NCT03347123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. 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. NCT03071757 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071757">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03071757</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. NCT03009058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. NCT02523313 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
<b>ICTRP WHO</b>		
134	ICTRP WHO. DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma - DANTE (Duration of Anti-PD1 therapy for melanoma). 2017-002435-42 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002435-42-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002435-42-GB</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
135	ICTRP WHO. An Evaluation of the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib Combined With Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600 Mutation-positive Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line Combined Vemurafenib and Cobimetinib. NCT03514901 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
136	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT03470922 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470922">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03470922</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
137	ICTRP WHO. 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. NCT03425461 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
138	ICTRP WHO. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOugh	A1,

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	STEReotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA). NCT03354962 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354962">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
139	ICTRP WHO. 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. NCT03329846 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329846">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329846</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
140	ICTRP WHO. 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. NCT03301636 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
141	ICTRP WHO. 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). NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
142	ICTRP WHO. A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients With Unresectable Stage III and IV Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
143	ICTRP WHO. 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. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033576">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
144	ICTRP WHO. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal Neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). NCT02977052 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
145	ICTRP WHO. 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. NCT02910700 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910700">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02910700</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
146	ICTRP WHO. 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. NCT02857569 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857569">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02857569</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
147	ICTRP WHO. A Randomized, Phase 2 Study of Ipilimumab vs Ipilimumab	A1,

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02731729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
148	ICTRP WHO. 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. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
149	ICTRP WHO. 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. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658890">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
150	ICTRP WHO. An open-label, randomized, multi-centre phase II study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients. JapicCTI-153108 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153108">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153108</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
151	ICTRP WHO. 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. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
152	ICTRP WHO. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519322">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02519322</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
153	ICTRP WHO. 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. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
154	ICTRP WHO. A phase II study assessing the intracranial response to nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases. ACTRN12614001315606 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
155	ICTRP WHO. 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. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
156	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab (BMS-936558) in	A1,

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Combination With Ipilimumab (Yervoy®) in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
157	ICTRP WHO. 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). NCT02142218 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142218">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02142218</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	ICTRP WHO. A Phase I/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. NCT01968109 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968109">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01968109</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
159	ICTRP WHO. 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. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940809">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
160	ICTRP WHO. 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. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927419">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
161	ICTRP WHO. 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. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
162	ICTRP WHO. An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma. NCT01783938 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
163	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01721772 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721772">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721772</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
164	ICTRP WHO. 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. NCT01721746 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721746">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01721746</a> .	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 11.07.2018.	
165	ICTRP WHO. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
166	ICTRP WHO. Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437279">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437279</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
167	ICTRP WHO. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Body Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial. NCT03511391 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
168	ICTRP WHO. 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. NCT03068455 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068455</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
169	ICTRP WHO. A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
170	ICTRP WHO. A Phase 1b Study of the Selective HDAC Inhibitor Mocetinostat in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT03565406 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565406">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565406</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
171	ICTRP WHO. Efficacy of Immunotherapy in Melanoma Patients With Brain Metastases Treated With Steroids. NCT03563729 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
172	ICTRP WHO. Phase II Single-arm Multi-center Study of Adjuvant Ipilimumab in Combination With Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. NCT03528408 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528408">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528408</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
173	ICTRP WHO. A Phase I/Ib Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Cabiralizumab in Patients With Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma Whose Disease Has Progressed on Anti-PD- 1/PD-L1 Therapy. NCT03502330 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502330">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03502330</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
174	ICTRP WHO. Phase II trial on Programmed death-One inhibitor plus RadioThERapy in patients with Metastatic Mucosal Melanoma. JPRN-UMIN000030533 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030533">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030533</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
175	ICTRP WHO. 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. NCT03475134 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475134">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03475134</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
176	ICTRP WHO. 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. NCT03435640 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03435640</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
177	ICTRP WHO. CLINICAL STUDY OF NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA. (NIVOLUMABIPILIMUMAB. 2016-000742-61 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000742-61-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000742-61-IT</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
178	ICTRP WHO. Phase II Study of Adjuvant Nivolumab in Patients With Resected Stage IIB/IIC Melanoma. NCT03405155 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405155">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03405155</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
179	ICTRP WHO. 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. ACTRN12617001621303 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
180	ICTRP WHO. Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients: Pilot Study Phase I/II. NCT03374839 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374839">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03374839</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
181	ICTRP WHO. Phase Ib/II Clinical Trial of Glembatumumab Vedotin and Nivolumab in Advanced Solid Tumors. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
182	ICTRP WHO. Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting Programmed Cell Death 1 (PD-1). NCT03313544 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313544">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313544</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
183	ICTRP WHO. 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. NCT03311334 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311334</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
184	ICTRP WHO. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293784">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
185	ICTRP WHO. A Phase II, Open Label, Single Arm Study of Ipilimumab and Nivolumab With Salvage Radiotherapy in Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340129">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
186	ICTRP WHO. Phase II Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma (Neo-NivoHF10). NCT03259425 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259425">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03259425</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
187	ICTRP WHO. Single Arm Phase II Study of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma (SALVO Study). HCRN: MEL16-252. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
188	ICTRP WHO. A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies. NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
189	ICTRP WHO. 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. NCT03167177 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03167177</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
190	ICTRP WHO. Economic Burden of Adverse Events Associated With Follow-Up Frequency Among Patients With Metastatic Melanoma. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03165409">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
191	ICTRP WHO. 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. NCT03126110 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126110</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
192	ICTRP WHO. A Phase II Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122522">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
193	ICTRP WHO. 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. NCT03123783 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123783">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123783</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
194	ICTRP WHO. Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. JPRN-UMIN000026925 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
195	ICTRP WHO. Adoptive TIL therapy plus anti-PD1 in metastatic melanoma - ACTME. 2016-004426-41 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004426-41-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004426-41-NL</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
196	ICTRP WHO. 64Cu-DOTA-nivolumab PET imaging in patients with malignant melanoma or non-small cell lung cancer.. JPRN-UMIN000026658 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026658">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026658</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
197	ICTRP WHO. Phase 2 Trial of SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
198	ICTRP WHO. ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma. NCT03050060 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
199	ICTRP WHO. Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma. NCT03047928 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047928">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03047928</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
200	ICTRP WHO. A Phase I/Ib Study of Concurrent Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD). NCT03025256 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025256">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025256</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
201	ICTRP WHO. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma - BRAIN-IP. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004614-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004614-10-DE</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
202	ICTRP WHO. 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. NCT02983006 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983006</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
203	ICTRP WHO. 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. NCT02978625 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
204	ICTRP WHO. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab,	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	and Ipilimumab in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. NCT02983045 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
205	ICTRP WHO. 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. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978443">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
206	ICTRP WHO. A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
207	ICTRP WHO. 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. 2016-001359-36 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001359-36-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001359-36-FR</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
208	ICTRP WHO. A Feasibility Study of Sequential Hepatic Internal Radiation and Systemic Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
209	ICTRP WHO. A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941744">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
210	ICTRP WHO. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
211	ICTRP WHO. Phase II Trial of Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939300">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
212	ICTRP WHO. 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. NCT02897765 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897765">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02897765</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
213	ICTRP WHO. 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. NCT02831933 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831933">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02831933</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
214	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With High Dose Radiotherapy at Varied Tumor Sites in Advanced Melanoma and no Prior Antitumoral Treatment. NCT02799901 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799901">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799901</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
215	ICTRP WHO. 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. NCT02771626 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771626">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02771626</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
216	ICTRP WHO. 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. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
217	ICTRP WHO. 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. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
218	ICTRP WHO. A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Nivolumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine. NCT02716948 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716948">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716948</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
219	ICTRP WHO. 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). NCT02718066 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718066">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02718066</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
220	ICTRP WHO. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656706">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02656706</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
221	ICTRP WHO. A Pilot Clinical Trial Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma. NCT02652455 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02652455</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
222	ICTRP WHO. 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. NCT02659540 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659540">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02659540</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
223	ICTRP WHO. A Phase I Trial of Combined immunotherapy with nivolumab and interferon-beta in Patients with advanced melanoma. JPRN-	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	UMIN000020222 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JpfsN-UMIN000020222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JpfsN-UMIN000020222</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
224	ICTRP WHO. 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. NCT02637531 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637531">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02637531</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
225	ICTRP WHO. Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies. NCT02626065 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626065">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626065</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
226	ICTRP WHO. Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626962">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
227	ICTRP WHO. 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. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599402">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
228	ICTRP WHO. 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). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
229	ICTRP WHO. 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. NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621515">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
230	ICTRP WHO. Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH). NCT02465060 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
231	ICTRP WHO. An open-label, uncontrolled, multi-centre phase II combination study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients. JapicCTI-152869 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152869</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
232	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400385">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02400385</a> .	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 11.07.2018.	
233	ICTRP WHO. 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. NCT02357732 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02357732</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
234	ICTRP WHO. 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. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320058">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
235	ICTRP WHO. A phase II trial of nivolumab in advanced mucosal melanoma. JPRN-UMIN000015845 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015845">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015845</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
236	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204). NCT02327078 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327078">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02327078</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
237	ICTRP WHO. 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. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
238	ICTRP WHO. A Phase 2 Study of Glematumumab Vedotin, an Anti-gpNMB Antibody-drug Conjugate, as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. NCT02302339 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
239	ICTRP WHO. 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. NCT02259231 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259231">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
240	ICTRP WHO. 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. NCT02156804 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156804">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02156804</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
241	ICTRP WHO. An open-label, uncontrolled, multi-centre phase II study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients. JapicCTI-142533 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142533">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-142533</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
242	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of the Concomitant Administration of Indoximod Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With	A5, Studientypen

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	nicht erfüllt
243	ICTRP WHO. 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. NCT02009449 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
244	ICTRP WHO. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585194">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
245	ICTRP WHO. A Phase II study of ONO-4538 in patients with relapsed or metastatic malignant melanoma. JapicCTI-111681 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111681">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-111681</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
246	ICTRP WHO. 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. NCT01176461 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176461</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
247	ICTRP WHO. 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 III/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176474">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
248	ICTRP WHO. 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. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024231">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
249	ICTRP WHO. A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose Escalation Study of BMS-936558 (Nivolumab) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00730639</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
250	<u>ICTRP WHO. A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00441337</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.</u>	A5, Studientypen nicht erfüllt
251	ICTRP WHO. 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 - Immunod. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001167-12-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-001167-12-DE</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
252	ICTRP WHO. 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. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220009">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
<b>EU-CTR</b>		
253	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma. 2017-003583-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003583-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003583-12</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
254	EU Clinical Trials Register. 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. 2017-002499-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
255	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. 2016-001941-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
256	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
257	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. 2012-003718-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
258	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
259	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-001828-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
260	EU Clinical Trials Register. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to <18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. 2012-002249-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
261	EU Clinical Trials Register. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
262	EU Clinical Trials Register. 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. 2014-004842-92 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
263	EU Clinical Trials Register. Phase I-II study of the combination vemurafenib plus PEG-interferon in advanced melanoma patients harboring the V600BRAF mutation. 2013-003730-33 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
264	EU Clinical Trials Register. 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). 2011-004200-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
265	EU Clinical Trials Register. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). 2016-001984-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
266	EU Clinical Trials Register. 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. 2013-005406-54 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
267	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-003291-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38</a> . Aufgerufen am: 11.07.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
268	EU Clinical Trials Register. DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. 2017-002435-42 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
269	EU Clinical Trials Register. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma. 2010-019356-50 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
270	EU Clinical Trials Register. A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. 2017-002454-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
271	EU Clinical Trials Register. Clinical Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma. (Nivolumab ipilimumab at 1mg/Kg – Nivoipi01). 2016-000742-61 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
272	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. 2007-003993-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
273	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. 2015-000417-44 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
274	EU Clinical Trials Register. A Phase III, adjuvant trial comparing three chemotherapy regimens in women with node positive breast cancer: Docetaxel/Doxorubicin/Cyclophosphamide (TAC); Dose-Dense (DD) Doxorubicin/Cyclophosphamide followed by DD Paclitaxel (DD AC-P);DD AC followed by DD Paclitaxel plus Gemcitabine (DD AC-PG). 2005-004822-19 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
275	EU Clinical Trials Register. A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. 2008-000087-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
276	EU Clinical Trials Register. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORT Melanoma Group - EORTC. 2007-001974-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
277	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIB/c/d or Stage IV Melanoma. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
278	EU Clinical Trials Register. 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. 2016-001359-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
279	EU Clinical Trials Register. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
280	EU Clinical Trials Register. Phase II multicenter, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma. 2015-004429-15 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
281	EU Clinical Trials Register. 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 After Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody. 2014-001286-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
282	EU Clinical Trials Register. 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. 2014-002605-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
283	EU Clinical Trials Register. Combination therapy with Nivolumab and PD-L1/IDO peptide vaccine with Montanide to patients with metastatic malignant melanoma. 2016-004527-23 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
284	EU Clinical Trials Register. Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. 2018-000875-34 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
285	EU Clinical Trials Register. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
286	EU Clinical Trials Register. A Phase I/IIa Trial With BMS-986158, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors. 2015-000324-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
287	EU Clinical Trials Register. 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. 2015-003199-56 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
288	EU Clinical Trials Register. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. 2017-000300-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
289	EU Clinical Trials Register. An open labelled first human dose phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO immunotherapy in patients with locally advanced or metastatic melanoma, NSCLC, clear renal cell carcinoma, urothelial cancer or squamous cell carcinoma of head and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade. 2017-002474-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
290	EU Clinical Trials Register. 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. 2013-001132-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
291	EU Clinical Trials Register. 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. 2016-003543-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
292	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety,	A5, Studientypen

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. 2016-004989-25 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	nicht erfüllt
293	EU Clinical Trials Register. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of RPI as a Single Agent and in Combination with PD1 Blockade in Patients with Solid Tumors. 2016-004548-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
294	EU Clinical Trials Register. 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). 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018	A5, Studientypen nicht erfüllt
295	EU Clinical Trials Register. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt
<b>PharmNet.Bund</b>		
296	PharmNet.Bund. 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. 2017-002499-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
297	PharmNet.Bund. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
298	PharmNet.Bund. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
299	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
300	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. 2012-003718-16 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	
301	PharmNet.Bund. 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 Pharmacogenetics Blood Sample. 2012-001828-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
302	PharmNet.Bund. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
303	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
304	PharmNet.Bund. 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 Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody. 2014-001286-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
305	PharmNet.Bund. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 11.07.2018.	A8, Datenquelle nicht erfüllt

*Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator*

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
<b>clinicaltrials.gov.</b>		
1	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study of Ipilimumab in Combination With INCB024360 or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01604889 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604889">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604889</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
2	clinicaltrials.gov. A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
3	clinicaltrials.gov. A Study of IMO-2125 in Combination With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Subjects With Anti-PD-1 Refractory Melanoma (ILLUMINATE-301). NCT03445533 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03445533</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
4	clinicaltrials.gov. A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02714218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
5	clinicaltrials.gov. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
6	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
7	clinicaltrials.gov. A Two-arm, Single Center Phase 1b Trial of Baviximab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma Patients. NCT01984255 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984255">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984255</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
8	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
9	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Anti-SEMA4D Monoclonal Antibody VX15/2503 With Nivolumab or Ipilimumab in Treating Patients With Stage III or IV Melanoma. NCT03425461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Comparison Study of MDX-010 (CTLA-4) Alone and Combined With DTIC in the Treatment of Metastatic Melanoma. NCT00050102 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050102</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Cytokine-induced Killer Study for Patients With Stage II	A1,

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma. NCT02498756 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02498756</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Dacarbazine and Ipilimumab vs. Dacarbazine With Placebo in Untreated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00324155 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324155">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324155</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). NCT03311542 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOugh STereotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors. NCT03354962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery. NCT02097732 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097732">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097732</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III and Stage IV Melanoma. NCT01676649 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676649</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01950390 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950390</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
25	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01708941 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708941</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Stage IV or Stage III and Cannot Be Removed by Surgery. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT01134614 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01134614</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. NCT01740297 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740297</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Vaccine Therapy in Treating Patients With Previously Treated Stage IV Melanoma. NCT00357461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357461</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. MDX-010 Antibody, MDX-1379 Melanoma Vaccine, or MDX-010/MDX-1379 Combination Treatment for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT00094653 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00094653</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
32	clinicaltrials.gov. MSB0010445 and Stereotactic Body Radiation Therapy in Advanced Melanoma. NCT01973608 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973608">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973608</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02158520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158520</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma. NCT02519322 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Therapy With Ipilimumab and HighDose IFN- $\alpha$ 2b for Melanoma. NCT01608594 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01608594</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab With or Without Sargramostim in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
38	clinicaltrials.gov. Percutaneous Hepatic Perfusion vs Best Alternative Care in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. NCT02678572 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678572</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. Phase 1b/2 Study of the Combination of IMCgp100 With Durvalumab and/or Tremelimumab in Cutaneous Melanoma. NCT02535078 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535078">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02535078</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01696045 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01696045</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067). NCT01844505 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Phase 3 Trial in Subjects With Metastatic Melanoma Comparing 3 mg/kg Ipilimumab Versus 10 mg/kg Ipilimumab. NCT01515189 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515189">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01515189</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma. NCT01689974 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689974</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to BMS-734016 (MDX-010). NCT00261365 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00261365</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). NCT02083484 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. NCT03070392 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
48	clinicaltrials.gov. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. Study Comparing TIL to Standard Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02278887 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278887">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02278887</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Study of Dabrafenib +/- Trametinib in Combination With Ipilimumab for V600E/K Mutation Positive Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT01767454 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767454</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
51	clinicaltrials.gov. Study of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289640 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289640</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. Study of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide. NCT00135408 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135408</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Study to Compare the Effect of Ipilimumab Retreatment With That of Chemotherapy in Advanced Melanoma. NCT01709162 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709162">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709162</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). NCT01866319 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Trial of Ipilimumab After Isolated Limb Perfusion, in Patients With Metastases Melanoma. NCT02094391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094391</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Vaccination With Autologous Dendritic Cells Loaded With Autologous Tumor Lysate or Homogenate Combined With Immunomodulating Radiotherapy and/or Preleukapheresis IFN-alfa in Patients With Metastatic Melanoma: a Randomized "Proof-of-principle" Phase II Study. NCT01973322 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01973322</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ipilimumab in Chinese Subjects With Select Advanced Solid Tumors. NCT02516527 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02516527</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab. NCT00495066 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00495066</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
61	clinicaltrials.gov. CP-675,206 Versus Either Dacarbazine Or Temozolomide In Patients Without Prior Therapy. NCT00257205 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00257205</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. NCT02403778 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02403778</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279</a> .	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 04.06.2018.	
64	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. NCT02523313 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. Trial of Vemurafenib/Cobimetinib With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma. NCT01495988 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495988">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01495988</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). NCT02089685 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
67	clinicaltrials.gov. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02977052">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
68	clinicaltrials.gov. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
69	clinicaltrials.gov. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). NCT01295827 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
70	clinicaltrials.gov. Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment. NCT03171064 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03171064">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03171064</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
71	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
72	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared to Nivolumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. NCT03068455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
73	clinicaltrials.gov. A Comparative Study in Chinese Subjects With Chemotherapy Naïve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine. NCT02545075 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545075">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02545075</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
74	clinicaltrials.gov. HD IL-2 + Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01856023 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856023</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
75	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody With or Without gp100 Peptides Plus Montanide ISA-51 in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00077532 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077532">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077532</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
76	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma (CheckMate 238). NCT02388906 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
77	clinicaltrials.gov. Comparison of Ipilimumab Manufactured by 2 Different Processes in Participants With Advanced. NCT00920907 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920907">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920907</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
78	clinicaltrials.gov. Drug-Drug Interaction - 3 Arm - Carboplatin/Paclitaxel, Dacarbazine. NCT00796991 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796991">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00796991</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
79	clinicaltrials.gov. Ipilimumab or High-Dose Interferon Alfa-2b in Treating Patients With High-Risk Stage III-IV Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT01274338 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01274338">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01274338</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
80	clinicaltrials.gov. High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. NCT02506153 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
81	clinicaltrials.gov. Study to Compare Two Formulations of CP-675,206 Monoclonal Antibody. NCT00431275 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431275">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00431275</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
82	clinicaltrials.gov. SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
83	clinicaltrials.gov. A Study of Intratumoral Injection of Interleukin-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stages III-IV Melanoma. NCT01672450 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672450">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672450</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
84	clinicaltrials.gov. A Pilot Study of Ipilimumab and Radiation in Poor Prognosis Melanoma. NCT01996202 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01996202</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
85	clinicaltrials.gov. Pilot Study to Evaluate the Effects of a Vaccine (HSPPC-96) Combined With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT02452281 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452281">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452281</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
86	clinicaltrials.gov. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
87	clinicaltrials.gov. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
88	clinicaltrials.gov. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. NCT01355120 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355120">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355120</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
89	clinicaltrials.gov. TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. NCT03348891 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	
90	clinicaltrials.gov. Nivolumab +/- Ipilimumab Immunomonitoring in Metastatic Melanoma. NCT03225365 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
91	clinicaltrials.gov. A Study Investigating SGI-110 in Combination With Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients. NCT02608437 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608437</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
92	clinicaltrials.gov. Study of Radiotherapy Administered in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Advanced Malignant Melanoma. NCT01557114 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01557114</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
93	clinicaltrials.gov. Long Term Quality of Life in Melanoma Patients in Netherlands. NCT03450876 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450876">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450876</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
94	clinicaltrials.gov. A National Phase IV Study With Ipilimumab for Patients With Advanced Malignant Melanoma. NCT02068196 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068196</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
95	clinicaltrials.gov. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. NCT03528408 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528408">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528408</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
96	clinicaltrials.gov. Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-013 MITCI. NCT02307149 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307149</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
97	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Abraxane Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01827111 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01827111</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
98	clinicaltrials.gov. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. NCT03165422 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
99	clinicaltrials.gov. Uptake and Biodistribution of 89Zirconium-labeled Ipilimumab in Ipilimumab Treated Patients With Metastatic Melanoma. NCT03313323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313323</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. A Multi-National, Prospective, Observational Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01511913 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01511913</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Doxycycline, Temozolomide and Ipilimumab in Melanoma. NCT01590082 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590082</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. CTLA-4 Blockade and Low Dose Cyclophosphamide in Patients With Advanced Malignant Melanoma. NCT01740401 [Internet].	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740401">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01740401</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	
104	clinicaltrials.gov. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. Study of First-line Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Advanced Melanoma in the United Kingdom. NCT03448497 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448497">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448497</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Yervoy® Postmarketing Surveillance for Patients in Japan With Unresectable, Malignant Melanoma. NCT02717364 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717364">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717364</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. A Combination of Ipilimumab and Fotemustine for Treat Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT01654692 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654692">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01654692</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. IPI Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma. NCT01409174 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409174">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409174</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00790010 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790010">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790010</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. Real-Life Efficacy and Safety of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma. NCT02990611 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. IPI-Biotherapy for Patients Previously Treated With Cytotoxic Drugs With Metastatic Melanoma. NCT01409187 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01409187</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. Concurrent Ipilimumab and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Melanoma. NCT01565837 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01565837</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. NCT02922283 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1. NCT01216696 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216696">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216696</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. A Phase I/II Trial to Evaluate a Peptide Vaccine Plus Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT02385669 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02385669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02385669</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	
117	clinicaltrials.gov. A Study of Combination With TBI-1401(HF10) and Ipilimumab in Japanese Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03153085 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153085</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. A Pilot Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. Study of the Combination of Anti-OX40 and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01689870 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689870">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01689870</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. PAN-EU Utilization, Effectiveness and Safety of Ipilimumab Administered in EAP Patients With Advanced Melanoma. NCT02492815 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492815">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492815</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Advanced Melanoma Patients. NCT01990859 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990859">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01990859</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. A Study of Combination Treatment With HF10 and Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02272855 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02272855</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02117362 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117362">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117362</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. A Single Arm Study of Ipilimumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00289627 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289627">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289627</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Treatment of Mucosal Melanoma. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
129	clinicaltrials.gov. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	
130	clinicaltrials.gov. Yervoy With Sylatron Unresectable Stage 3 or 4 Melanoma. NCT01496807 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496807</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Advanced Melanoma. NCT01681212 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681212">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01681212</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. NCT02581228 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. A Phase I Study of Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Followed by Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Metastatic Melanoma. NCT01838200 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838200">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838200</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Pilot Ipilimumab in Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy. NCT01449279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01449279</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. Phase II Safety Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma. NCT01673854 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673854">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01673854</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
137	clinicaltrials.gov. Safety Study of IL-21/Ipilimumab Combination in the Treatment of Melanoma. NCT01489059 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489059</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02644967 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
139	clinicaltrials.gov. Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02700971 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. Granulocyte Macrophage-Colony Stimulating Factor and Ipilimumab as Therapy in Melanoma. NCT01363206 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363206">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01363206</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma. NCT02275416 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275416">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02275416</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
142	clinicaltrials.gov. Ipilimumab + Temozolomide in Metastatic Melanoma. NCT01119508 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119508</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
143	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of BMS-908662 in Combination With Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma. NCT01245556 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245556">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01245556</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
144	clinicaltrials.gov. Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity. NCT01323517 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323517">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01323517</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
145	clinicaltrials.gov. Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT01302496 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302496">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01302496</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. Immunogenicity and Biomarker Analysis of Neoadjuvant Ipilimumab for Melanoma. NCT00972933 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972933">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972933</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
148	clinicaltrials.gov. A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients. NCT02009397 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009397">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009397</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Trial of Neoadjuvant Ipilimumab Followed by Melphalan Via Isolated Limb Infusion for Patients With Unresectable In-transit Extremity Melanoma. NCT02115243 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115243</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
150	clinicaltrials.gov. CP-675,206 (CTLA4-Blocking Monoclonal Antibody) Combined With Dendritic Cell Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed With Surgery. NCT00090896 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090896">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00090896</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. Combination of Anti-CD137 & Ipilimumab in Patients With Melanoma. NCT00803374 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803374">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00803374</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. Study of Autoimmune Disease Complications Following Ipilimumab Treatment Among Melanoma Patients With Underlying Autoimmune Diseases. NCT02739386 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02739386</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
153	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
154	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Melanoma Mets Pts. NCT01701674 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701674">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701674</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
155	clinicaltrials.gov. Biochemotherapy and Bevacizumab Followed by Consolidation Therapy With Ipilimumab for Metastatic Melanoma.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01743157 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743157</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	
156	clinicaltrials.gov. Ipilimumab Administered to Stage IIIC Stage IV Melanoma After Reg. T Cell Depletion With Denileukin Diftitox. NCT02009384 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009384</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
157	clinicaltrials.gov. Evaluation of Tumor Response to Ipilimumab in the Treatment of Melanoma With Brain Metastases. NCT00623766 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623766</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
158	clinicaltrials.gov. Phase II Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT01970527 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970527">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01970527</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
159	clinicaltrials.gov. Novel Adjuvants for Peptide-Based Melanoma Vaccines. NCT00028431 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028431">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028431</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
160	clinicaltrials.gov. NY-ESO-1 Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01810016 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810016">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810016</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
161	clinicaltrials.gov. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
162	clinicaltrials.gov. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
163	clinicaltrials.gov. Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT00729950 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00729950</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Dabrafenib in the 1st Line Tx of Unresectable Stage III/IV Melanoma. NCT02200562 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200562">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02200562</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
165	clinicaltrials.gov. Vaccination With Peptides in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. NCT02077114 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02077114</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. Laboratory-Treated T Cells and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00871481 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871481">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00871481</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. BrUOG 324: Adjuvant Nivolumab and Low Dose Ipilimumab for Stage III and Resected Stage IV Melanoma: A Phase II Brown University Oncology Research Group Trial. NCT02656706 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT01789827 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	
169	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Combination HDI and Anti-CTLA4 for Recurrent Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT00610857 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610857">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00610857</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
170	clinicaltrials.gov. Radvax™: A Stratified Phase I/Ii Dose Escalation Trial of Hypofractionated Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Metastatic Melanoma. NCT01497808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497808</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
171	clinicaltrials.gov. Phase I of Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor Panobinostat With Ipilimumab With Unresectable III/IV Melanoma. NCT02032810 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032810">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02032810</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. NCT02743819 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
173	clinicaltrials.gov. A Study of Varlilumab (Anti-CD27) and Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT02413827 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413827">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02413827</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
174	clinicaltrials.gov. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00058279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058279</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
178	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. NCT00084656 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084656</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
179	clinicaltrials.gov. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. NCT00032045 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032045</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT03068624 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068624">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068624</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
182	clinicaltrials.gov. A Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Intratumoral Interleukin-2. NCT01480323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480323</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. NCT00025181 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025181">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025181</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. Tissue and Blood Biomarkers From Patients With Stage III or Stage IV Melanoma Treated With Ipilimumab With or Without Sargramostim. NCT01489423 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489423">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489423</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
185	clinicaltrials.gov. CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER). NCT03408587 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03408587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03408587</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
186	clinicaltrials.gov. Phase I Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma. NCT01703507 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703507">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01703507</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
187	clinicaltrials.gov. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4. NCT02027935 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027935</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. Definition of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 (Programmed Death-1) Antibody in the Treatment of Advanced Melanoma. NCT02938728 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. GEM STUDY: Radiation And Yervoy in Patients With Melanoma and Brain Metastases. NCT02115139 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115139</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
192	clinicaltrials.gov. Trial of SBRT With Concurrent Ipilimumab in Metastatic Melanoma. NCT02406183 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406183">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02406183</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
193	clinicaltrials.gov. Ipilimumab Combined With a Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients With Brain Metastases. NCT02662725 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662725">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02662725</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
194	clinicaltrials.gov. Ph I Ipilimumab Vemurafenib Combo in Patients With v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF). NCT01400451 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400451">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400451</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
195	clinicaltrials.gov. A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. NCT03003676 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
196	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy: The ABC-X Study. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. Ipilimumab-induced Lung Toxicity: Observational Study. NCT02755233 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755233</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
198	clinicaltrials.gov. Stereotactic Radiation Therapy and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT02107755 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107755">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107755</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
199	clinicaltrials.gov. Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Metformin in Melanoma. NCT01840007 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01840007</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. Buparlisib in Melanoma Patients Suffering From Brain Metastases (BUMPER). NCT02452294 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452294</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
201	clinicaltrials.gov. Long-term Data Collection for Subjects in MDX-010 Studies. NCT00928031 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928031">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00928031</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
202	clinicaltrials.gov. Study of Ipilimumab in the Immune System. NCT01715077 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01715077</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
203	clinicaltrials.gov. Phase I of UV1 Vaccine With Pembrolizumab. NCT03538314 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538314</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. Prostaglandin Inhibition and PD-1/CTLA4 Blockade in Melanoma. NCT03396952 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396952">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396952</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
205	clinicaltrials.gov. High-Dose Aldesleukin and Ipilimumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. NCT02203604 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203604">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02203604</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
207	clinicaltrials.gov. SRS (Stereotactic Radiosurgery) Plus Ipilimumab. NCT01950195 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01950195</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
208	clinicaltrials.gov. Radiation Therapy With Combination Immunotherapy for Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma. NCT03297463 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297463">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297463</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
209	clinicaltrials.gov. Phase I Study of BCD-145 (Anti-CTLA-4) in Patients With Unresectable/Metastatic Melanoma. NCT03472027 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472027</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
210	clinicaltrials.gov. Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
211	clinicaltrials.gov. Ipilimumab 60-month Pharmacovigilance Protocol for Advanced Melanoma Patients Who Are Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Positive in Taiwan. NCT02402699 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402699">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402699</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
212	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. NCT02306850 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Ipilimumab in Refractory Cancer. NCT02381314 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381314">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02381314</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. GI Complications in Cancer Immunotherapy Patients. NCT02784366 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784366">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784366</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT01730157 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730157</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
216	clinicaltrials.gov. Ipilimumab (Immunotherapy) and MGN1703 (TLR Agonist) in Patients With Advanced Solid Malignancies. NCT02668770 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668770">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02668770</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. Adoptive Therapy Using Antigen-Specific CD4 T-Cells. NCT02210104 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210104">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210104</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
218	clinicaltrials.gov. Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. NCT02600143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
219	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. NCT01769222 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. Tremelimumab and CP-870,893 in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01103635 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103635">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01103635</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
221	clinicaltrials.gov. Survival Study for Participants Treated With Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy. NCT03438279 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438279">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438279</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
222	clinicaltrials.gov. Yervoy Pregnancy Surveillance Study. NCT02854488 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854488">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854488</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. Ipilimumab 12-month Intensive Pharmacovigilance Protocol. NCT02050594 [Internet]. Adresse:	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050594</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	
224	clinicaltrials.gov. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. NCT00162123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162123</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
226	clinicaltrials.gov. YERVOY® Risk Minimization Tool Effectiveness Evaluation Survey. NCT02224768 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224768">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224768</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
227	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. NCT03472586 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472586">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472586</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
228	clinicaltrials.gov. Clinical Evaluation of Yervoy in Combination With Adoptive T Cell Transfer for Metastatic Melanoma Patients. NCT01988077 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988077">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988077</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
229	clinicaltrials.gov. Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab in Refractory Cancer. NCT02475213 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
230	clinicaltrials.gov. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Ovarian Epithelial Cancer, Melanoma, Acute Myeloid Leukemia, Myelodysplastic Syndrome, or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT00039091 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039091</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
231	clinicaltrials.gov. Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. NCT02493361 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
232	clinicaltrials.gov. Assessment of Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography (CT) Texture Analysis as a Predictive Biomarker. NCT02740920 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
233	clinicaltrials.gov. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
234	clinicaltrials.gov. Expression Analysis of Specific Markers in Non-small Cell Lung Cancer or Melanoma. NCT00685750 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685750">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00685750</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
235	clinicaltrials.gov. Study of CP-675,206 in Refractory Melanoma. NCT00254579 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254579</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
236	clinicaltrials.gov. A Pilot Study Using Short-Term Cultured Anti-Tumor Autologous Lymphocytes. NCT03526185 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526185">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526185</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
237	clinicaltrials.gov. Study of Anti-telomerase T CD4 Immunity in Melanoma.	A5, Studientypen

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT02838433 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838433">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02838433</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	nicht erfüllt
238	clinicaltrials.gov. Early Therapy Response Monitoring in Melanoma Patients Using PET/MRI. NCT03132090 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132090</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
239	clinicaltrials.gov. Study in Patients With Unresectable And Metastatic Melanoma: The Optimize Study. NCT02780089 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780089</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
240	clinicaltrials.gov. Follow-up of a National Cohort of Melanoma Stage IV and Unresectable Stage III Patients. NCT02828202 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02828202</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
241	clinicaltrials.gov. Glematumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
242	clinicaltrials.gov. Local Modulation of Immune Receptors to Enhance the Response to Dendritic Cell Vaccination in Metastatic Melanoma. NCT01216436 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216436">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01216436</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
243	clinicaltrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
244	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. NCT03140137 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
245	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study of Evofosfamide in Combination With Ipilimumab. NCT03098160 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03098160</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
246	clinicaltrials.gov. A Rollover Study for Patients Who Received CP-675,206 in Other Protocols, to Allow the Patients Access to CP-675,206 Until This Agent Becomes Commercially Available or Development is Discontinued. NCT00378482 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378482</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
247	clinicaltrials.gov. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of CD122-Biased Cytokine (NKTR-214) in Combination With Anti-PD-1 Antibody (Nivolumab) or in Combination With Nivolumab and Anti-CTLA4 Antibody (Ipilimumab) in Patients With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. NCT02983045 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
248	clinicaltrials.gov. Dendritic Cell Activating Scaffold in Melanoma. NCT01753089 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753089">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01753089</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
249	clinicaltrials.gov. LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. NCT01986426 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
250	clinicaltrials.gov. A Study To Assess The Safety Of Administering CP-675,206 As An One Hour Infusion In Patients With Surgically Incurable Advanced	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma. NCT00585000 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585000">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00585000</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	
251	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Study of In Situ Vaccination With Tremelimumab and IV Durvalumab Plus PolyICLC in Subjects With Advanced, Measurable, Biopsy-accessible Cancers. NCT02643303 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02643303</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
252	clinicaltrials.gov. Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, ccRCC and NSCLC. NCT02771626 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
253	clinicaltrials.gov. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
254	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
255	clinicaltrials.gov. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. NCT03009058 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
256	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. NCT03058289 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
257	clinicaltrials.gov. A Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208). NCT03347123 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
<b>ICTRP WHO</b>		
258	ICTRP WHO. A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Subjects With Anti-PD-1 Refractory Melanoma (ILLUMINATE-301). NCT03445533 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445533">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03445533</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
259	ICTRP WHO. CLINICAL STUDY OF NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA. (NIVOLUMABIPIILIMUMAB. 2016-000742-61 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000742-61-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000742-61-IT</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
260	ICTRP WHO. 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. NCT03425461 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03425461</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
261	ICTRP WHO. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect through STEReotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA). NCT03354962	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354962">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03354962</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	
262	ICTRP WHO. 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). NCT03235245 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235245</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
263	ICTRP WHO. 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. NCT03220009 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220009">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03220009</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
264	ICTRP WHO. A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients With Unresectable Stage III and IV Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161756</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
265	ICTRP WHO. 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. NCT03153085 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153085">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03153085</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
266	ICTRP WHO. 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. NCT03033576 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033576">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03033576</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
267	ICTRP WHO. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal Neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). NCT02977052 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977052">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02977052</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
268	ICTRP WHO. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905266">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02905266</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
269	ICTRP WHO. 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. DRKS00010193 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010193">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010193</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
270	ICTRP WHO. 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. NCT02935790 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935790">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02935790</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
271	ICTRP WHO. 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. NCT02731729 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02731729">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02731729</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
272	ICTRP WHO. Yervoy® Postmarketing Surveillance for Patients in Japan With Unresectable, Malignant Melanoma. NCT02717364 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717364">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717364</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
273	ICTRP WHO. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients With Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. NCT02678572 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02678572">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02678572</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
274	ICTRP WHO. 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. NCT02631447 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02631447</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
275	ICTRP WHO. A Phase 1b, Open-label, Dose Escalation Study Investigating Different Doses of SGI-110 in Combination With Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients. NCT02608437 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608437">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02608437</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
276	ICTRP WHO. 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. NCT02599402 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599402">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02599402</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
277	ICTRP WHO. A Phase 1 Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ipilimumab in Chinese Subjects With Select Advanced Solid Tumors. NCT02516527 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516527">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02516527</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
278	ICTRP WHO. 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. NCT02452281 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452281">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452281</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
279	ICTRP WHO. A Phase 1 Safety Pilot/Phase II, Open-label Study of	A1,

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT02413827 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413827">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02413827</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	Patientenpopulation nicht erfüllt
280	ICTRP WHO. A Phase II Study of Nivolumab and Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374242">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02374242</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
281	ICTRP WHO. 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. NCT02339571 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339571">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339571</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
282	ICTRP WHO. A phase II study assessing the intracranial response to nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases. ACTRN12614001315606 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614001315606</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
283	ICTRP WHO. 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. NCT02272855 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272855">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02272855</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
284	ICTRP WHO. 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. NCT02259231 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259231">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02259231</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
285	ICTRP WHO. Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma. NCT02275416 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275416">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02275416</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
286	ICTRP WHO. 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. NCT02224781 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224781</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
287	ICTRP WHO. A Phase II Single Arm Study of High-Dose IL-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III and Stage IV Melanoma. NCT02203604 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203604">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02203604</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
288	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab (BMS-936558) in Combination With Ipilimumab (Yervoy®) in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186249">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02186249</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
289	ICTRP WHO. Randomized Phase II Study of AB (Nab-Paclitaxel [Abraxane?], Bevacizumab) Versus Ipilimumab for Therapy of Unresectable Stage IV Metastatic Malignant Melanoma. NCT02158520 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02158520</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
290	ICTRP WHO. 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. NCT02278887 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278887">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02278887</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
291	ICTRP WHO. A Phase I Trial of Neoadjuvant Ipilimumab Followed by Melphalan Via Isolated Limb Infusion for Patients With Unresectable In-transit Extremity Melanoma. NCT02115243 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115243">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115243</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
292	ICTRP WHO. A Phase I/II Study of Concurrent Ipilimumab and Dabrafenib in Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT02200562 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200562">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02200562</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
293	ICTRP WHO. 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. 2013-005406-54 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005406-54-DK">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005406-54-DK</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
294	ICTRP WHO. 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). NCT02089685 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
295	ICTRP WHO. 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. NCT02094391 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094391">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02094391</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
296	ICTRP WHO. 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. NCT02032810 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02032810">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02032810</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
297	ICTRP WHO. Phase IV Ipilimumab in Melanoma: A National, Multicenter, Interventional Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02068196 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068196">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068196</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	
298	ICTRP WHO. A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients. NCT02009397 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009397">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009397</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
299	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01990859 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990859">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01990859</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
300	ICTRP WHO. A Two-Arm, Single Center Phase 1b Trial of Baviximab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma Patients. NCT01984255 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984255">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984255</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
301	ICTRP WHO. A Randomized Phase II Trial of Ipilimumab With or Without Bevacizumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT01950390 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950390">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950390</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
302	ICTRP WHO. 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. NCT01940809 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940809">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01940809</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
303	ICTRP WHO. 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. NCT01927419 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927419">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01927419</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
304	ICTRP WHO. 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. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005371-13-BE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
305	ICTRP WHO. 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. NCT01810016 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01810016">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01810016</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
306	ICTRP WHO. An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma. [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783938">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01783938</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
307	ICTRP WHO. A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of	A1, Patientenpopulation

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. 2012-004907-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	nicht erfüllt
308	ICTRP WHO. 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. NCT01740297 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740297">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01740297</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
309	ICTRP WHO. A randomized, Phase III study of Fotemustine versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma with brain metastasis - NIBIT-M2. 2012-004301-27 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004301-27-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004301-27-IT</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
310	ICTRP WHO. 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. NCT01708941 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708941">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01708941</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
311	ICTRP WHO. 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. NCT01709162 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709162">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01709162</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
312	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. JapicCTI-121976 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121976">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-121976</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
313	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01696045 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01696045">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01696045</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
314	ICTRP WHO. Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma. NCT01689974 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689974">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689974</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
315	ICTRP WHO. A Phase II Study of Ipilimumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT01676649 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676649">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01676649</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
316	ICTRP WHO. A Phase I Study of Intratumoral Injection of Interleukin-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stages III-IV Melanoma. NCT01672450 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672450">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01672450</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
317	ICTRP WHO. 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. NTR3488 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3488">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR3488</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
318	ICTRP WHO. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01621490</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
319	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study of Ipilimumab in Combination With INCB024360 or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT01604889 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01604889">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01604889</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
320	ICTRP WHO. Phase II Evaluation of Concurrent Ipilimumab Therapy and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Malignant Melanoma. NCT01565837 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565837">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01565837</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
321	ICTRP WHO. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11 + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific. 2011-004029-28 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004029-28-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004029-28-DE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
322	ICTRP WHO. A Phase Ib Study of Yervoy With Sylatron for Patients With Unresectable Stages IIIB/C/IV Melanoma. NCT01496807 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496807">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01496807</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
323	ICTRP WHO. 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. NCT01489059 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01489059">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01489059</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
324	ICTRP WHO. 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. 2011-004200-38 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004200-38-NL">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-004200-38-NL</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
325	ICTRP WHO. 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. NCT01323517 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01323517">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01323517</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
326	ICTRP WHO. 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. NCT01557114 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557114">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01557114</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
327	ICTRP WHO. A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with Ipilimumab in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - TRIMIXIPI. 2010-023058-35 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023058-35-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-023058-35-BE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
328	ICTRP WHO. A Phase I Study of a RAF Inhibitor (BMS-908662) Administered in Combination With Immunotherapy (Ipilimumab) in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT01245556 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01245556">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01245556</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
329	ICTRP WHO. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - NIBIT-M1. 2010-019356-50 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019356-50-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019356-50-IT</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
330	ICTRP WHO. A Phase II Trial of GM-CSF Protein Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT01134614 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134614">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01134614</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
331	ICTRP WHO. 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. NCT01024231 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024231">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01024231</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
332	ICTRP WHO. 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. NCT00803374 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00803374">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00803374</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
333	ICTRP WHO. A Phase I Trial of Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma. NCT00790010 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790010">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00790010</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
334	ICTRP WHO. An Open-Label Pharmacokinetic and Safety Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT00729950 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729950">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00729950</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
335	ICTRP WHO. A Multicenter Treatment Protocol for Expanded Access Use of Ipilimumab (BMS-734016) Monotherapy in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT00495066 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00495066">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00495066</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
336	ICTRP WHO. 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. NCT00357461 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00357461</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
337	ICTRP WHO. 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. NCT00324155 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00324155">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00324155</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
338	ICTRP WHO. Randomized, double-blind, placebo controlled phase II study comparing the safety of MDX-010 BMS-734016 administered with or without prophylactic oral budesonide Entocort EC in patients with unresectable stage III or IV malignant melanoma. - ND. 2005-002678-31 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002678-31-IT">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002678-31-IT</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
339	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma Revised Protocol 1, incorporating Amendment 2 - version 4.0, dated 15-Feb-06. 2005-003265-16 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003265-16-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-003265-16-BE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
340	ICTRP WHO. Phase II Study to Determine Predictive Markers of Response to MDX-010 (BMS-734016) in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma. ACTRN12606000010594 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000010594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12606000010594</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
341	ICTRP WHO. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients With Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated With Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels. NCT00261365 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00261365">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00261365</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
342	ICTRP WHO. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study Comparing the Safety of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide (Entocort EC) in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	NCT00135408 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00135408">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00135408</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	
343	ICTRP WHO. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Peptide Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - Not Available. 2004-005059-32 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005059-32-GB">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2004-005059-32-GB</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
344	ICTRP WHO. 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. NCT00094653 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094653">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00094653</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
345	ICTRP WHO. A Randomized Study Comparing MDX-010 (CTLA-4) Alone or in Combination With DTIC in the Treatment of Patients With Chemotherapy Nave Metastatic Melanoma. NCT00050102 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050102">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00050102</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
346	ICTRP WHO. 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. NCT02658890 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658890">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02658890</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
347	ICTRP WHO. 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. NCT02523313 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02523313">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02523313</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
348	ICTRP WHO. A Randomized, Open-Label, Two-arm, Comparative Study in Chinese Subjects With Chemotherapy Naïve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine. NCT02545075 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02545075">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02545075</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
349	ICTRP WHO. Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437279">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437279</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
350	ICTRP WHO. 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. NCT02736123 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02736123</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
351	ICTRP WHO. Open-Label, Randomized, Multi-Center Study Comparing the Sequence of High Dose Aldesleukin (Interleukin-2) and Ipilimumab (Yervoy) in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01856023 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01856023">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01856023</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
352	ICTRP WHO. 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. NCT03068455 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068455">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068455</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
353	ICTRP WHO. 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. NCT03070392 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070392">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070392</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
354	ICTRP WHO. 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. NCT02506153 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
355	ICTRP WHO. A Study of Ipilimumab Plus Cytokine-induced Killer Immunotherapy for Stage II Melanoma Patients. NCT02498756 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498756">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02498756</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
356	ICTRP WHO. Ipilimumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. NCT02403778 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403778">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02403778</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
357	ICTRP WHO. 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 Pharmacogenetics Blood Sample Amendment 01 (site-specific)-dated 03-dec-2014 - CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 238). 2014-002351-26 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002351-26-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002351-26-BE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
358	ICTRP WHO. Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery. NCT02097732 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097732">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02097732</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
359	ICTRP WHO. A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients. NCT02054520 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
360	ICTRP WHO. A Phase III Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy Versus High-Dose Interferon a-2b for Resected High-Risk Melanoma. NCT01274338 [Internet]. Adresse:	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274338">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01274338</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	
361	ICTRP WHO. A Randomized, Parallel, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetics of Ipilimumab (BMS-734016) Process C to Process B in Subjects With Advanced Melanoma. NCT00920907 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00920907">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00920907</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
362	ICTRP WHO. A Randomized, Parallel, 3-arm Study to Characterize the Effect of Ipilimumab + Chemotherapy in Patients With Untreated Advanced Melanoma. NCT00796991 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00796991">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00796991</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
363	ICTRP WHO. Phase II Single-arm Multi-center Study of Adjuvant Ipilimumab in Combination With Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. NCT03528408 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528408">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03528408</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
364	ICTRP WHO. Prostaglandin Inhibition and PD-1/CTLA4 Blockade in Melanoma. NCT03396952 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396952">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396952</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
365	ICTRP WHO. Phase Ib/II Clinical Trial of Glematumumab Vedotin and Nivolumab in Advanced Solid Tumors. NCT03326258 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326258">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03326258</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
366	ICTRP WHO. A Phase 1b/2 Study of Hypofractionated Radiation and Combination Immunotherapy for Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma. NCT03297463 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297463">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03297463</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
367	ICTRP WHO. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study. NCT03293784 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293784">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03293784</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
368	ICTRP WHO. A Phase II, Open Label, Single Arm Study of Ipilimumab and Nivolumab With Salvage Radiotherapy in Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT03340129 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340129">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03340129</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
369	ICTRP WHO. Uptake and Biodistribution of 89Zirconium-labeled Ipilimumab in Ipilimumab Treated Patients With Metastatic Melanoma. NCT03313323 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313323">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313323</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
370	ICTRP WHO. Single Arm Phase II Study of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma (SALVO Study). HCRN: MEL16-252. NCT03241186 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241186">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241186</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
371	ICTRP WHO. Economic Burden of Adverse Events Associated With Follow-Up Frequency Among Patients With Metastatic Melanoma. NCT03165409 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03165409">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03165409</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
372	ICTRP WHO. A Phase II Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122522">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03122522</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
373	ICTRP WHO. Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. JPRN-UMIN000026925 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
374	ICTRP WHO. Phase 2 Trial of SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126461">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03126461</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
375	ICTRP WHO. A Phase 1 Immunotherapy Study of Evofosfamide in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Solid Malignancies. NCT03098160 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098160">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03098160</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
376	ICTRP WHO. Phase Ib Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT03068624 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068624">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03068624</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
377	ICTRP WHO. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma - BRAIN-IP. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004614-10-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004614-10-DE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
378	ICTRP WHO. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Ipilimumab in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. NCT02983045 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02983045</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
379	ICTRP WHO. 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. NCT02978443 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978443">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978443</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
380	ICTRP WHO. A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970981">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02970981</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
381	ICTRP WHO. 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. 2016-001359-36 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001359-36-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001359-36-FR</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
382	ICTRP WHO. A Feasibility Study of Sequential Hepatic Internal Radiation and Systemic Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver. NCT02913417 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913417">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02913417</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
383	ICTRP WHO. A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941744">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02941744</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
384	ICTRP WHO. Phase II Trial of Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases From Melanoma. NCT02939300 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939300">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939300</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
385	ICTRP WHO. Treating metastatic melanoma with Stereotactic Ablative Radiotherapy and Immune Pathway Activation: A phase I dose-escalation trial (SABR IMPACT I). ACTRN12616001064493 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001064493">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001064493</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
386	ICTRP WHO. A Global Enhanced Pharmacovigilance Pregnancy Surveillance Study of Pregnant Women Exposed to Yervoy With 5 -Year Pediatric Follow-up. NCT02854488 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02854488">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02854488</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
387	ICTRP WHO. Phase II Study of Pembrolizumab and Ipilimumab Following Initial Anti-PD1/L1 Antibody. NCT02743819 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743819">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743819</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
388	ICTRP WHO. 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. NCT02739386 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02739386">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02739386</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
389	ICTRP WHO. 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. NCT02723006 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723006">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723006</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
390	ICTRP WHO. A Phase I Trial of Ipilimumab (Immunotherapy) and MGN1703 (TLR Agonist) in Patients With Advanced Solid Malignancies. NCT02668770 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668770">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02668770</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
391	ICTRP WHO. A Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Combined With a Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients With Brain Metastases. NCT02662725 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662725">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02662725</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
392	ICTRP WHO. 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). NCT02644967 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644967">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644967</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
393	ICTRP WHO. Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626962">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02626962</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
394	ICTRP WHO. 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). NCT02553642 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553642">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02553642</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
395	ICTRP WHO. 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. NCT02621515 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621515">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621515</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
396	ICTRP WHO. Etude des modulations du système immunitaire des patients atteints de mélanome et traités par anticorps monoclonaux anti-PD1. Etude concernant les patients atteints de mélanome métastatique. 2014-003120-48 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003120-48-FR">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-003120-48-FR</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
397	ICTRP WHO. An open-label, uncontrolled, multi-centre phase II combination study to investigate efficacy and safety of ONO-4538 in advanced melanoma patients. JapicCTI-152869 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152869">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-152869</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
398	ICTRP WHO. Phase I Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Fixed Dose Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma: Dose Limiting Toxicity and Abscopal Effect. NCT02406183 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406183">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02406183</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
399	ICTRP WHO. 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). NCT02385669 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02385669">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02385669</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
400	ICTRP WHO. 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. NCT02381314 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381314">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02381314</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
401	ICTRP WHO. Enhancing malignant melanoma immunological engagement using sequential therapy with ipilimumab and electrochemotherapy - EMMIE-IP. 2014-004420-22 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004420-22-IE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004420-22-IE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
402	ICTRP WHO. 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. NCT02320058 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320058">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02320058</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
403	ICTRP WHO. A PHASE 1b STUDY OF INTRATUMORAL CAVATAK® (COXSACKIEVIRUS A21, CVA21) AND IPILIMUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA (VLA-013 MITCI). NCT02307149 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307149">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02307149</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
404	ICTRP WHO. 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. NCT02304458 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304458">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02304458</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
405	ICTRP WHO. 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. NCT02210104 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210104">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02210104</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
406	ICTRP WHO. Phase IB Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02117362 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117362">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02117362</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
407	ICTRP WHO. 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. NCT02115139 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115139">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02115139</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
408	ICTRP WHO. A Phase 2 Study Using Stereotactic Ablative Radiation Therapy and Ipilimumab in Patients With Oligometastatic Melanoma. NCT02107755 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107755">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02107755</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
409	ICTRP WHO. YERVOY Risk Minimisation Tool Evaluation Survey. NCT02224768 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224768">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02224768</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
410	ICTRP WHO. Phase 1/2 Study for the Evaluation of Vemurafenib ( Zelboraf® ) and Ipilimumab ( Yervoy® ) in Combination With DNE3 Therapy to Patients With Metastatic Melanoma. NCT02095652 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095652">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02095652</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
411	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of the Concomitant Administration of Indoximod Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
412	ICTRP WHO. Ipilimumab 12-month Intensive Pharmacovigilance Protocol. NCT02050594 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050594">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02050594</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
413	ICTRP WHO. 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. 2013-001132-22 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001132-22-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-001132-22-ES</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
414	ICTRP WHO. Phase II Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Melanoma. NCT02027935 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027935">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02027935</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
415	ICTRP WHO. 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. NCT02009384 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009384">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009384</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
416	ICTRP WHO. 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. NCT01986426 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
417	ICTRP WHO. RADVAX: A Stratified Phase II Dose Escalation Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Metastatic Melanoma. NCT01970527 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970527">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01970527</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
418	ICTRP WHO. A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Ipilimumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine. NCT01950195 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950195">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01950195</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
419	ICTRP WHO. A Phase I Study of Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Followed by Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Metastatic Melanoma. NCT01838200 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01838200">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01838200</a> .	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 11.06.2018.	
420	ICTRP WHO. Prospective trial examining safety and biological effects of combining Ipilimumab and radiotherapy in patients with metastatic melanoma. ACTRN12613000385741 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000385741">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12613000385741</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
421	ICTRP WHO. Phase II Study of Abraxane Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01827111 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827111">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01827111</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
422	ICTRP WHO. A PHASE I/II STUDY OF INTRATUMORAL INJECTION OF IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH LOCAL RADIATION IN MELANOMA, NON-HODGKIN LYMPHOMA AND COLORECTAL CARCINOMA. NCT01769222 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769222">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01769222</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
423	ICTRP WHO. Pilot Study of Sequential Hepatic Radioembolization and Systemic Ipilimumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver. NCT01730157 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730157">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01730157</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
424	ICTRP WHO. A Correlative Study of Melanoma Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) and Response to Ipilimumab. NCT01715077 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715077">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01715077</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
425	ICTRP WHO. Phase I Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma Patients With Brain Metastases. NCT01703507 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703507">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01703507</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
426	ICTRP WHO. Co-stimulation With Ipilimumab to Enhance Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01701674 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701674">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01701674</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
427	ICTRP WHO. Phase 1/2 Study of the Combination of a Mouse Monoclonal Antibody to OX40 and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01689870 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689870">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01689870</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
428	ICTRP WHO. A Single Arm Open-Label Phase II Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma. NCT01673854 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01673854">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01673854</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
429	ICTRP WHO. Phase I / II Study of the Combination of Doxycycline With Temozolomide and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01590082 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590082">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01590082</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
430	ICTRP WHO. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585194">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01585194</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
431	ICTRP WHO. RADVAX™: A STRATIFIED PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOLLOWED BY IPILIMUMAB IN METASTATIC MELANOMA. NCT01497808 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497808">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01497808</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
432	ICTRP WHO. 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. NCT01480323 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01480323">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01480323</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
433	ICTRP WHO. Evaluation of chemotherapy followed by multivalent dendritic cell vaccines and Ipilimumab for Stage IV metastatic melanoma. ACTRN12611001136998 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001136998">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001136998</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
434	ICTRP WHO. A Pilot Study of Ipilimumab in Subjects With Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy. NCT01449279 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449279">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01449279</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
435	ICTRP WHO. 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 - i i i Study. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019033-98-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019033-98-DE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
436	ICTRP WHO. IPI-Biotherapy for Patients With Metastatic Melanoma Previously Treated With Cytotoxic Drugs. NCT01409187 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409187">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409187</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
437	ICTRP WHO. IPI-Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma. NCT01409174 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409174">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01409174</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
438	ICTRP WHO. A Phase I Trial of Vemurafenib and Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutation-positive Metastatic Melanoma. NCT01400451 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400451">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01400451</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
439	ICTRP WHO. GM-CSF and Ipilimumab as Therapy in Metastatic Melanoma, a Phase II Study. NCT01363206 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363206">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01363206</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
440	ICTRP WHO. A Phase I-II Study of Treatment of Metastatic Melanoma Using Induction Therapy With Biochemotherapy and Bevacizumab Followed by Consolidation Therapy With Ipilimumab (BBI). NCT01743157 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01743157">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01743157</a> .	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Aufgerufen am: 11.06.2018.	
441	ICTRP WHO. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectos de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center, non randomized open label study of Ipilimumab (anti CTLA-4) administered as first line monotherapy in adults patients with metastatic uveal melanoma" - MelUv1. 2010-024415-14 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024415-14-ES">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-024415-14-ES</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
442	ICTRP WHO. THE IPI - Multibasket Trial in Advanced Melanoma: Prospective Clinical Phase II Multibasket Study in Melanoma Patients With Advanced Disease (DeCOG MM-PAL11). NCT01355120 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01355120">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01355120</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
443	ICTRP WHO. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1. NCT01216696 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01216696">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01216696</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
444	ICTRP WHO. 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. NCT01176474 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176474">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01176474</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
445	ICTRP WHO. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - CTLA-4 NY-ESO-1. 2009-016631-35 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016631-35-DE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-016631-35-DE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
446	ICTRP WHO. Phase II Study of Ipilimumab Plus Temozolomide in Patients With Metastatic Melanoma. NCT01119508 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119508">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01119508</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
447	ICTRP WHO. 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. NCT00972933 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972933">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00972933</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
448	ICTRP WHO. Laboratory-Treated T Cells and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma. NCT00871481 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871481">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00871481</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
449	ICTRP WHO. A Multi-Center Phase II Study to Evaluate Tumor Response to Ipilimumab (BMS-734016) Monotherapy in Subjects With Melanoma Brain Metastases. NCT00623766 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00623766">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00623766</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
450	ICTRP WHO. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol 09, incorporating Administrative Letter 01, 02, Amendments 01, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10 and 11 (version 10.0, dated 06-Dec-12) + administrative letter 03 dated 31-Jan-12. 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006083-57-BE">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-006083-57-BE</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
451	ICTRP WHO. A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. Revised Protocol 01, incorporating Amendment 02; and Pharmacogenetics Blood Sample Amendment #01, version 1.0 dated 01-Jul-05, Pharmacogenomics Archived Tissue Sample Amendment #03, version 1 dated 29-Mar-06 and Pharmacogenomic Biomarker Sample Amendment #04, version 1 dated 03-Apr-06. 2005-002051-41 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002051-41-FI">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-002051-41-FI</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
452	ICTRP WHO. 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. NCT00084656 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00084656">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00084656</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
453	ICTRP WHO. MDX-CTLA4 Combined With IL-2 for Patients With Metastatic Melanoma. NCT00058279 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058279">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00058279</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
454	ICTRP WHO. 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. NCT00039091 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00039091">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00039091</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
455	ICTRP WHO. 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 IV Melanoma. NCT00028431 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028431">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00028431</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
456	ICTRP WHO. A Phase I, Open Label, Study To Evaluate The Safety And Immune Function Effects Of CP-675,206 In Combination With MART-1 Peptide-Pulsed Dendritic Cells In Patients With Advanced Melanoma. NCT00090896 [Internet]. Adresse: <a href="http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00090896">http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00090896</a> . Aufgerufen am: 11.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
<b>EU-CTR</b>		
457	EU Clinical Trials Register. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. 2014-000185-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
458	EU Clinical Trials Register. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec and Ipilimumab Compared to Ipilimumab Alone in Subjects With Unresected, Stage IIIB-IV Melanoma. 2012-000307-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000307-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000307-32</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
459	EU Clinical Trials Register. 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. 2013-005406-54 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
460	EU Clinical Trials Register. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). 2016-001984-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
461	EU Clinical Trials Register. Clinical Study of Nivolumab Combined with Ipilimumab in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma. (Nivolumab ipilimumab at 1mg/Kg – Nivoipi01). 2016-000742-61 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
462	EU Clinical Trials Register. 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. 2005-002678-31 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
463	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
464	EU Clinical Trials Register. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to <18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. 2012-002249-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
465	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. 2016-001941-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
466	EU Clinical Trials Register. 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. 2011-004029-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004029-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004029-28</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
467	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-003291-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
468	EU Clinical Trials Register. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
469	EU Clinical Trials Register. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
470	Clinical Trials Register. 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. 2005-002126-64 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
471	EU Clinical Trials Register. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. 2005-006082-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006082-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006082-14</a> Aufgerufen am:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	04.06.2018.	
472	EU Clinical Trials Register. 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. 2005-003265-16 [Internet]. Adresse:https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003265-16 Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
473	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. 2007-003993-24 [Internet]. Adresse:https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24 Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
474	EU Clinical Trials Register. 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. 2016-001359-36 [Internet]. Adresse:https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36 Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
475	EU Clinical Trials Register. A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. 2013-004966-33 [Internet]. Adresse:https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33 Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
476	EU Clinical Trials Register. Phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of CT-011 administered intravenously to patients with metastatic melanoma. 2011-004501-24 [Internet]. Adresse:https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004501-24 Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
477	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. 2015-000417-44 [Internet]. Adresse:https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44 Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
478	EU Clinical Trials Register. 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. 2014-004842-92 [Internet]. Adresse:https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92 Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
479	EU Clinical Trials Register. A randomized, Phase III study of Fotemustine versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma with brain metastasis. 2012-004301-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
480	EU Clinical Trials Register. A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. 2017-002454-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
481	EU Clinical Trials Register. A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma. 2015-003153-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
482	EU Clinical Trials Register. 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. 2015-004222-34 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004222-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004222-34</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
483	EU Clinical Trials Register. Vaccination with autologous dendritic cells loaded with autologous tumor lysate or homogenate combined with immunomodulating radiotherapy and/or preleukapheresis IFN-alfa in patients with metastatic melanoma: a randomized "proof-of-principle" phase II study. 2012-001410-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001410-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001410-41</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
484	EU Clinical Trials Register. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Peptide Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2004-005059-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005059-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005059-32</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
485	EU Clinical Trials Register. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. 2012-003030-17 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
486	EU Clinical Trials Register. A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma. 2010-019356-50 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
487	EU Clinical Trials Register. 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). 2011-004200-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
488	EU Clinical Trials Register. MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma. 2010-022838-85 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
489	EU Clinical Trials Register. A National, Multicenter, Interventional Study in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. 2013-002408-15 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
490	EU Clinical Trials Register. A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron Emission Tomography and Tumor Characteristics. 2014-002480-15 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
491	EU Clinical Trials Register. THE IPI – MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. 2010-021946-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
492	EU Clinical Trials Register. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
493	EU Clinical Trials Register. 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. 2010-023058-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
494	EU Clinical Trials Register. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
495	EU Clinical Trials Register. Evaluation of cobimetinib + vemurafenib combination treatment in patients with brain metastasis BRAFV600 mutated cutaneous melanoma. 2014-001671-30 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
496	EU Clinical Trials Register. A Phase III Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy Versus High-Dose Interferon $\alpha$ -2b for Resected High-Risk Melanoma. 2011-004257-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004257-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004257-29</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
497	EU Clinical Trials Register. 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. 2014-002351-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
498	EU Clinical Trials Register. 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. 2012-004907-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
499	EU Clinical Trials Register. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
500	EU Clinical Trials Register. 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. 2005-002051-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
501	EU Clinical Trials Register. 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. 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
502	EU Clinical Trials Register. Uptake and biodistribution of $^{89}\text{Zr}$ labeled ipilimumab in ipilimumab treated patients with metastatic melanoma. 2012-003616-31 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003616-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003616-31</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
503	EU Clinical Trials Register. 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. 2016-002490-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
504	EU Clinical Trials Register. Phase II multicenter, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma. 2015-004429-15 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
505	EU Clinical Trials Register. 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. 2013-001132-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
506	EU Clinical Trials Register. Etude des modulations du système immunitaire des patients atteints de mélanome et traités par anticorps monoclonaux anti-PD1. Etude concernant les patients atteints de mélanome métastatique. 2014-003120-48 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
507	EU Clinical Trials Register. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. 2016-004989-25 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
508	EU Clinical Trials Register. EU Clinical Trials Register. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. 2010-024415-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
509	EU Clinical Trials Register. A Randomised Phase II Study in Metastatic Melanoma to Evaluate the Efficacy of Adoptive Cellular Therapy with Tumour Infiltrating Lymphocytes (TIL) and Assessment of High versus Low Dose Interleukin-2. 2013-001071-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001071-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001071-20</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
510	EU Clinical Trials Register. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1. 2009-016631-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
511	EU Clinical Trials Register. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
512	EU Clinical Trials Register. Enhancing malignant melanoma immunological engagement using sequential therapy with ipilimumab and electrochemotherapy. 2014-004420-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
513	EU Clinical Trials Register. 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. 2015-003199-56 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56</a> Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
<b>PharmNet.Bund</b>		
514	PharmNet.Bund. A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec and Ipilimumab Compared to Ipilimumab Alone in Subjects With Unresected, Stage IIIB-IV Melanoma. 2012-000307-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
515	PharmNet.Bund. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma. 2015-001274-17 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
516	PharmNet.Bund. Phase IIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. 2015-004920-67 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
517	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma Pharmacogenetics Blood Sample Protocol Amendment 01, version 1.0, dated 19-Mar-2013; Protocol Amendment Number 03 - Germany Specific, version 1.0, dated 16-Apr-2013 Protocol Amendment Number 09 - Germany Specific, version 1.0, dated 15-Jul-2015. 2012-005371-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
518	PharmNet.Bund. A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment versus Chemotherapy for Subjects with Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control with Ipilimumab Therapy Protocol Amendment 01- Pharmacogenetics Blood Sample Amendment, site specific (version 1.0, dated 27-Aug-2012) Revised Protocol 01 incorporating protocol amendment 04. 012-003291-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
519	PharmNet.Bund. A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Revised Protocol 03 incorporating Protocol Amendment 11 + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment- Site Specific (version 1.0 dated 10-Nov-11) + Biomarker Sub-Study Protocol amendment 06 version 1.0, dated 29-May-2012- Site-specific. 2011-004029-28 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
520	PharmNet.Bund. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. Revised Protocol 07, incorporating Administrative Letters 05 & 06 and Amendment 10. 2005-006082-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
521	PharmNet.Bund. A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma Revised Protocol 2, incorporating Amendments 2 and 7 - version 5.0, dated 28-Sep-07+ Protocol Amendment 01-Pharmacogenetics Blood Sample;+ Protocol Amendment 03-Pharmacogenomics Tissue Sample;+ Protocol Amendment 04-Pharmacogenomic Biomarker Sample.+ Amendment 5 Country Specific - Germany - version 1.0, dated 04-Apr-06+ Amendment 6 Country Specific - Germany - version 1.0, dated 11-Aug-06. 2005-003265-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
522	PharmNet.Bund. A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Peptide Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2004-005059-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
523	PharmNet.Bund. A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma. 2015-003153-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
524	PharmNet.Bund. A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. 2012-004907-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
525	PharmNet.Bund. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. 2016-004614-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
526	PharmNet.Bund. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease Randomisierte, doppelt-verblindete Placebo-kontrollierte Immuntherapie mit Nivolumab oder Nivolumab plus Ipilimumab oder Placebo-Kontrolle zur Behandlung von Patienten mit Melanom im Stadium IV ohne Krankheitsanzeichen (No Evidence of Disease) nach kompletter chirurgischer Entfernung oder Strahlentherapie. 2014-001167-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
527	PharmNet.Bund. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. 2016-003729-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
528	PharmNet.Bund. A Randomized, Controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. 2015-000417-44 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
529	PharmNet.Bund. Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12<18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma Revised Protocol 01 incorporating Amendment 04+ Protocol Amendment 03 Germany-specific dated 02-Jul-2013 revised EMA PIP P/0093/2014 (dated 07Apr2014 ). 2012-002249-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
530	PharmNet.Bund. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 Ipilimumab bei Patienten mit fortgeschrittenem Malignem Melanom und vorbestehender spontaner Immunantwort gegen NY-ESO-1, eine Phase II Studie. 2009-016631-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
531	PharmNet.Bund. A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma. 2010-019033-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
532	PharmNet.Bund. THE IPI - MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA:PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. 2010-021946-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt
533	PharmNet.Bund. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol 09, incorporating Administrative Letter 01, 02, Amendments 01, 04, 05, 06, 07, 08, 09, 10 and 11 (version 10.0, dated 06-Dec-12)+ administrative letter 03 dated 31-Jan-12+ Protocol Amendment 02 - Country Specific to Germany. Version 1.0, Date 14-Apr-2006. + Protocol Amendment 03 - Country Specific to Germany. Version 1.0, Date 08-Sep-2006. 2005-006083-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html">https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html</a> . Aufgerufen am: 04.06.2018.	A5, Studientypen nicht erfüllt

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-85 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 4-85 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-85 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-238

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2b</b>	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Primäres Ziel war der Vergleich des rezidivfreien Überlebens (<i>Recurrence-free Survival</i>, RFS) bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/C oder IV unter einer Nivolumab-Monotherapie vs. einer Ipilimumab-Monotherapie.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u> Die sekundären Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des Gesamtüberlebens (<i>Overall Survival</i>, OS) bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/C oder IV unter einer Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie. Anmerkung: Da die Daten zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nur vorläufig waren, werden diese im Bericht der Interimsanalyse nicht dargestellt.</li> <li>• Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/C oder IV unter einer Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie.</li> <li>• Beurteilung von <i>Programmed death-ligand 1</i> (PD-L1) als prädiktiver Biomarker für RFS.</li> <li>• Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) anhand des <i>European Organisation for Research and Treatment of Cancer</i> (EORTC) <i>Quality of Life Questionnaire – 30-Item core</i> (QLQ-C30).</li> </ul> <p><u>Explorative Studienziele:</u> Die explorativen Ziele der Studie waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung des Fernmetastasen-freien Überlebens (<i>Distant Metastases-Free Survival</i>, DMFS) bei Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C zu Studienbeginn.</li> <li>• Bewertung des Zusammenhangs zwischen <i>v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B</i> (BRAF)-Mutationsstatus und klinischer Wirksamkeit (RFS, DMFS und OS sind nicht im Bericht der Interimsanalyse dargestellt).</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Untersuchung potenzieller Biomarker, die mit der klinischen Wirksamkeit in Zusammenhang stehen (RFS, DMFS und OS [nicht im Bericht der Interimsanalyse enthalten]), und/oder der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UE) unter Nivolumab-Monotherapie. Dies erfolgte mittels Analyse von Biomarkern aus der Mikroumgebung und Peripherie des Tumors (z. B. Blut, Serum, Plasma, Tumorgewebe und periphere mononukleare Blutzellen [<i>Peripheral Blood Mononuclear Cells</i>, PBMC]) im Vergleich zu klinischen Ergebnissen.</li> <li>• Untersuchung der Auswirkung der natürlichen genetischen Variation (<i>Single Nucleotide Polymorphisms</i> [SNP]) ausgewählter Gene, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, <i>Programmed Death Receptor-1</i> (PD-1), PD-L1, <i>Programmed Cell Death Ligand 2</i> (PD-L2) und <i>Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen-4</i> (CTLA4) auf klinische Endpunkte und/oder die Inzidenz von UE.</li> <li>• Charakterisierung der Pharmakokinetik und Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung (wenn angemessen) hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit.</li> <li>• Charakterisierung des immunogenen Potenzials von Nivolumab und Ipilimumab.</li> <li>• Untersuchung von Veränderungen hinsichtlich des Gesundheitszustandes in den einzelnen Behandlungsarmen sowie Beeinträchtigung der Fähigkeit, zu Arbeiten und normalen Aktivitäten nachzugehen, anhand des <i>EuroQol European Quality of Life- 5 Dimensions</i> (EQ-5D) bzw. des <i>Work Productivity and Activity Impairment: General Health</i> (WPAI:GH) Fragebogens.</li> </ul> <p><u>Hypothese:</u> Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab verlängert bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/C oder IV mit hohem Rezidivrisiko das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu einer Behandlung mit einer adjuvanten Ipilimumab-Monotherapie.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III.</p> <p>Randomisierung in 2 Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv [<math>\geq 5\%</math>] vs. negativ [<math>&lt; 5\%</math>]/nicht quantifizierbar) und AJCC-Stadieneinteilung/Metastasierungsstadium zu Studienbeginn (Stadium IIIB/C vs. Stadium IV M1a-M1b vs. Stadium IV M1c):</p> <p>Ipilimumab + Nivolumab-Placebo (Arm A) oder Nivolumab + Ipilimumab-Placebo (Arm B)</p> <p>Die Studie bestand aus 3 Phasen: <i>Screeningphase</i>, <i>Behandlungsphase</i> und <i>Follow-up-Phase</i>.</p> <p>Die Krankheit wurde zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen (<math>\pm 7</math> Tage) im 1. Jahr bewertet. Im 2. Jahr erfolgte</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>die Bewertung alle 12 Wochen (<math>\pm</math> 14 Tage) und anschließend alle 6 Monate bis maximal 5 Jahre, oder bis zum Auftreten eines lokalen, regionalen oder entfernten Rezidivs (abhängig davon, welches Ereignis als erstes stattfand) bei Patienten im Stadium IV und bis zum Auftreten eines entfernten Rezidivs bei Patienten im Stadium III. Die Patienten wurden bis zum Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Gemäß Protokoll wurden die Patienten zur Erfassung des Gesamtüberlebens alle 3 Monate bis maximal 5 Jahre nach der ersten Dosis der Studienmedikation oder bis zum Tod, <i>Lost-to-Follow-up</i> oder Rückzug der Einwilligungserklärung nachbeobachtet.</p>
3b	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Insgesamt gab es 18 Änderungen des ursprünglichen Studienprotokolls vom 11.11.2014 (6 globale und 12 standortspezifische Änderungen). Davon erfolgten 11 Änderungen (ab Amendment 8) nach Studienbeginn (16.03.2015).</p> <p><b>Amendment 8 (18.03.2015, Standorte: Nr. 10, 14, 16, 26, 95, 123, 126, 157)</b>  Gemäß Anforderung des <i>Western Institutional Review Boards</i> (IRB) musste die Studienmedikation im Falle einer Schwangerschaft dauerhaft abgesetzt werden.</p> <p><b>Amendment 9 (02.04.2015, alle Standorte)</b>  Mit Amendment 9 wurden die Ein- und Ausschlusskriterien spezifiziert, einschließlich der länderspezifischen (lokalen) Richtlinien zur Eignung jugendlicher Patienten. Eine neue Bestimmung, die eine zusätzliche Probenentnahme (Serum, und Biopsie des betroffenen Organs) für die Biomarkeranalyse ermöglichte, wurde ergänzt. Typographische Fehler wurden korrigiert und Referenzen aktualisiert.</p> <p><b>Amendment 10 (02.04.2015, Norwegen)</b>  Gemäß den Anforderungen der <i>Norwegian Medicines Agency</i> (NOMA) und entsprechend der Leitlinie der <i>European Clinical Trial Facilitation Group</i> (CTFG) vom 15.09.2014 wurden „spermizidhaltige Kondome für Männer“ aus der Liste der „hocheffektiven Verhütungsmethoden“ entfernt und stattdessen auf die Liste der „weniger effektiven Verhütungsmethoden“ gesetzt.</p> <p><b>Amendment 11 (22.04.2015, Standort Nr. 21)</b>  Gemäß Anforderung des IRB wurde für diesen Standort ergänzt, dass die Studienmedikation im Falle einer Schwangerschaft dauerhaft abgesetzt werden soll.</p> <p><b>Amendment 12 (17.06.2015, Standort Nr. 17)</b>  Gemäß Anforderung des <i>Washington University Institution Review Board</i> wurde die Vorgabe einer optionalen Biopsie nach</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einem im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendem UE des Grades 3 und/oder Laborauffälligkeiten aus dem Protokoll gestrichen.</p> <p><b>Amendment 13 (23.07.2015, Standort Nr. 189)</b> Gemäß Anforderung des westlichen IRB wurde für diesen Standort ergänzt, dass die Studienmedikation im Falle einer Schwangerschaft dauerhaft abgesetzt werden soll.</p> <p><b>Amendment 14 (23.07.2015, Rumänien)</b> Nach Anforderung der Gesundheitsbehörde wurde die Beschreibung des Ablaufes zum Erlangen des Einverständnisses minderjähriger Patienten ergänzt.</p> <p><b>Amendment 15 (06.08.2015, alle Standorte)</b> Mit Amendment 15 wurde die Definitionen der immunvermittelten Unerwünschten Ereignisse (imUE) und Algorithmen zum Management von UE aufgenommen. Weiterhin wurde die Nachbeobachtung von Labortoxizitäten rund von imUEs spezifiziert, Abbruchkriterien wurden überarbeitet, die Definition für RFS sowie Vorschriften zur Zensur der Primäranalyse wurden ergänzt. Die Nachbeobachtung zum Gesamtüberleben wurde weiter spezifiziert.</p> <p><b>Amendment 16 (24.02.2016, alle Standorte)</b> Mit Amendment 16 wurde ein größeres Zeitfenster für die Behandlungsvisiten und somit mehr Flexibilität ermöglicht. Außerdem wurden die verbotenen und/oder eingeschränkten Behandlungen sowie der Zeitpunkt der 1. Nachbeobachtungsvisite nach einem Behandlungsabbruch erläutert. Die Verhütungsmethoden wurden gemäß der aktuellsten <i>Standard Operating Procedures</i> (SOP) von Bristol-Myers Squibb (B-MS) aktualisiert.</p> <p><b>Amendment 17 (04.08.2016; alle Standorte)</b> Mit Amendment 17 wurde ein Labortest (Adrenokortikotropes Hormon, ACTH) gemäß der aktualisierten Ipilimumab-Informationsbroschüre (V19) eingeführt. Außerdem wurden weitere Informationen zu den Anforderungen der Patientenüberwachung nach Beginn einer neuen systemischen Therapie ergänzt. Es erfolgte zudem eine Aktualisierung des Behandlungsalgorithmus gemäß der aktualisierten Nivolumab-Informationsbroschüre (V15) sowie Aktualisierungen hinsichtlich akzeptabler Verhütungsmethoden gemäß der aktuellsten SOP von B-MS und der Informationbroschüre (V15) sowie weitere allgemeine Erläuterungen.</p> <p><b>Amendment 18 (26.01.2017; alle Standorte)</b> Mit Amendment 18 wurde eine Interimsanalyse sowie der Wirkmechanismus von Ipilimumab, der Name und die</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Kontaktinformationen des neuen <i>Medical Monitors</i> ergänzt. Es wurde zudem bestätigt, dass die Entwicklung von Antikörpern gegen Ipilimumab ( <i>Anti-Drug Antibody</i> , ADA) auch für Patienten unter Ipilimumab-Behandlung untersucht werden wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Sämtliche der folgenden Kriterien mussten für den Einschluss in die Studie erfüllt sein:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Unterzeichnete Einwilligungserklärung: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Die Patienten mussten die von der IRB/<i>Independent Ethics Committee</i> (IEC) genehmigte schriftliche Einwilligungserklärung gemäß regulatorischer und institutioneller Leitlinien mit Datumsangabe unterschreiben. Die Unterschrift musste vor Beginn jeglicher Studienabläufe aus dem Protokoll erfolgen, die nicht Teil der normalen Patientenbehandlung waren.</li> <li>b) Fähigkeit und Bereitschaft der Patienten, sich an die geplanten Visiten, dem Behandlungszeitplan, die Laboruntersuchungen, Tumorbiopsien und weiteren Studienvorgaben zu halten.</li> </ol> </li> <li>2) Zielpopulation: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Histologisch bestätigtes vollständig reseziertes Melanom Stadium IIIB/C oder Stadium IV gemäß <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC)-Staging-System (7<sup>th</sup> Edition). Patienten mussten nach einem chirurgischen Eingriff frei von der Erkrankung sein; reseziertes Tumorgewebe musste negative Resektionsränder aufweisen.</li> <li>b) Sämtliche Melanome, mit Ausnahme von okularen/uvealen Melanomen, waren unabhängig vom Ursprungsort zulässig. Schleimhautmelanome waren auch zulässig.</li> <li>c) Vollständige Resektion der Erkrankung im Stadium III, dokumentiert im chirurgischen oder pathologischen Bericht. Vollständige Resektion der Erkrankung im Stadium IV mit Resektion des Tumorgewebes mit negativen Resektionsrändern, dokumentiert im pathologischen Bericht.</li> <li>d) Die vollständige Resektion muss innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden haben.</li> <li>e) Patienten ohne bisherige Anti-Krebstherapie zur Behandlung des Melanoms (beispielsweise, aber nicht ausschließlich, systemische oder lokale Therapie, Strahlentherapie, Radiopharmazeutika). Ausnahme: Operation des Melanoms und/oder post-operative Strahlentherapie des Gehirns bei Metastasen im zentralen Nervensystem (ZNS) und/oder vorherige Behandlung mit adjuvantem Interferon unter bestimmten Bedingungen.</li> </ol> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>f) Das Freisein der Erkrankung des Patienten musste dokumentiert und durch eine vollständige körperliche Untersuchung und bildgebende Untersuchungen innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung bestätigt worden sein. Bildgebende Untersuchungen mussten Computer-Tomographie- (CT) Aufnahmen des Hals-, Brust-, Bauch-, Becken-Bereiches beinhalten als auch alle weiteren Bereiche innerhalb derer eine Resektion im Setting der Erkrankung im Stadium IIIB/C oder IV stattgefunden hatte und Magnetresonanz- (MRT) oder CT-Aufnahmen des Gehirns (CT war anwendbar, wenn MRT kontraindiziert war oder bisher keine Resektion von Hirn-Läsionen stattgefunden).</p> <p>g) Vorliegen aller erforderlichen Röntgenbilder zu Studienbeginn vor dem Zeitpunkt der Randomisierung.</p> <p>h) Der <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) <i>Performance Status Score</i> sollte bei 0 oder 1 liegen.</p> <p>i) Vorliegen einer resezierten Tumorgewebeprobe für Biomarker-Analysen; Klassifizierung in PD-L1 (positiv, negativ/oder nicht bestimmbar) gemäß Zentrallabor. Bei einer unzureichenden Menge an Tumorgewebe musste zusätzliches archiviertes Gewebe (Block und/oder Schnitte) angefordert werden.</p> <p>j) Bereits behandelte ZNS-Metastasen mussten anhand von MRT-Aufnahmen mindestens 4 Wochen ab dem Zeitpunkt der Behandlung rezidivfrei gewesen sein. Keine Behandlung mit immunsupprimierenden Dosen systemischer Steroide (<math>\geq 10</math> mg/Tag Prednison oder ein vergleichbarer Wirkstoff) für mindestens 14 Tage vor Behandlungsbeginn. Der post-operative neurologische Zustand des Patienten musste wiederhergestellt worden sein. Der 4-wöchige Zeitraum, in dem der Patient stabil sein musste, wurde ab dem Zeitpunkt der Beendigung des neurologischen Eingriffs gemessen, z. B. der Operation und/oder Bestrahlung.</p> <p>k) Neben einer neurochirurgischen Behandlung der ZNS-Metastasen war auch die adjuvante Bestrahlung nach der Resektion der ZNS-Metastasen zulässig. Eine Behandlung mit immunsupprimierender Dosen systemischer Steroide (<math>\geq 10</math> mg/Tag Prednison oder ein vergleichbarer Wirkstoff) musste mindestens 14 Tage vor Behandlungsbeginn abgebrochen worden sein.</p> <p>l) Chirurgische Eingriffe unter Vollnarkose mussten mindestens 4 Wochen vor Behandlungsbeginn her gewesen sein. Chirurgische Eingriffe unter örtlicher Betäubung oder Epiduralanästhesie mussten mindestens 72 Stunden her gewesen sein, bevor mit der Behandlung begonnen werden konnte.</p> <p>m) Alle Ausgangs-Laborparameter sollten innerhalb von 14 Tagen nach der Randomisierung erhoben worden sein. Screening-Laborwerte mussten folgende Kriterien</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erfüllen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Leukozyten <math>\geq 2.000/\mu\text{l}</math></li> <li>ii. Neutrophile <math>\geq 1.500/\mu\text{l}</math></li> <li>iii. Thrombozyten <math>\geq 100 \times 10^3/\mu\text{l}</math></li> <li>iv. Hämoglobin <math>\geq 9,0 \text{ g/dl}</math></li> <li>v. Serumkreatinin <math>\leq 1,5\text{x}</math> der normalen Obergrenze (<i>Upper Limit of Normal</i>, ULN) oder <i>Kreatinin-Clearance</i> <math>&gt; 40\text{ml/min}</math> (mittels <i>Cockcroft/Gault</i>-Formel)</li> <li>vi. Aspartataminotransferase (AST) <math>\leq 3\text{x}</math> ULN</li> <li>vii. Alaninaminotransferase (ALT) <math>\leq 3\text{x}</math> ULN</li> <li>viii. Gesamtbilirubin <math>\leq 1,5\text{x}</math> ULN (mit Ausnahme von Patienten mit <i>Gilbert</i>-Syndrom, diese mussten Gesamtbilirubin <math>&lt; 3,0\text{mg/dl}</math> aufweisen)</li> </ul> <p>n) Wiederaufnahme von Patienten: In dieser Studie war es möglich, einen Patienten, der aufgrund eines Screening-Fehlers ausgeschlossen worden war (d. h. der Patient wurde nicht randomisiert/erhielt keine Behandlung), wieder in die Studie aufzunehmen. Eine erneute Einwilligungserklärung war in diesem Fall erforderlich.</p> <p>3) Alter und Fruchtbarkeit:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Männer und Frauen <math>\geq 15</math> Jahre (Männer und Frauen <math>\geq 18</math> Jahre, wenn der Einschluss von Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre durch regionale Bestimmungen und/oder institutionelle Richtlinien nicht zulässig war).</li> <li>b) Frauen im gebärfähigen Alter mussten innerhalb von 24 Stunden vor Studienbeginn einen negativen Schwangerschaftstest mittels Serum- oder Urinanalyse (Mindestsensitivität 25 IU/l oder vergleichbare Einheit von HCG) aufweisen.</li> <li>c) Frauen durften nicht stillen.</li> <li>d) Frauen im gebärfähigen Alter mussten einwilligen, sich an die vorgeschriebenen Verhütungsmethoden zu halten. Dies galt für den Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation, plus 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, plus 30 Tage (Zyklusdauer). Die Halbwertszeiten von Nivolumab und Ipilimumab liegen bei bis zu 25 bzw. 18 Tagen. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns sollten Frauen im gebärfähigen Alter daher insgesamt 5 Monate nach Abschluss der Behandlung eine angemessene Verhütungsmethode anwenden.</li> <li>e) Männer, die mit einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv waren, mussten einwilligen, sich an die vorgeschriebenen Verhütungsmethoden zu halten. Dies galt für den Behandlungszeitraum mit der Studienmedikation, plus 5 Halbwertszeiten der Studienmedikation, plus 90 Tage (Regenerationsdauer von Spermien). Die Halbwertszeiten von Nivolumab und Ipilimumab liegen bei bis zu 25 bzw. 18 Tagen. Aufgrund des verblindeten Studiendesigns sollten Männer daher insgesamt 7 Monate nach Abschluss der Behandlung eine angemessene Verhütungsmethode</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>anwenden.</p> <p>f) Von den vorgeschriebenen Verhütungsmaßnahmen ausgeschlossen waren Männer mit Azoospermie und Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht heterosexuell aktiv waren. Ein Schwangerschaftstest war dennoch erforderlich</p> <p><b>Ausschlusskriterien:</b> Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <p>1) Ausnahmen bezüglich der Zielerkrankung:</p> <p>a) Patienten mit karzinomatöser Meningitis.</p> <p>b) Vorbelastung durch okulares oder uveales Melanom.</p> <p>2) Anamnese und Begleiterkrankungen:</p> <p>a) Ausgeschlossen wurden Patienten mit früherer maligner Krebserkrankung, es sei denn eine komplette Remission war mindestens 3 Jahre vor Studieneinschluss erreicht worden und es war voraussichtlich keine weitere Behandlung während der Studienteilnahme notwendig (Ausnahmen waren einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf: Nicht-Melanom-Hautkrebs; <i>in situ</i> Blasenkrebs, <i>in situ</i> Magenkrebs, <i>in situ</i> Darmkrebs, <i>in situ</i> Gebärmutterhalskrebs/Dysplasie oder Mammakarzinom <i>in situ</i>).</p> <p>b) Jede aktive oder jüngste Anamnese einer bekannten oder vermuteten Autoimmunerkrankung. Patienten mit Typ 1-<i>Diabetes mellitus</i> oder Resthypothyreose aufgrund von autoimmuner <i>Thyreoiditis</i>, die nur einen Hormonersatz erfordern, können teilnehmen. Patienten mit Hauterkrankungen (z. B. <i>Vitiligo</i>, <i>Psoriasis</i> oder <i>Alopezie</i>), bei denen keine systemische Behandlung erforderlich war, konnten teilnehmen. Für jegliche Fälle von Unsicherheit, wird empfohlen, dass ein Medizinischer Prüfer von B-MS zu Rate gezogen wird vor Unterzeichnung der Einverständniserklärung.</p> <p>c) Patienten, bei denen innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (<math>\geq 10</math> mg/Tag Prednison oder vergleichbarer Wirkstoff) oder anderen immunsuppressiven Medikamenten erforderlich war. Die inhalative oder topische Anwendung von Steroiden war erlaubt, sofern keine aktive Autoimmunerkrankung bestand.</p> <p>d) Vorangegangene Therapie des Melanoms mit Ausnahme des chirurgischen Eingriffs zur Entfernung von Melanom-Läsionen und/oder mit Ausnahme von adjuvanter Strahlentherapie (<i>Radiation Therapy</i>, RT) nach einem neurochirurgischen Eingriff zur Resektion von Läsionen des ZNS und adjuvanter Interferontherapie. Eine vorangegangene Therapie mit Interferonen war zulässig, wenn sie <math>\geq 6</math> Monate vor der Randomisierung abgeschlossen worden war.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Insbesondere Patienten mit vorheriger Therapie mit Anti-PD-1-, Anti-PD-L1-, Anti-PD-L2-, Anti-CD137- oder Anti-CTLA-4-Antikörper (einschließlich Ipilimumab oder anderer Antikörper oder Substanzen, die speziell auf den Co-Stimulus der T-Zell-Aktivierung gerichtet sind oder den Checkpoint Signalweg beeinflussen) waren nicht zulässig.</p> <p>e) Behandlung des resezierten Melanoms (z. B. Chemotherapie, zielgerichtete Wirkstoffe, Biotherapie oder Extremitätenperfusion) nach vollständiger Resektion außer eine adjuvante Strahlentherapie nach einer neurochirurgischen Resektion. Patienten mit einem Gesundheitszustand, bei dem entweder eine Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (<math>\geq 10</math> mg täglich Prednison oder Äquivalent) oder anderer immunsuppressive Medikamente innerhalb von 14 Tagen vor der Gabe der Studienmedikation erforderlich ist. Inhalative oder topische Steroide sind erlaubt, sofern keine aktive Autoimmunerkrankung vorliegt.</p> <p>f) Jegliche schwere oder unbehandelte medizinische Erkrankung oder aktive Infektion, die gemäß Einschätzung des Prüfarztes zu einem erhöhten Risiko hinsichtlich der Studienteilnahme oder der Einnahme der Studienmedikation führen würde, oder die eine Behandlung gemäß Studienprotokoll nicht ermöglichen würde.</p> <p>3) Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und Laborwerte:</p> <p>a) Positives Testergebnis auf Hepatitis B-Virus oder Hepatitis C-Virus, welches auf eine akute oder chronische Infektion hinweist.</p> <p>b) Positives Testergebnis auf das humane Immundefizienzvirus (HIV) in der Krankengeschichte oder bekannte Erkrankung an <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (AIDS).</p> <p>4) Allergien und unerwünschte Arzneimittelwirkung</p> <p>a) Allergie der Stufe <math>\geq 3</math> gegen humane monoklonale Antikörper in der Krankengeschichte.</p> <p>5) Weitere Ausschlusskriterien</p> <p>a) Gefangene oder Personen, die unfreiwillig inhaftiert waren.</p> <p>b) Personen, die zur Behandlung einer psychischen oder physischen (z. B. ansteckende Krankheit) Erkrankung zwangseingewiesen waren.</p> <p>c) Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>d) Psychologische, familiäre, soziologische oder geographische Umstände, die potenziell die <i>Compliance</i> zum Studienprotokoll und zu den geplanten <i>Follow-up</i>-Visiten erschweren könnten; diese Umstände sollten mit dem Patienten vor Einschluss in die Studie besprochen werden.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der	Multizentrische, internationale Studie durchgeführt in 130 Studienzentren in 25 Ländern (Argentinien, Australien,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Studiendurchführung	Belgien, Finnland, Frankreich, Griechenland, Irland, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik, Ungarn, USA und Vereinigtes Königreich).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><b><u>Ipilimumab (Arm A):</u></b> Ipilimumab 10 mg/kg Körpergewicht (KG) i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase) ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase) sowie Nivolumab-Placebo alle 2 Wochen.</p> <p><b><u>Nivolumab (Arm B):</u></b> Nivolumab 3 mg/kg KG i.v. alle 2 Wochen+Ipilimumab-Placebo alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase); ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase).</p> <p>Die maximale Behandlungsdauer in beiden Armen betrug 1 Jahr.</p> <p>Eine Behandlung von Patienten mit Nivolumab oder Ipilimumab wurde bis zum Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung fortgesetzt.</p> <p>Eine Dosisreduktion oder Dosisverzögerung war nicht erlaubt. Gemäß definierter Kriterien war es möglich, bei Vorliegen von UE, Laborauffälligkeiten oder Auftreten einer Erkrankung nach Einschätzung des Prüfarztes einzelne Dosen der Studienmedikation auszulassen.</p> <p>Das Auslassen einer Dosis von &gt; 6 Wochen führte zum Behandlungsabbruch.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b><u>Rezidivfreies Überlebens (Recurrence Free Survival, RFS)</u></b> Rezidivfreies Überleben war definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal, regional oder fernmetastasiert), eines neuen primären Melanoms oder Tod (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignete.</li> </ul> <p>Für Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Erkrankung aufwiesen, wurde das Ereignis zum Datum der Randomisierung erfasst. Patienten, die ohne dokumentiertes Rezidiv verstarben, wurden als solche angesehen, die am Tag ihres Todes ein Rezidiv hatten. Bei Patienten, die kein Rezidiv aufwiesen und nicht verstarben, wurde das RFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Bei Patienten, die eine nachfolgende Krebstherapie erhielten oder bei denen ein zweiter primärer Krebs (Nicht-Melanom), ohne vorausgegangenes Rezidiv, dokumentiert wurde, wurde das RFS zum Datum der letzten Tumorbeurteilung vor oder zum Datum der</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nachfolgenden Krebstherapie oder der Diagnose des zweiten primären Krebses (Nicht-Melanom) zensiert. Bei Patienten, die keine Tumorbeurteilung nach der Randomisierung hatten und nicht verstarben, wurde das RFS zum Tag der Randomisierung zensiert.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben (Overall Survival, OS)</u> Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des Todes. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wurde das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Während der Behandlungsphase wurde das OS kontinuierlich verfolgt sowie nach Ende der Behandlungsphase alle 3 Monate persönlich oder per Telefonkontakt nachgehalten.</li> <li>• <u>Sicherheit und Verträglichkeit (UE, SUE, Todesfälle, Laborauffälligkeiten)</u> Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab und Ipilimumab, insbesondere die Häufigkeit und das Neuaufreten von UE, SUE, Todesfällen und Laborauffälligkeiten. Sämtliche UE wurden gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 20.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse und Laborwerte wurden gemäß <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI CTCAE) Grade, Version 4.0 klassifiziert. Für die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit wurden jeweils alle Ereignisse bis 30 Tage bzw. bis 100 Tage nach der letzten Behandlung erfasst.</li> <li>• <u>PD-L1 Expression als prädiktiver Biomarker für RFS</u> Dieser Endpunkt wurde anhand des Endpunktes RFS basierend auf den PD-L1 Expressionslevels gemessen.</li> <li>• <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der validierten EORTC QLQ-C30-Skalen</u> Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der mittleren Veränderung auf der EORTC-QLQ-C30 globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität-zusammengesetzten Skala und anhand der mittleren Veränderungen auf den restlichen EORTC QLQ-C30-Skalen gegenüber Studienbeginn bei allen randomisierten Patienten gemessen.</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Weitere Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit: UE, die zu einem Behandlungsabbruch oder einer Dosisanpassung führten, ausgewählte UE, imUE und andere Ereignisse von besonderem Interesse.</u> Die weitere Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit basierte auf der Inzidenz von UE, die</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zu einem Behandlungsabbruch führten, von UE, die zu einer Dosisanpassung führten, ausgewählte UE, imUE und andere Ereignisse von besonderem Interesse.</p> <p>Die Analyse der ausgewählten UE umfasste die Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten und Zeit bis zum Abklingen eines UE.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Fernmetastasenfreies Überleben (<i>Distant Metastases-Free Survival, DMFS</i>)</u> Fernmetastasen-freies Überleben wurde anhand des Zeitpunkts der Identifizierung der ersten Fernmetastase durch den Prüfarzt bestimmt und definiert als Zeitraum zwischen Randomisierung und Zeitpunkt der ersten Fernmetastase oder Tod (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet. Für Patienten, die bereits zu Studienbeginn eine Erkrankung aufwiesen, wurde das Ereignis zum Datum der Randomisierung erfasst. Bei Patienten, die ohne dokumentierte Fernmetastase verstarben, wurde angenommen, dass diese am Tag ihres Todes Fernmetastasen hatten. Bei Patienten, die keine Fernmetastasen aufwiesen und nicht verstarben, wurde das DMFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert. Bei Patienten, die keine Tumorbeurteilung nach der Randomisierung hatten und nicht verstarben, wurde das DMFS zum Tag der Randomisierung zensiert.</li> <li>• <u>Zusammenhang zwischen BRAF-Mutationsstatus und klinischer Wirksamkeit (RFS, DMFS und OS)</u> Beurteilung der Konsistenz des Behandlungseffektes in Abhängigkeit vom BRAF-Mutationsstatus (BRAF-Mutation, BRAF-Wildtyp) anhand von RFS, DMFS und OS.</li> <li>• <u>Charakterisierung des immunogenen Potenzials von Nivolumab und Ipilimumab</u> Anhand von ADA im Serum und der neutralisierenden Wirkung von ADA auf Nivolumab und Ipilimumab.</li> <li>• <u>Generische Lebensqualität gemessen mittels EuroQol EQ-5D sowie WPAI:GH</u></li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Studie CA209-238 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt RFS und den Vergleich von mit Nivolumab- vs. Ipilimumab-behandelten Patienten bezieht.</p> <p>Das RFS wurde hinsichtlich eines Behandlungseffektes mit einem 2-seitigen Typ I-Fehler von 0,05 und einer Power von rund 85 % ausgewertet. Die Anzahl der Ereignisse und Powerabschätzung wurden unter der Annahme eines verzögerten Behandlungseffektes und einer möglichen Heilung berechnet.</p> <p>Etwa 800 Patienten waren zur Randomisierung im Verhältnis</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		von 1:1 in die 2 Behandlungsarme vorgesehen; tatsächlich wurden 906 Patienten randomisiert. Für die finale RFS-Analyse wurden etwa 450 RFS-Ereignisse erwartet. Auf diese Weise wäre eine Power von mindestens 85 % zur Bestimmung eines <i>Hazard Ratios</i> (HR) von 0,75 bei einem 2-seitigen Typ I-Fehler von 0,05 % sichergestellt. Die Interimsanalyse von RFS sollte stattfinden, wenn alle Patienten mindestens 18 Monate im <i>Follow-up</i> nachbeobachtet worden waren. Etwa 350 RFS-Ereignisse waren für diese Analyse geplant. Für die Interimsanalyse wurde basierend auf der zum Zeitpunkt der Analyse aktuellen Anzahl von Ereignissen die <i>Lan-DeMets-alpha-spending</i> -Funktion mit <i>O'Brian-Fleming</i> -Grenzen eingesetzt. Zum Zeitpunkt der Analyse waren 360 RFS Ereignisse erreicht worden (ca. 80 % der benötigten Informationen; d. h. 360 RFS-Ereignisse von 450 RFS-Ereignissen der für die finale Analyse erwarteten Ereignisse). Für die Interims-RFS-Analyse ergab sich bei der Anzahl von 360 Ereignissen innerhalb des <i>Follow-up</i> von 18 Monaten eine HR von 0,78 bei einem 2-seitigen Typ I-Fehler von 0,0244. Der 2 seitige Typ I-Fehler der finalen RFS-Analyse wäre 0,043.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Interimsanalyse zum RFS war geplant, sobald alle Patienten mindestens 18 Monate im <i>Follow-up</i> nachbeobachtet worden waren. Etwa 350 RFS Ereignisse waren für diese Analyse geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über das <i>Interactive Voice Response System</i> (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in die 2 Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv [ $\geq 5\%$ ] vs. negativ [ $< 5\%$ ]/nicht quantifizierbar) und AJCC-Stadieneinteilung/Metastasierungsstadium zu Studienbeginn Studienbeginn (Stadium IIIB/C vs. Stadium IV M1a-M1b vs. Stadium IV M1c).
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 der Patienten für die Studie und Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch den Patienten erhielten die Patienten eine „ <i>subject number</i> “ durch ein IVRS. Sofern alle Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten durch das IVRS stratifiziert randomisiert.
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 „ <i>subject number</i> “ und Randomisierung mittels IVRS.
11	Verblindung	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
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?	<p>a) Patienten waren verblindet.</p> <p>b) Prüferärzte und Studienpersonal waren verblindet.</p> <p>c) Prüferärzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse verblindet.</p> <p>In jedem Studienzentrum gab es einen unverblindeten Pharmazeuten/Beauftragten und einen unverblindeten klinischen Monitor zur Beaufsichtigung der Medikamentenbereitstellung und der unverblindeten Studiendokumentation. Ein unabhängiges Datenkontrollkomitee (<i>Data Monitoring Committee</i>, DMC) hatte Zugang zu Berichten unverblindeter Studiendaten.</p> <p>Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüferarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.</p> <p>Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüferarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.</p> <p>Zudem konnten ausgewählte B-MS-Mitarbeiter vor der Datenbanksperrung entblindet werden, um die Untersuchung der Pharmakokinetik und des immunogenen Potentials der Proben zu ermöglichen. Bestimmte Bioanalytiker von B-MS konnten entblindet werden, um unnötige bioanalytische Probenuntersuchungen zu minimieren.</p> <p>Zur weiteren Minimierung der Verzerrung waren das zentrale Studienteam des Sponsors und die Studienmitarbeiter gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet.</p>
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	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die finale RFS-Analyse war nach Erreichen von 450 RFS Ereignissen- geplant.</p> <p>Die RFS-Auswertung für die Interimsanalyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten im Minimum 18 Monate lang im <i>Follow-up</i> beobachtet worden waren und etwa 350 RFS-Ereignisse eintraten. Für den Vergleich des RFS ergab sich bei der voraussichtlichen Anzahl an Ereignissen eine Power von etwa 85 %, um ein HR von 0,78 mit Typ-I-Fehler von 0,0244 (2-seitig) zu berechnen.</p> <p>Ein hierarchisches Modell wurde für den Hypothesentest der Überlegenheit von Nivolumab und Ipilimumab hinsichtlich RFS</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und OS angewendet. Bei signifikantem Ergebnis des RFS (mit einem Signifikanzniveau von 0,05 nach <i>O'Brien-Fleming</i> Grenzen) wurde der sekundäre Endpunkt OS getestet (mit einem Signifikanzniveau von 0,05 nach <i>O'Brien-Fleming</i> Grenzen).</p> <p>Bei diskreten Variablen wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten in jeder Kategorie je nach Behandlungsarm gruppiert und summiert. Für kontinuierliche Variablen wurden Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum je nach Behandlungsarm bestimmt.</p> <p><b>Wirksamkeit</b></p> <p>Die Primäranalyse des RFS wurde als 2-seitiger <i>log-rank</i>-Test stratifiziert nach PD-L1 Status, Krankheitsstadium im Vergleich des experimentellen Arms mit dem Kontrollarm durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 97,56 %-Konfidenzintervall wurden mittels <i>Cox Proportional Hazards</i>-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate stratifiziert nach den oben genannten Faktoren errechnet. Die Verteilung der RFS in beiden Behandlungsarmen wurde nach <i>Kaplan-Meier</i> geschätzt. Der Median und das 95 %-Konfidenzintervall wurden basierend auf den <i>log-log</i>-transformierten Konfidenzintervallen für die Überlebensfunktion konstruiert. Die Raten zu festen Zeitpunkten (6, 12, 18, 24, 30, 36 Monate; abhängig vom minimalen <i>Follow-up</i>) leiten sich aus der <i>Kaplan-Meier</i>-Schätzung ab und die korrespondierenden Konfidenzintervalle leiten sich aus der <i>Greenwood</i>-Formel für die Herleitung der Varianz und der <i>log-log</i>-Transformation der Überlebensfunktion ab.</p> <p>Die Analyse des OS wurde als 2-seitiger <i>log-rank</i>-Test stratifiziert nach PD-L1 Status, Krankheitsstadium im Vergleich des experimentellen Arms mit dem Kontrollarm durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem (1-adjustiertem <math>\alpha</math>) % Konfidenzintervall wurden mittels <i>Cox</i>-Modellierung mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate stratifiziert nach den oben genannten Faktoren errechnet. Die Verteilung des OS in beiden Behandlungsarmen wurde nach <i>Kaplan-Meier</i> geschätzt. Der Median und das 95 %-Konfidenzintervall wurden basierend auf den <i>log-log</i>-transformierten Konfidenzintervallen für die Überlebensfunktion konstruiert. Die Raten zu festen Zeitpunkten (6, 12, 18, 24, 30, 36 Monate; abhängig vom minimalen <i>Follow-up</i>) leiten sich aus der <i>Kaplan-Meier</i>-Schätzung ab und die korrespondierenden Konfidenzintervalle leiten sich aus der <i>Greenwood</i>-Formel für die Herleitung der Varianz und der <i>log-log</i>-Transformation der Überlebensfunktion ab.</p> <p>Die Analyse der DMFS erfolgte bei Patienten im Krankheitsstadium III und wurde als 2-seitiger <i>log-rank</i>-Test stratifiziert nach PD-L1 Status, Krankheitsstadium im Vergleich des experimentellen Arms mit dem Kontrollarm durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 95 %-Konfidenzintervall wurden mittels</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Cox-Modellierung mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate stratifiziert nach den oben genannten Faktoren errechnet. Die Verteilung des DMFS in beiden Behandlungsarmen wurde nach <i>Kaplan-Meier</i> geschätzt. Der Median und das 95 %-Konfidenzintervall wurden basierend auf den <i>log-log</i>-transformierten Konfidenzintervallen für die Überlebensfunktion konstruiert. Die Raten zu festen Zeitpunkten (6, 12, 18, 24, 30, 36 Monate; abhängig vom minimalen <i>Follow-up</i>) leiten sich aus der <i>Kaplan-Meier</i>-Schätzung ab und die korrespondierenden Konfidenzintervalle leiten sich aus der <i>Greenwood</i>-Formel für die Herleitung der Varianz und der <i>log-log</i>-Transformation der Überlebensfunktion ab.</p> <p>Die Daten aus EORTC QLQ C-30, EuroQoL EQ-5D und WPAI:GH wurden jeweils nach Zeitpunkt und für jeden Behandlungsarm in deskriptiver Statistik als Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (N, Mittelwert, Standardabweichung, Median, 1. und 3. Quartil, Minimum, Maximum) zusammengefasst. Es wurden alle randomisierten Patienten in die Analyse eingeschlossen, die einen Ausgangswert und einen Wert zum jeweiligen Zeitpunkt hatten.</p> <p>Zur Auswertung der PD-L1-Expression als potenziellen prädiktiven Biomarker wurde ein <i>Cox Proportional Hazards</i>-Modell herangezogen, um die Interaktion zwischen PD-L1-Expression (positiv vs. negativ) und den Behandlungsarmen für den RFS-Endpunkt zu testen. Zudem wurde RFS innerhalb jeder PD-L1-Expressions-Subgruppe (positiv und negativ) einschließlich HR mit entsprechendem KI analysiert. RFS-Verteilungen und Mediane wurden mittels der <i>Kaplan-Meier</i>-Methode geschätzt. Diese Analysen waren rein deskriptiv und nicht an Multiplizität adjustiert.</p> <p><b>Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <p>Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studienmedikation erhalten hatten, wurden in die Analyse zur Sicherheit eingeschlossen (<i>All Treated-Population</i>).</p> <p>Alle Daten zur Sicherheit wurden mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Ergebnisse wurden gemäß NCI CTCAE Version 4.0 nach Behandlungsarm zusammengefasst. Alle im Verlauf der Studie auftretenden UE, unter der Behandlung auftretende UE, SUE sowie unter der Behandlung auftretende SUE wurden deskriptiv nach schwerstem Grad klassifiziert, gemäß <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria</i> (NCI CTCAE), Version 4.0 nach Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>, SOC) und <i>Preferred Terms</i> (PT) kodiert sowie gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Version 20.0, dargestellt. Während der Studie erhobene Laborparameter, einschließlich hämatologischer und chemischer Werte sowie Leber- und Nierenfunktionswerte, wurden nach schwerstem Grad gemäß NCI CTCAE, Version 4.0 klassifiziert.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Hinsichtlich RFS, OS und DMFS waren Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen und multivariate Analysen (RFS, OS) geplant.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Mit Datenschnitt 12.06.2017:</u></p> <p>a) Gesamt N = 906 (100,0%) Nivolumab N = 453 (100,0%) Ipilimumab N = 453 (100,0%)</p> <p>b) Gesamt n = 905 (99,9%) Nivolumab n = 452 (99,8%) Ipilimumab n = 453 (100,0%)</p> <p>c) Gesamt n = 906 (100,0%) Nivolumab n = 453 (100,0%) Ipilimumab n = 453 (100,0%)</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Siehe dazu auch Flow-Chart unterhalb dieser Tabelle</p> <p><u>Mit Datenschnitt 12.06.2017:</u></p> <p><u>Nivolumab 3 mg/kg</u> Randomisiert N = 453 (100%) Behandelt n = 452 (99,8%) Nicht behandelt n = 1 (0,2%)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 1 (0,2%)</li> </ul> <p>Beendigung der Behandlungsphase n = 275 (60,7%) Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12.06.2017: n = 177 (39,1%)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv n = 121 (26,7%)</li> <li>• Toxizität n = 41 (9,1%)</li> <li>• UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 5 (1,1%)</li> <li>• Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 5 (1,1%)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 2 (0,4%)</li> <li>• andere Gründe n = 3 (0,7%)</li> </ul> <p>Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12.06.2017: n = 393 (86,8%) Studienabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12.06.2017: n = 59 (13,0%)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod n = 44 (9,7%)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 13 (2,9%)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i> n = 2 (0,4%)</li> </ul> <p><u>Ipilimumab 10 mg/kg</u>  Randomisiert N = 453 (100,0%)  Behandelt n = 453 (100,0%)  Nicht behandelt n = 0 (0%)</p> <p>Beendigung der Behandlungsphase n = 122 (26,9%)  Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12.06.2017: n = 331 (73,1%)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv n = 101 (22,3%)</li> <li>• Toxizität n = 208 (45,9%)</li> <li>• UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 5 (1,1%)</li> <li>• Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 9 (2,0%)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 3 (0,7%)</li> <li>• schlechte/keine Compliance n = 1 (0,2%)</li> <li>• Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 (0,2%)</li> <li>• andere Gründe n = 3 (0,7%)</li> </ul> <p>Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12.06.2017: n = 379 (83,7%)  Studienabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 12.06.2017: n = 74 (16,3%)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod: n = 45 (9,9%)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen: n = 23 (5,1%)</li> <li>• <i>Lost to Follow-up</i>: n = 3 (0,7%)</li> <li>• Andere Gründe: n = 3 (0,7%)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Start der Studie 16.03.2015,            Beginn und Ende der Studienaufnahme der Patienten:            16.03.2015 – 23.09.2015,            Der erste Patient, die erste Visite/Behandlung: 16.03.2015,            Randomisierung des letzten Patienten: 30.11.2015,            Datenbankschluss 12.06.2017.</p> <p>Datenschnitt für Interims RFS-Auswertung 12.06.2017            Minimum <i>Follow-up</i> zu Datenschnitt: ~ 18 Monate            Datenschnitt für finale RFS-Analyse voraussichtlich 11/2018            Studienende voraussichtlich 11/2019</p>
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, da die Studie noch nicht beendet ist.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		
<p>ACTH = Adrenocorticotropes Hormon; ADA = Anti-Drug Antikörper (Anti-Drug Antibody); AJCC = American Joint Committee on Cancer; ALT = Alaninaminotransferase; AST = Aspartataminotransferase; BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; CT = Computertomographie; CTFG = Clinical Trial Facilitation Group; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DMC = Data Monitoring Committee; DMSF = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant metastasis-free survival); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EuroQoL EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; HRQoL = gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life); imUE = immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (Immunemediated Adverse Events); i.v. = intravenös; IVRS = interactive voice response system; IRB/IEC = Institutional Review Board/Independent Ethics Committee; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; MRT = Magnetresonanztomographie; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse events; NOMA = Norwegian Medicines Agency; OS = Gesamtüberleben (overall survival); PBMC = Periphäre mononukleare Blutzellen (peripheral blood mononuclear cells); PD-1 = Programmed Death Receptor-1; PD-L1 = Programmed death-ligand 1; PD-L2 = Programmed death-ligand 2; RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival); RT = Strahlentherapie (Radiotherapy); SNP = Single Nucleotide Polymorphism; SOP = Standard Operating Procedures; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); ULN = Normale Obergrenze (upper limit of normal); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs. = versus; WPAI:GH = Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health; ZNS = Zentrales Nervensystem</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

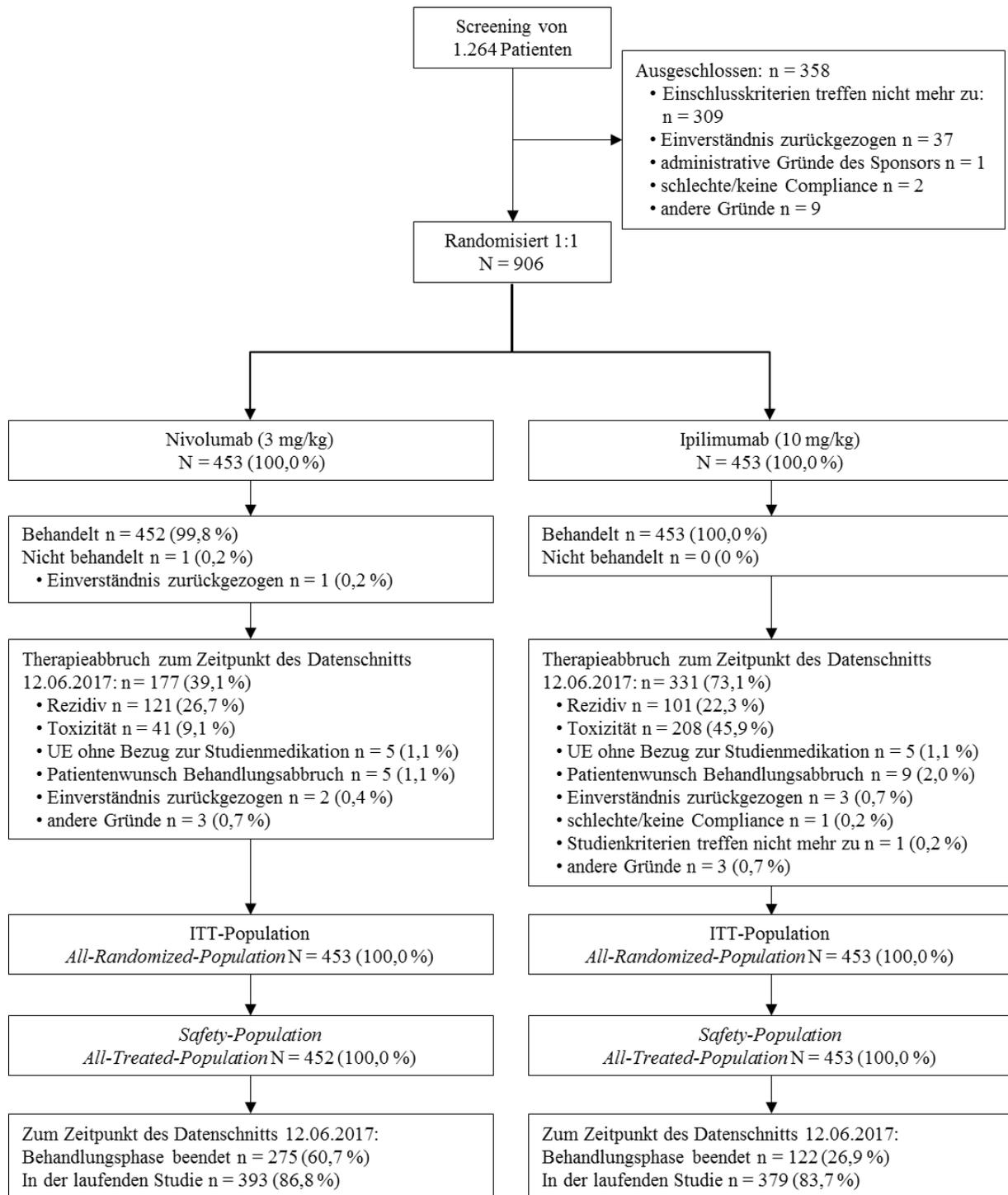


Abbildung 11 (Anhang): Flow-Chart für Studie CA209-238

Tabelle 4-86 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA184-029

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><u>Primäres Studienziel:</u> Primäres Ziel war der Vergleich des rezidivfreien Überlebens (<i>Recurrence-free Survival</i>, RFS) bei Patienten mit vollständig reseziertem Hochrisiko-Melanom im Stadium IIIa (Metastasen &gt; 1 mm Tumordicke), Stadium IIIB und c (ohne <i>In-transit</i>-Metastasen unter einer Ipilimumab-Monotherapie vs. Placebo.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele:</u> Die sekundären Studienziele waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung, ob eine postoperative adjuvante Therapie mit Ipilimumab das Gesamtüberleben (<i>Overall Survival</i>, OS) im Vergleich zu Placebo verbessert.</li> <li>• Bewertung, ob eine post-operative adjuvante Therapie mit Ipilimumab das Fernmetastasen-freie Überleben (<i>Distant Metastases-free Survival</i>, DMFS) im Vergleich zu Placebo verbessert.</li> </ul> <p>Vergleich der Sicherheitsprofile (unerwünschte Ereignisse, UE) zwischen Patienten unter Ipilimumab-Behandlung gegenüber Patienten unter Placebo-Behandlung.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der Lebensqualität (<i>Health-Related Quality of Life</i>, HRQoL) und des qualitätsadjustierten Überlebens (<i>Quality-Adjusted Survival</i>, QAS) zwischen beiden Behandlungsarmen (Ipilimumab vs. Placebo).</li> </ul> <p><u>Hypothese:</u> Die Behandlung mit einer Ipilimumab-Monotherapie verlängert bei Patienten mit vollständig reseziertem Hochrisiko-Melanom im Stadium III das RFS, OS und DMFS im Vergleich zur Behandlung mit Placebo.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Randomisierte, doppelblinde, parallel geführte Phase III Studie. Randomisierung in 2 Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach dem Stadium der Erkrankung zu Studienbeginn gemäß AJCC-Stadieneinteilung (<i>American Joint Committee on Cancer</i>; Stadium IIIa [Metastasen &gt; 1 mm Tumordicke], Stadium IIIB, Stadium IIIC 1-3 Lymphknoten, Stadium IIIC ≥ 4 Lymphknoten) und Region (Nordamerika, Europa, und Australien): Ipilimumab (Arm A) oder Placebo (Arm B)</p> <p>Die Studie bestand aus 3 Phasen: <i>Screeningphase</i>, <i>Behandlungsphase</i> (bestehend aus einer Induktionsphase und einer Erhaltungsphase) und <i>Nachbeobachtungsphase</i> (<i>Follow-up</i>). Die Patienten wurden bis zum Erreichen der maximalen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungsdauer von 3 Jahren, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt. Die Abschlussvisite fand 4 Wochen im Fall eines Behandlungsabbruchs während der Induktionsphase oder 12 Wochen während der Erhaltungsphase oder der letzten Verabreichung der Studienmedikation statt.</p> <p>Die Krankheit wurde zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen (<math>\pm 2</math> Wochen) über 3 Jahre bewertet. Danach wurde die Krankheit alle 24 Wochen bis zu einer dokumentierten Krankheitsprogression bewertet. Das Auftreten von Toxizität wurde während der Induktionsphase alle 3 Wochen und während der Behandlungsphase alle 12 Wochen erfasst sowie bis zu 70 Tage nach Behandlungsabbruch.</p>
<b>3b</b>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Insgesamt gab es 11 relevante Änderungen (9 globale und 2 standortspezifische Änderungen) zum ursprünglichen Studienprotokoll vom 28.01.2008, die nach Studienbeginn (24.06.2008) bis zum Datenschnitt vom 31.01.2016 erfolgten.</p> <p><b>Amendment 1 (02.07.2008, Deutschland)</b></p> <p>Unter Berücksichtigung der lokalen Vorschriften in Deutschland wurde durch diese Protokolländerung das radiologische Expositionsrisiko von den in deutschen Studienzentren eingeschlossenen Patienten verringert, indem Computertomographie (CT)-Scans ausgeschlossen und Magnetresonanztomographie (MRT)-Scans als einzige Scantechnik für die Krankheitsbeurteilung zugelassen wurden.</p> <p><b>Amendment 2 (09.10.2008, alle Standorte)</b></p> <p>Auf Antrag der <i>U.S. Food and Drug Administration</i> (FDA) wurde mit diesem Amendment ein weiteres Ausschlusskriterium definiert, um Patienten mit autoimmunen Neuropathien auszuschließen.</p> <p>Weiterhin war eine Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter bis zu 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation durchzuführen.</p> <p>Für die Durchführung eines Schwangerschaftstest während des Screenings war kein Serum mehr erforderlich.</p> <p>Aufgrund der Korrektur im Behandlungsabschnitt des Protokolls wurde festgelegt, dass die Behandlung während der Induktionsphase beim Auftreten einer Krankheitsprogression abgebrochen werden sollte.</p> <p>Weiterhin wurde mit dem Amendment bestimmt, dass Autoimmunitätstests zentral- und nicht lokal durchgeführt werden sollten.</p> <p>Anforderungen zur Herstellung der Studienmedikation wurden analog zur Prüferinformation (<i>investigator's brochure</i>) angepasst.</p> <p><b>Amendment 3 (19.01.2009, alle Standorte)</b></p> <p>Nach sorgfältiger Überprüfung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE; Grad 3 Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) mit nachfolgender Grad 5 Sepsis) durch das Datenkontrollkomitee (<i>Data Monitoring Committee</i>, DMC), welches für das Ipilimumab-Programm eingeführt worden war, wurde eine Anpassung der Kriterien zum Überspringen von Ipilimumab-Dosen vorgenommen, damit diese konservativer waren.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 5 (02.10.2009, alle Standorte)</b> Mit Amendment 5 wurde das Protokoll Version 1.0 einer Studie zu Biobanking und translationaler Forschung, welche in Zusammenhang mit der Studie CA184-029 stand, ergänzt.</p> <p><b>Amendment 6 (29.04.2011, alle Standorte)</b> Basierend auf der Zulassung von Ipilimumab durch die FDA zur Behandlung des fortgeschrittenen (metastasierten) Melanoms im Spätstadium wurde, um das Label einzuhalten, mit Amendment 6 die Durchführung der Beurteilung des Thyreoidea-stimulierendes Hormons (TSH) zu Studienbeginn und vor Gabe der Studienmedikation ergänzt. Bei Anzeichen und Symptomen von Endokrinopathien wurden Anpassungen der Behandlung vorgenommen. Patienten mit Schilddrüsenfehlfunktion und einhergehenden Symptomen sollten häufiger überwacht werden und nach dem allgemeinen Behandlungsstandard behandelt werden.</p> <p><b>Amendment 7 (21.09.2011, alle Standorte)</b> Mit Amendment 7 wurde das Protokoll Version 2.0 der Studie zu Biobanking und translationaler Forschung, welche in Zusammenhang mit der Studie CA184-029 stand, ergänzt.</p> <p><b>Amendment 8 (15.05.2013, Frankreich)</b> Basierend auf der aktualisierten Prüferinformation zu Ipilimumab wurden Management-Algorithmen für Verdachtsfälle von Gastrointestinaltrakt (GI)-Toxizität, Diarrhö/Colitis, Verdachtsfälle von Hepatoxizität, Verdachtsfälle von Hauttoxizität, Verdachtsfälle von Endokrinopathie und Verdachtsfälle von Neurotoxizität im Protokoll-Anhang ergänzt. Dies war für alle in Frankreich eingeschlossenen Patienten relevant.</p> <p><b>Amendment 9 (13.05.2015, alle Standorte)</b> Der Zeitplan für die Biomarker- und Autoimmunitätsbewertungen wurde geändert, um den Zeitraum der Probenentnahme von 252 Wochen auf 156 Wochen zu verkürzen und an die im Protokoll festgelegte maximale Dauer der Behandlung, der Bewertung des Krankheitsstatus und der Bewertung von Toxizität anzupassen (Woche 156).</p> <p><b>Amendment 10 (13.05.2015, alle Standorte)</b> Mit Amendment 10 wurde das Protokoll Version 3.0 der Studie zu Biobanking und translationaler Forschung, welche in Zusammenhang mit der Studie CA184-029 stand, ergänzt.</p> <p><b>Amendment 11 (13.05.2015, alle Standorte)</b> Die Bewertung des Krankheitsstatus 5 Jahre nach der Randomisierung wurde bei rezidivfreien Patienten auf eine jährliche rein körperliche Untersuchung beschränkt (d. h. radiologische Bildgebung wurde für diese Patientengruppe nicht empfohlen); Hintergrundinformationen einschließlich klinischer Sicherheitsdaten wurden aktualisiert; administrative und geringfügige redaktionelle Änderungen wurden vorgenommen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Amendment 12 (13.05.2015, alle Standorte)</b></p> <p>Der Zeitpunkt der finalen OS-Auswertung wurde durch eine Anpassung des Statistik-Abschnittes verschoben, sodass diese zeitgleich mit der finalen DMFS-Auswertung stattfand. Darüber hinaus wurden langfristige <i>Follow-up</i>-Bewertungen ergänzt und der Zeitplan für diese Langzeitbewertungen der Verlaufskontrolle (<i>Follow-up</i>) näher erläutert. Für mehrere Auftragsforschungsunternehmen (<i>Clinical Research Organizations</i>, CRO) wurden die Aktivitäten nach der Datenbanksperre für die finalen DMFS- und OS-Analysen abgeändert. Zudem wurden administrative und kleinere redaktionelle Änderungen vorgenommen.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Sämtliche der folgenden Kriterien mussten für den Einschluss in die Studie erfüllt sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männer und Frauen <math>\geq 18</math> Jahre.</li> <li>• Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium III (AJCC R0), Metastasierung der Lymphknoten histologisch bestätigt im Stadium IIIa mit Metastasen <math>&gt; 1</math> mm Tumordicke, jedes Stadium IIIB, oder IIIC ohne <i>In-transit</i>-Metastasen.</li> <li>• Vollständige Entfernung der Lymphknoten innerhalb von 12 Wochen (84 Tage) vor der Randomisierung.</li> <li>• Adäquate Resektion der Lymphknoten im Stadium III gemäß den Kriterien für adäquate chirurgische Eingriffe bezüglich vollständiger Lymphknotenentfernung (<i>Complete Lymph Node Dissection</i>, CLND), dokumentiert im chirurgischen und pathologischen Bericht. Eine adäquate Resektion von Lymphknoten im Stadium III war definiert als ein chirurgischer und pathologischer Vorgang in voller Übereinstimmung mit den „Chirurgischen und pathologischen Aspekten für Melanome“, wie in Anhang J des Studienprotokolls beschrieben. Patienten ohne Dokumentation einer adäquaten Resektion waren nicht zulässig.</li> <li>• Krankheitsfreier Status (kein lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasierung) und kein klinischer Hinweis auf Hirnmetastasen.</li> <li>• Der Krankheitsstatus für die postoperative Beurteilung zu Studienbeginn wurde durch eine CT-Aufnahme des vollständigen Brust-, Bauch- und Becken-Bereichs und/oder MRT-Aufnahmen mit Hals-CT und/oder MRT (Kopf- und Hals-Bereich) und eine vollständige klinische Untersuchung nach Unterzeichnung der Einwilligungserklärung und vor der Randomisierung beurteilt.</li> <li>• <i>Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status</i> 0 oder 1.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mukosales oder okulares Melanom oder ein Melanom unbekanntes Ursprungs.</li> <li>• Radiotherapie im Bereich der Lymphknoten-Dissektion nach</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>chirurgischem Eingriff.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Therapie des Melanoms mit Ausnahme chirurgischer Eingriffe zur Entfernung von Läsionen des primären Melanoms; Patienten mit vorheriger Interferontherapie waren nicht zulässig.</li> <li>• Vorherige oder begleitende Therapie mit Onkologika, immunsuppressiven Substanzen, andere Prüfpräparate zur Krebstherapie oder dauerhafte Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden (die bei der Behandlung von Krebs- oder jeglichen weiteren Nicht-Krebs-Erkrankungen genutzt werden).</li> <li>• Patienten mit Autoimmunerkrankungen.</li> <li>• Patienten mit dokumentierter Vorgeschichte einer entzündlichen Darmerkrankung, einschließlich <i>Colitis ulcerosa</i> und <i>Morbus Crohn</i>.</li> <li>• Patienten mit Vorgeschichte symptomatischer Erkrankungen (z. B. rheumatoider <i>Arthritis</i>, autoimmuner <i>Thyreoiditis</i>), autoimmuner <i>Hepatitis</i>, progressiver systemischer Sklerose (<i>Sklerodermie</i>), systemischer <i>Lupus erythematoses</i> oder autoimmuner <i>Vaskulitis</i>.</li> <li>• Patienten mit motorischen Neuropathien autoimmunen Ursprungs (z. B. <i>Guillain-Barré Syndrom</i>).</li> <li>• Sekundäre maligne Erkrankungen in den letzten 5 Jahren, mit Ausnahme eines operativ kurierten <i>Carcinoma in situ</i> der Zervix und Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut.;</li> </ul>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie in 92 Studienzentren in 19 Ländern: Australien (7), Europa (Belgien [2], Dänemark [3], Deutschland [10], Finnland [2], Frankreich [8], Italien [6], Niederlande [5], Norwegen [1], Österreich [2], Polen [1], Russland [13], Schweden [1], Schweiz [1], Spanien [2], Tschechische Republik [2]), Nordamerika (Kanada [3], USA [18]) und Vereinigtes Königreich (5)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Ipilimumab (Arm A):</u> Ipilimumab 10 mg/kg Körpergewicht (KG) als 90-minütige intravenöse (i.v.) Infusion. Während der Induktionsphase wurde Ipilimumab (i.v. 10 mg/kg) an den Tagen 1, 22, 43 und 64 (<math>\pm 3</math> Tage) in Form von 4 Einzeldosen verabreicht. Während der Erhaltungsphase wurde Ipilimumab (i.v. 10 mg/kg) alle 12 Monate (<math>\pm 2</math> Wochen), ab Woche 24 bis maximal 3 Jahre nach der Randomisierung verabreicht.</p> <p><u>Placebo (Arm B):</u> Während der Induktionsphase wurde Placebo (i.v. Kochsalzlösung) an den Tagen 1, 22, 43 und 64 (<math>\pm 3</math> Tage) in Form von 4 Einzeldosen verabreicht. Während der Erhaltungsphase wurde Placebo (i.v. Kochsalzlösung) alle 12 Monate (<math>\pm 2</math> Wochen), ab Woche 24 bis maximal 3 Jahre nach der Randomisierung verabreicht.</p> <p>Die Behandlung von Patienten mit Ipilimumab/Placebo wurde bis zum Erreichen der maximalen Behandlungsdauer, Auftreten eines lokalen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Rezidivs, Fernmetastasen, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung durch den Patienten fortgesetzt.</p> <p>Während des <i>Follow-up</i> wurde weder Ipilimumab noch Placebo verabreicht, und die weitere Behandlung lag im Ermessen des Prüfarztes. Ein <i>Cross-over</i> zur Behandlung mit Ipilimumab war nicht erlaubt.</p> <p>Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt; gemäß definierter Kriterien war möglich, bei Vorliegen von UE, nach Einschätzung des Prüfarztes Dosierungen auszulassen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><b>Primärer Endpunkt:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Rezidivfreies Überleben (<i>Recurrence-free Survival, RFS</i>)</u> Rezidivfreies Überleben war definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal, regional oder fernmetastasiert) gemäß des unabhängigen Review Komitees (<i>Independent Review Committee, IRC</i>) oder Tod (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignete. Wenn ein Patient ohne dokumentiertes Rezidiv verstarb, wurde angenommen, dass dieser zum Zeitpunkt des Todes ein Rezidiv aufwies. Bei Patienten, die kein Rezidiv aufwiesen und nicht verstarben, wurde das RFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Gesamtüberleben (<i>Overall Survival, OS</i>)</u> Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des Todes. Für Patienten, die nicht verstarben, wurde das OS zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert, an dem die Patienten noch lebten.</li> <li>• <u>Fernmetastasen-freies Überleben (<i>Distant Metastases-free Survival, DMFS</i>)</u> DMFS war definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem der ersten Fernmetastase oder Tod (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignete. Bei Patienten, die keine Fernmetastasen aufwiesen und nicht verstarben, wurde das DMFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung ihres Tumorstatus zensiert.</li> <li>• <u>Sicherheit und Verträglichkeit</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Im Studienverlauf auftretende UE</u> Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der <i>Safety</i>-Population (alle behandelten Patienten) basierte auf der Inzidenz sämtlicher UE (ungeachtet der Kausalität), arzneimittelbedingter UE, UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, SUE, arzneimittelbedingter SUE, immunvermittelter unerwünschter Reaktionen (imUR) und Todesfälle. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Im Studienverlauf auftretende UE/SUE waren definiert als sämtliche Ereignisse, die ab der 1. Studienbehandlung und innerhalb von 70 Tagen nach dem Tag der letzten Behandlung stattfanden sowie sämtliche dokumentierte UE ohne</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Datumsangabe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Systemorganklassen (<i>System Organ Class</i>, SOC) und <i>Preferred Terms</i> (PT) Version 16.1 kodiert. Die Klassifizierung erfolgte gemäß <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (NCI-CTCAE).</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Studienbehandlung (Einstufung: sicher, wahrscheinlich, möglich oder unbekannt [nicht berichtet]) standen, wurden als „arzneimittelbedingt“ definiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Im Studienverlauf auftretende mit dem Immunsystem im Zusammenhang stehende UE (<i>immune-related Adverse Events</i>, irUE)</u></li> </ul> <p>Ein irUE war definiert als ein UE unbekannter Ätiologie, welches in Zusammenhang mit dem Arzneimittel stand und bei dem es sich um eine Immunreaktion handelte.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Es sollten sämtliche Bemühungen unternommen werden, um neoplastische, infektiöse, metabolische, toxische oder andere ätiologische Ursachen auszuschließen, bevor eine UE als irUE gekennzeichnet wurde. Serologische, immunologische, histologische (Biopsie) Daten wurden zur Diagnose eines irUE herangezogen. Bestand lediglich Verdacht auf ein irUE, so wurde dies im Datenerhebungsformular (Case Report Form, CRF) für UE/SUE dokumentiert.</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Im Studienverlauf auftretende immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUR)</u></li> </ul> <p>Ein imUR war definiert als ein inflammatorisches Ereignis, welches basierend auf der verfügbaren klinischen Evidenz durch den Prüfarzt als solches identifiziert wurde. Die Identifizierung von imUR basierte auf dem Ausschluss von nicht-inflammatorischen Ätiologien, wie Infektion oder Tumorprogression, der Berücksichtigung von Hinweisen auf eine Entzündung, z. B. anhand von Tumorbiopsien oder dem Ansprechen auf Steroide.</p> <p>Die Definition von imUR und die Methodik für die imUR-Analyse wurden gemeinsam vom Sponsor und der FDA im Rahmen der Erstzulassung von 3 mg/kg KG Ipilimumab als Monotherapie entwickelt.</p> <p>Die Beurteilungen von imUR-Daten durch den Prüfarzt wurden retrospektiv erfasst.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <u>Mehrfaches Vorkommen von UE</u></li> </ul> <p>Sämtliche während der Studie aufgetretenen, expositionsadjustierten UE wurden unter Berücksichtigung der Anzahl an Ereignissen pro Patient als „mehrfach vorkommende UE“ zusammengefasst. Die Daten aus dem CRF wurden gemäß Standardalgorithmen von Bristol-</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Myers Squibb weiterverarbeitet, um jede Datenreihe eines Patienten als neues Vorkommnis oder Fortsetzung eines existierenden Ereignisses zu kategorisieren. Diese Bestimmung basierte auf dem Datum des Beginns und der Auflösung. Jede Datenreihe eines Patienten stellte den maximal beobachteten Schweregrad und den letzten bekannten durch den Prüfarzt bewerteten Zusammenhang zum Prüfpräparat dar. Die Daten des Patienten wurden als Rate pro 100 Jahre Exposition dargestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <u>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30 (EORTC QLQ-C30)</i>-Skalen</u>  Die Lebensqualität (QoL) wurde mittels EORTC QLQ-C30-Skalen ermittelt. </li> </ul> <p>Das qualitätsadjustierte Überleben (<i>Quality-Adjusted Survival, QAS</i>) wurde mit der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (<i>Quality-adjusted time without symptoms and toxicity, Q-TwiST</i>)-Methodik analysiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> <u>Weitere erfasste Variablen</u>  Die weiteren erfassten Variablen zählten nicht zu den im Protokoll spezifizierten Studienzielen. Dazu gehörten Expositionsvariablen, Vitalparameter, Gewicht, Elektrokardiogramm, körperliche Untersuchung und <i>ECOG-Performance Status</i>, Tod, stationäre Aufnahme, klinische Laborparameter, Anti-<i>Ipilimumab</i>-Antikörper, neutralisierende Antikörper und Autoimmunität. </li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die Studie CA184-029 wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die auf dem primären Endpunkt RFS basierte. Ziel der Studie war, einen Unterschied des Behandlungseffekts zwischen den Behandlungsarmen aufzudecken. Die Studie war gepowert für die Analyse des primären Endpunkts RFS.</p> <p>Für den Vergleich des RFS beider Behandlungsarme wurde ein 2-seitiger <i>log-rank</i>-Test stratifiziert nach Stadium der Erkrankung gemäß AJCC (IIIA vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positiven Lymphknoten vs. IIIC mit <math>\geq 4</math> positive Lymphknoten) durchgeführt (<math>\alpha = 0,05</math>). Für die Bestimmung der Fallzahl wurde eine zeitlich konstante Verteilung der <i>Hazard Rate</i> (vor- und nach 1 Jahr) angenommen.</p> <p>Für den Placebo-Arm wurde eine <i>RFS-Hazard Rate</i> von 0,54 im 1. Jahr bzw. von 0,25 nach dem 1. Jahr angenommen. Bei einer Gesamtzahl von 950 randomisierten Patienten (475 Patienten je Behandlungsarm) wurden daher insgesamt 512 RFS-Ereignisse (lokale, regionale oder ferne Metastasen sowie Todesfälle) benötigt, um mit einer Power von 90 % eine <i>Hazard Ratio</i> (HR) von 0,75 für <i>Ipilimumab</i> vs. Placebo oder einen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anstieg des medianen RFS von etwa 1,28 auf 1,71 Jahre (medianes Verhältnis 1,33) festzustellen. Dies entspricht einem Anstieg von 58,3 % auf 66,7 % der 1-Jahres-RFS-Rate und 35,4 % auf 45,9 % Anstieg der 3-Jahres-RFS-Rate.</p> <p>Insgesamt sollten 950 Patienten (475 Patienten je Behandlungsarm) in die Studie eingeschlossen werden. Unter Annahme einer Einschussrate von durchschnittlich 35 Patienten pro Monat war die Rekrutierung für 2,26 Jahre angelegt. Bei Zutreffen der H<sub>1</sub>-Hypothese (d. h. Ipilimumab vs. Placebo HR ist 0,75) wurde die voraussichtliche Anzahl von 512 RFS-Ereignissen nach einem <i>Follow-up</i> von 16,0 Monaten erreicht (d. h. etwa 3,59 Jahre nach Studienbeginn). Die finale Analyse fand zu diesem Zeitpunkt statt (wenn die benötigte Anzahl an Ereignissen erreicht war). Keine RFS-Interimsanalyse war vor diesem Zeitpunkt geplant.</p> <p>Die Studie war ebenfalls für die sekundären Endpunkte DMFS und OS gepowert.</p> <p>Für den Vergleich des DMFS beider Behandlungsarme wurde ein 2-seitiger <i>log-rank</i>-Test stratifiziert nach Stadium der Erkrankung gemäß AJCC (IIIa vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit <math>\geq 4</math> positive Lymphknoten) durchgeführt (<math>\alpha = 0,05</math>). Die Grenzen für die Interimsanalyse, welche gleichzeitig mit der RFS-Analyse standfand, wurden nach <i>O'Brien-Fleming</i> bestimmt. Im Fall des Placebo-Arms wurde eine jährliche HR von 0,29 angenommen. Bei einer Gesamtzahl von insgesamt 950 randomisierten Patienten, wurden daher insgesamt 523 Ereignisse (Fernmetastasen/Todesfälle) benötigt, um mit einer Power von 90 % eine HR von 0,75 für Ipilimumab vs. Placebo oder einen Anstieg des medianen DMFS von 2,37 auf 3,16 Jahre (medianes Verhältnis 1,33) festzustellen. Dies entspricht einem Anstieg von 41,5 % auf 51,7 % der 3-Jahres-DMFS-Rate. Es wurde angenommen, dass die 523 DMFS-Ereignisse 8,9 Monate nach der RFS-Analyse d. h. etwa 4,33 Jahre nach Studienbeginn, erreicht würden.</p> <p>Es wurde ein 2-seitiger <i>log-rank</i>-Test stratifiziert nach Stadium der Erkrankung gemäß AJCC (IIIa vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit <math>\geq 4</math> positive Lymphknoten) für den Vergleich des OS beider Behandlungsarme durchgeführt (<math>\alpha = 0,05</math>). Zwei Interimsanalysen waren für die Zeitpunkte der RFS- und DMFS- Analyse mittels <i>O'Brien-Fleming</i>-Grenzen geplant. Es wurde eine zeitlich konstante Verteilung der <i>Hazard Rate</i> über die Zeit (vor- und nach 0,5 Jahren) angenommen.</p> <p>Im Fall des Placebo-Arms wurde eine <i>Hazard Rate</i> von 0,026 vor 0,5 Jahren und von 0,21 nach 0,5 Jahren angenommen. Bei einer Gesamtzahl von 950 randomisierten Patienten wurden daher insgesamt 491 Ereignisse (Todesfälle) für den Endpunkt OS benötigt, um mit einer Power von 85 % eine HR für Ipilimumab vs. Placebo von 0,76 oder einen Anstieg des medianen OS von etwa 3,72 auf 4,90 Jahre (medianes Verhältnis 1,32) festzustellen. Dies entspricht einem Anstieg von 58,1 % auf 66,2 % der 3-Jahres-OS-Rate und 42,3 % auf 52,0 % Anstieg der 4,5-Jahres-OS-Rate. Es wurde angenommen, dass die 491 OS-Ereignisse 1,94 und 1,20 Jahre nach der finalen RFS- und DMFS-Analyse, d. h. 5,54 Jahre nach Studienbeginn, erreicht würden.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	<p>Die RFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, sobald alle Patienten 16 Monate lang im <i>Follow-up</i> beobachtet worden waren (<math>\approx 3,59</math> Jahre nach Studienbeginn).</p> <p>Eine DMFS-Interimsanalyse war für den Zeitpunkt der RFS-Analyse</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	geplant. Die finale DMFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power 8,9 Monate nach der finalen RFS-Analyse geplant ( $\approx 4,33$ Jahre nach Studienbeginn). Zwei OS-Interimsanalysen waren für den Zeitpunkt der finalen RFS-Analyse und dem Zeitpunkt der finalen DMFS-Analyse geplant. Die OS-Analyse- war hinsichtlich Fallzahl und Power 1,94 Jahre und 1,20 Jahre nach finaler RFS- und –DMFS-Analyse- geplant ( $\approx 5,54$ Jahre nach Studienbeginn).
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über das <i>Interactive Voice Response System (IVRS)</i> .
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in die 2 Behandlungsarme im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa und Australien) und Stadium der Erkrankung gemäß AJCC (IIIA vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit $\geq 4$ positive Lymphknoten). Für die Randomisierung wurde ein Minimierungsverfahren angewendet.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Feststellung der Eignung der Patienten für die Studie und Unterzeichnung der Einwilligungserklärung durch den Patienten, erhielten die Patienten eine „ <i>subject number</i> “ durch ein IVRS. Sofern alle Einschlusskriterien erfüllt waren, wurden die Patienten durch das IVRS stratifiziert randomisiert.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Das Randomisierungsformular wurde durch den zuständigen Prüfarzt ausgefüllt und an den lokalen Apotheker weitergegeben. Dieser nahm die Patienten mittels IVRS in die Studie auf. Bei Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien wurden die Patienten via IVRS randomisiert.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die	a) Patienten waren verblindet. b) Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. c) Prüfärzte, welche die Zielgröße beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse verblindet. Ausschließlich die lokalen Apotheker, ausgewählte CRO-Mitarbeiter und ausgewählte Mitarbeiter der Pharmakovigilanz-Abteilung des Sponsors waren unverblindet. Das Datenkontrollkomitee ( <i>Data Monitoring</i>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Verblindung vorgenommen?	<p><i>Committee</i>, DMC) konnte auf Anfrage hin entblindet werden.</p> <p>Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Eine Entblindung bei Progression war nicht erlaubt.</p> <p>Bei Entblindung wurde die Behandlung des Patienten abgebrochen.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Placebo wurde in derselben Art und Weise angewendet wie Ipilimumab.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die formalen Analysen von RFS, DMFS und OS wurden zeitversetzt durchgeführt.</p> <p>Die RFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, sobald alle Patienten 16 Monate lang im <i>Follow-up</i> beobachtet worden waren (<math>\approx 3,59</math> Jahre nach Studienbeginn).</p> <p>Eine DMFS-Interimsanalyse war für den Zeitpunkt der RFS-Analyse geplant. Die finale DMFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power 8,9 Monate nach der finalen RFS-Analyse geplant (<math>\approx 4,33</math> Jahre nach Studienbeginn).</p> <p>Zwei OS-Interimsanalysen waren für den Zeitpunkt der finalen RFS-Analyse und dem Zeitpunkt der finalen DMFS-Analyse geplant. Die OS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power 1,94 Jahre und 1,20 Jahre nach finaler RFS- und DMFS-Analyse geplant (<math>\approx 5,54</math> Jahre nach Studienbeginn). Für diese Studie wurde ein statistischer Analyseplan (SAP) vorbereitet. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung von SAS<sup>®</sup> Version 9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) durchgeführt.</p> <p>Bei diskreten Variablen wurden die Anzahl und der Anteil an Patienten in jeder Kategorie je nach Behandlungsarm gruppiert und summiert. Für kontinuierliche Variablen wurden jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum, je nach Behandlungsarm bestimmt.</p> <p>Die Häufigkeitstabellen der Patientencharakteristika und die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte (einschließlich gemäß Stadium) basierten auf den Erhebungen zu Studienbeginn, welche im CRF dokumentiert worden waren. Im Gegensatz dazu, basierten die stratifizierten Analysen auf dem Krankheitsstadium, welches durch das IVRS zur Randomisierung des Patienten herangezogen worden war. Stratifizierte Sensitivitätsanalysen basierten auf dem Krankheitsstadium, welches im CRF dokumentiert worden war.</p> <p>Die <i>time-to-event</i>-Variablen der Behandlungsarme wurden mittels <i>log-rank</i>-Test verglichen und mittels <i>Kaplan-Meier</i> (KM)-Kurven zusammengefasst. Die Konfidenzintervalle (KI) für die mediane Zeit bis zum Ereignis und die HR mit den entsprechenden 2-seitigen KI wurden berechnet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Wirksamkeit</b></p> <p>Es wurde ein hierarchisches Modell zur Überprüfung der Hypothese des Unterschieds beider Behandlungsarme hinsichtlich RFS, OS und DMFS angewendet. Bei einem signifikanten Ergebnis (<math>\alpha = 0,05</math>) des RFS war eine hierarchische Analyse des sekundären Endpunkts OS vorgesehen (Gesamtsignifikanzniveau von 0,05, nach <i>O'Brien-Fleming</i> Grenzen). Bei einem signifikanten Ergebnis (<math>\alpha = 0,05</math>) des OS war eine hierarchische Analyse des sekundären Endpunkts DMFS vorgesehen. Das hierarchische Testen garantierte für die gesamte Studie ein Signifikanzniveau von 0,05. Für weitere sekundäre Analysen wurde keine Multiplizitätsanpassung vorgenommen.</p> <p>Wenn nicht anders angegeben, dann basierten sämtliche Analysen auf der ITT-Population gemäß Randomisierung.</p> <p>Die RFS-Verteilung (gemäß IRC) wurde nach der <i>Kaplan-Meier Product-Limit</i>-Methode je Behandlungsarm geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI des medianen RFS wurden anhand der <i>Brookmeyer-Crowley</i>-Methode berechnet, unter Einsatz der <i>log-log</i>-Transformation.</p> <p>Die Primäranalyse des RFS wurde als 2-seitiger <i>log-rank</i>-Test stratifiziert nach Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung gemäß AJCC (IIIa vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit <math>\geq 4</math> positive Lymphknoten) zum Vergleich beider Behandlungsarme durchgeführt. Hierfür wurde ein 2-seitiges <math>\alpha</math> von 0,05 verwendet.</p> <p>Die HR und 95 %-KI von Ipilimumab gegenüber Placebo wurden mittels <i>Cox</i>-Modell stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIa vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit <math>\geq 4</math> positive Lymphknoten) zum Zeitpunkt der Randomisierung mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate geschätzt.</p> <p>Die jährlichen RFS-Raten, z. B. nach einem Jahr, definiert als die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient 1 Jahr nach der Randomisierung rezidivfrei war, wurden nach Behandlungsarm anhand der <i>Kaplan-Meier-Product-Limit</i>-Methode mit den korrespondierenden <i>log-log</i>-transformierten 95 %-KI geschätzt.</p> <p>Die finale Analyse des DMFS (gemäß IRC) war nach dem Erreichen von 523 DMFS-Ereignissen geplant; die finale Analyse des OS war nach dem Erreichen von 491 OS-Ereignissen geplant.</p> <p>Die Verteilung der Endpunkte OS und DMFS (gemäß IRC) wurde für jeden Behandlungsarm nach der <i>Kaplan-Meier Product-Limit</i>-Methode geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI des medianen OS und des DMFS wurden anhand der <i>Brookmeyer-Crowley</i>-Methode berechnet, unter Einsatz der <i>log-log</i>-Transformation.</p> <p>Die Primäranalyse des OS und DMFS (gemäß IRC) wurde als 2-seitiger <i>log-rank</i>-Test stratifiziert nach Stadium der Erkrankung zum Zeitpunkt der Randomisierung gemäß AJCC (IIIa vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit <math>\geq 4</math> positive Lymphknoten) zum Vergleich beider Behandlungsarme durchgeführt.</p> <p><i>O'Brien-Fleming</i>-Grenzen wurden zur Gewährleistung eines Gesamt-Signifikanzniveaus von 0,05 verwendet.</p> <p>Die HR und das 2-seitige <math>(1-\alpha)</math> %-KI von Ipilimumab gegenüber Placebo wurden mittels <i>Cox</i>-Modell stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIa vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit <math>\geq 4</math> positive Lymphknoten) zum Zeitpunkt der Randomisierung mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate geschätzt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die jährlichen OS und DMFS-Raten, z. B. nach einem Jahr, wurden für jeden Behandlungsarm anhand der <i>Kaplan-Meier-Product-Limit</i>-Methode mit den korrespondierenden <i>log-log</i>-transformierten 95 %-KI geschätzt.</p> <p><b>Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <p>Das Sicherheitsprofil umfasste alle UE (unabhängig von der Kausalität), arzneimittelbedingte UE, UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, arzneimittelbedingte UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, SUE, arzneimittelbedingte SUE, irUE und imAR.</p> <p>Sämtliche UE-Analysen basierten auf der <i>Safety</i>-Population, wenn nicht anders angegeben. Es wurden keine formalen Vergleiche/statistische Analysen durchgeführt.</p> <p>Alle Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden gemäß NCI CTCAE, Version 3.0 klassifiziert und gemäß <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> (MedDRA) Systemorganklasse (<i>System Organ Class</i>, SOC) und <i>Preferred Term</i> (PT), Version 16.1 kodiert.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurden verschiedene modifizierte OS- und DMFS-Sensitivitätsanalysen geplant. Hinsichtlich RFS sind Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt worden.</p> <p>Folgende Sensitivitätsanalyse für die Endpunkte OS und DMFS (gemäß IRC) wurden durchgeführt: nicht-stratifizierte Analysen und stratifizierte Analysen nach Krankheitsstadium, gemäß CRF-Angaben zu Studienbeginn.</p>
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Gesamt N = 951 (100,0 %) Ipilimumab N = 475 (100,0 %) Placebo N = 476 (100,0 %)</p> <p>b) Gesamt n = 945 (99,4 %) Ipilimumab n = 471 (99,2 %) Placebo n = 474 (99,6 %)</p> <p>c) Gesamt n = 951 (100,0 %) Ipilimumab n = 475 (100,0 %) Placebo n = 476 (100,0 %)</p>
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Ipilimumab 10 mg/kg KG</u></p> <p>Randomisiert N = 475 (100,0 %) Behandelt n = 471 (99,2 %) Nicht behandelt n = 4 (0,8 %)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 2 (0,4 %)</li> <li>• UE ohne Zusammenhang mit der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikation n = 1 (0,2 %)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 (0,2 %)</li> </ul> <p>Beendigung der Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26.07.2013 n = 24 (5,1 %)</p> <p>Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26.07.2013: n = 399 (84,7 %)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv n = 132 (28,0 %)</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis n = 244 (51,8 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 230 (48,8 %)</li> <li>○ UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 9 (1,9 %)</li> <li>○ UE ohne und mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 5 (1,1 %)</li> </ul> </li> <li>• Schlechte/keine Compliance n = 1 (0,2 %)</li> <li>• Tod n = 3 (0,6 %)</li> <li>• Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 (0,2 %)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 16 (3,4 %)</li> <li>• Schwangerschaft n = 1 (0,2 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 1 (0,2 %)</li> </ul> <p>Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26.07.2013: n = 48 (10,2 %)</p> <p>Beendigung der Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 31.01.2016 n = 63 (13,4 %)</p> <p>Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 31.01.2016: n = 408 (86,6 %)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv n = 135 (28,7 %)</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis n = 250 (53,1 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 234 (49,7 %)</li> <li>○ UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 11 (2,3 %)</li> <li>○ UE ohne und mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 5 (1,1 %)</li> </ul> </li> <li>• Schlechte/keine Compliance n = 1 (0,2 %)</li> <li>• Tod n = 3 (0,6 %)</li> <li>• Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 (0,2 %)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 16 (3,4 %)</li> <li>• Schwangerschaft n = 1 (0,2 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 1 (0,2 %)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Placebo</u></p> <p>Randomisiert N = 476 (100,0 %)  Behandelt n = 474 (99,6 %)  Nicht behandelt n = 2 (0,4 %)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 2 (0,4 %)</li> </ul> <p>Beendigung der Behandlungsphase n = 63 (13,3 %)  Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26.07.2013:  n = 317 (66,9 %)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv n = 273 (57,6 %)</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis n = 20 (4,2 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation  n = 8 (1,7 %)</li> <li>○ UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation  n = 11 (2,3 %)</li> <li>○ UE ohne und mit Zusammenhang mit der  Studienmedikation n = 1 (0,2 %)</li> </ul> </li> <li>• Schlechte/keine Compliance n = 3 (0,6 %)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 20 (4,2 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 1 (0,2 %)</li> </ul> <p>Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts  26.07.2013: n = 94 (19,8 %)</p> <p>Beendigung der Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts  31.01.2016 n = 143 (30,2 %)  Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 31.01.2016:  n = 331 (69,8 %)</p> <p>Gründe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezidiv n = 282 (59,5 %)</li> <li>• Unerwünschtes Ereignis n = 22 (4,6 %) <ul style="list-style-type: none"> <li>○ UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation  n = 9 (1,9 %)</li> <li>○ UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation  n = 12 (2,5 %)</li> <li>○ UE ohne und mit Zusammenhang mit der  Studienmedikation n = 1 (0,2 %)</li> </ul> </li> <li>• Schlechte/keine Compliance n = 3 (0,6 %)</li> <li>• Einverständnis zurückgezogen n = 21 (4,4 %)</li> <li>• Andere Gründe n = 3 (0,6 %)</li> </ul>
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und	Start der Studie 06/2008, Beginn und Ende der Studienaufnahme der Patienten 07/2008 – 08/2011, Datenschnitt für die finale RFS-Analyse 17.12.2013

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	der Nachbeobachtung	Datenschnitt für die finale DMFS- und OS-Analyse 13.05.2016 Studienende voraussichtlich 12/2018
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, da die Studie noch nicht beendet ist.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BRAF = v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B; CLND = vollständige Lymphknotenentfernung (Complete Lymph Node Dissection); CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; CRF = Datenerhebungsformular (Case Report Form); CRO = Auftragsforschungsinstitut (Contract Research Organization); CT = Computertomographie; CTLA-4 = zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4; DMC = Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee); DMSF = Fernmetastasen-freies Überleben (Distant Metastasis-Free Survival); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30; EuroQoL EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FDA = Food and Drug Administration; GI = Gastrointestinaltrakt; HR = Hazard Ratio; imUE = immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (immunemediated Adverse Events); imUR = immunvermittelte unerwünschte Reaktion(en) (immunemediated adverse reactions); irUE = mit dem Immunsystem in Verbindung stehende unerwünschte Ereignisse (immune related adverse events); i.v. = intravenös; IVRS = Interactive Voice Response System; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KI = Konfidenzintervall; KM = Kaplan-Meier; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Milligramm; MRT = Magnetresonanztomographie; NCI CTCAE = National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse events; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PD-L1 = Programmed death-ligand 1; QAS = Qualitätsadjustiertes Überleben (Quality-Adjusted Survival); QoL = Lebensqualität (Quality of Life); Q-TwiST = Qualitätsadjustiertes Überleben gemäß der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (Quality-Adjusted Time without Symptoms and Toxicity); RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); TSH = Thyreoidea-stimulierendes Hormons; TEN = Toxisch epidermale Nekrolyse; UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs. = versus</p>		

*Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.*

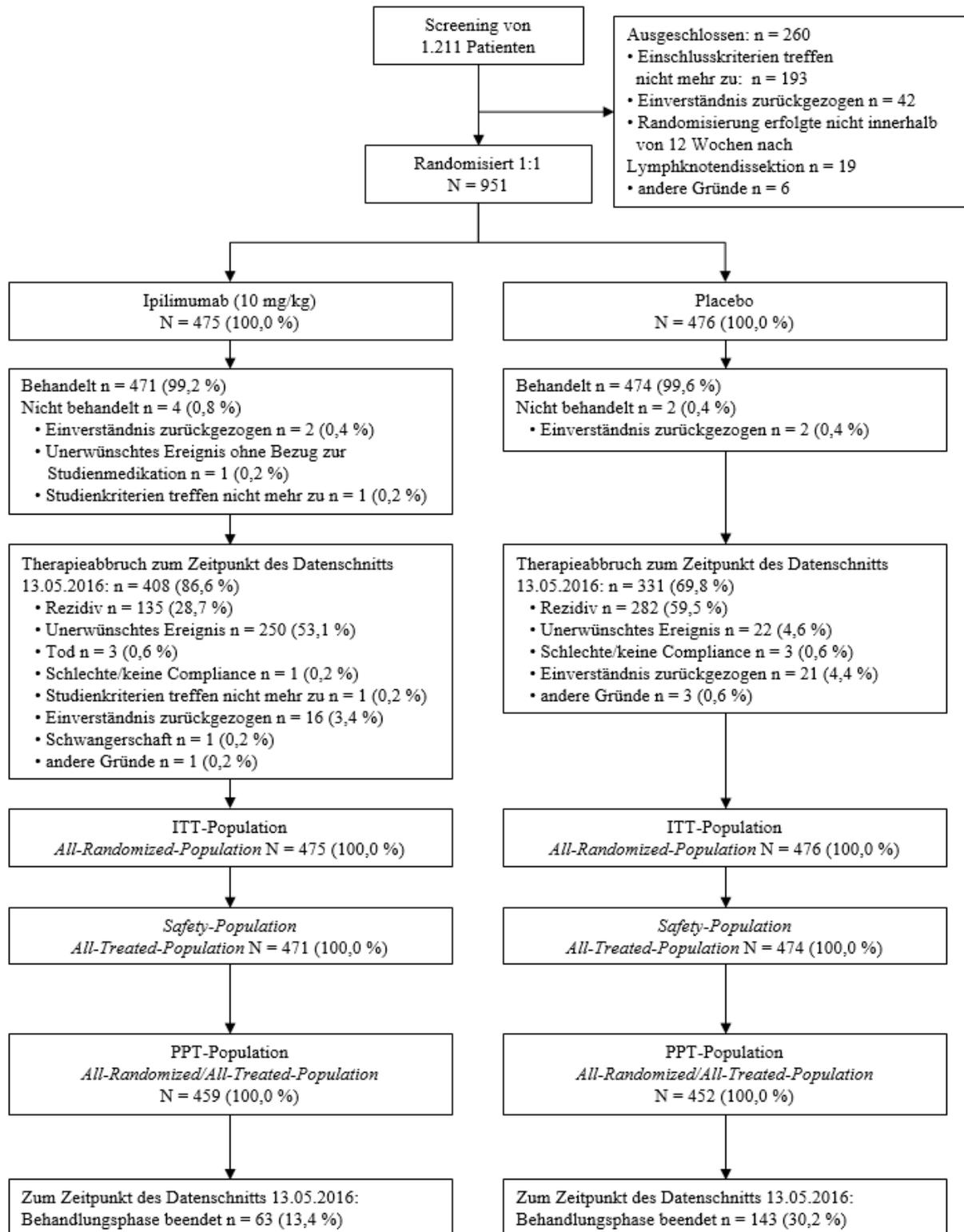


Abbildung 12 (Anhang): Flow-Chart für Studie CA184-029

**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 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-238

**Studie: CA209-238****Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. 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. Report Date: 28-Jul-2017 [8]	Interim CSR
Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Supplemental tables and figures. Table S.7.5a-SI and Table S.7.5b-SI [40]	Interim CSR Addendum
Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Supplemental tables and figures. Table S.7.5a-US and S.7.5b-US [41]	Interim CSR Addendum
Nivolumab. Interim Clinical Study Report for Study CA209238. Supplemental tables and figures. [42]	Interim CSR Addendum
Statistical Analysis Plan for DMC. 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 (CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 238) PROTOCOL(S) CA209238. VERSION # 2.0 [49]	SAP

**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:

---

Die Studie CA209-238 wurde als randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mittels IVRS auf die Behandlungsarme Nivolumab oder Ipilimumab aufgeteilt.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in 2 Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv [ $\geq 5\%$ ] vs. negativ [ $< 5\%$ ]/nicht quantifizierbar) und AJCC-Stadieneinteilung/Metastasierungsstadium zu Studienbeginn (Stadium IIIB/C vs. Stadium IV M1a-M1b vs. Stadium IV M1c): Ipilimumab + Nivolumab-Placebo (Arm A) oder Nivolumab + Ipilimumab-Placebo (Arm 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 auf die Behandlungsarme Ipilimumab + Nivolumab-Placebo (Arm A) oder Nivolumab + Ipilimumab-Placebo (Arm B) randomisiert.

---

**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 Patienten, Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüferärzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüferarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüferärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüferärzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüferarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

---

**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.

---

**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.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung in der Studie CA209-238 wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfer, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. 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: Rezidivfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfer, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfer. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.  
Für den indirekten Vergleich wurden jeweils zwei Analysen getätigt, eine mit der primären Operationalisierung des Endpunktes, sowie eine bei welcher die Operationalisierung des Endpunktes zwischen beiden Studien vereinheitlicht wurde.

---

**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. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt rezidivfreies Überleben als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Fernmetastasenfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfarzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Für den indirekten Vergleich wurden jeweils zwei Analysen getätigt, eine mit der primären Operationalisierung des Endpunktes, sowie eine bei welcher die Operationalisierung des Endpunktes zwischen beiden Studien vereinheitlicht wurde.

---

**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. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfarzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

---

**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.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Studie CA209-238 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die klinische Relevanzschwelle (Minimal Important Difference, MID) für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfarzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

---

**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.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial der Studie CA209-238 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die MID für die hier im Dossier verwendete Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

---

**Endpunkte zur Verträglichkeit: UE Grad 3-4 nach CTCAE; SUE, Therapieabbruch wegen UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfarzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der nahezu alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 452 / 453 (99,8 %), Ipilimumab 453 / 453 (100 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Studie CA209-238 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 nahezu alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 452 / 453 (99,8 %), Ipilimumab 453 / 353 (100 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Bei der Darstellung der Verträglichkeit 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.

Für den indirekten Vergleich stellen die zeitadjustierten Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) die Hauptanalyse dar.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE als niedrig eingestuft.

---

Tabelle 4-88 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA184-029

**Studie: CA184-029**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Final Clinical Study Report for Study CA184029. 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. Report Date: 02-Jun-2014 [7]	CSR
Addendum 01 Clinical Study Report for Study CA184029. 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. Report Date: 26-Nov-2014 [45]	CSR Addendum 1
Addendum 02 Clinical Study Report for Study CA184029. 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. Report Date: 18-Nov-2016 [44]	CSR Addendum 2
Full Statistical Analysis Plan for clinical study report Ipilimumab (MDX-010, BMS-734016). PROTOCOL CA184029 / EORTC 18071. FINAL VERSION 1.0 [52]	SAP

#### 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:

---

Die Studie CA184-029 wurde als randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 mittels IVRS auf die Behandlungsarme Ipilimumab (Arm A) oder Placebo (Arm B) aufgeteilt.

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in 2 Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa und Australien) und Stadium der Erkrankung gemäß AJCC (IIIA vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit  $\geq 4$  positive Lymphknoten). Für die Randomisierung wurde ein Minimierungsverfahren angewendet.

---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Geeignete Patienten wurden verdeckt unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme Ipilimumab (Arm A) oder Placebo (Arm B) randomisiert.

---

**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 Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfer, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Eine Entblindung bei Progression war nicht erlaubt. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfer. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

Ausschließlich die lokalen Apotheker, ausgewählte CRO-Mitarbeiter und ausgewählte Mitarbeiter der Pharmakovigilanz-Abteilung des Sponsors waren unverblindet. Das Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) konnte auf Anfrage hin entblindet werden.

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfer, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfer, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Eine Entblindung bei Progression war nicht erlaubt. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfer. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

Ausschließlich die lokalen Apotheker, ausgewählte CRO-Mitarbeiter und ausgewählte Mitarbeiter der Pharmakovigilanz-Abteilung des Sponsors waren unverblindet. Das Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) konnte auf Anfrage hin entblindet werden.

**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.

**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.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Randomisierung in der Studie CA184-029 wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Es handelte sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüferärzte, 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: Rezidivfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfarzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Eine Entblindung bei Progression war nicht erlaubt. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

Ausschließlich die lokalen Apotheker, ausgewählte CRO-Mitarbeiter und ausgewählte Mitarbeiter der Pharmakovigilanz-Abteilung des Sponsors waren unverblindet. Das Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) konnte auf Anfrage hin entblindet werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren. Für den indirekten Vergleich wurden jeweils zwei Analysen getätigt, eine mit der primären Operationalisierung des Endpunktes, sowie eine bei welcher die Operationalisierung des Endpunktes zwischen beiden Studien vereinheitlicht wurde.

---

**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. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt rezidivfreies Überleben als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Fernmetastasenfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfarzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Eine Entblindung bei Progression war nicht erlaubt. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

Ausschließlich die lokalen Apotheker, ausgewählte CRO-Mitarbeiter und ausgewählte Mitarbeiter der Pharmakovigilanz-Abteilung des Sponsors waren unverblindet. Das Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) konnte auf Anfrage hin entblindet werden.

---

**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.

---

**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.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

Für den indirekten Vergleich wurden jeweils zwei Analysen getätigt, eine mit der primären Operationalisierung des Endpunktes, sowie eine bei welcher die Operationalisierung des Endpunktes zwischen beiden Studien vereinheitlicht wurde.

---

**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. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben als niedrig eingestuft.

---

**Endpunkt: Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfarzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Eine Entblindung bei Progression war nicht erlaubt. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

Ausschließlich die lokalen Apotheker, ausgewählte CRO-Mitarbeiter und ausgewählte Mitarbeiter der Pharmakovigilanz-Abteilung des Sponsors waren unverblindet. Das Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) konnte auf Anfrage hin entblindet werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

---

**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.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA184-029** wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die MID für Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfarzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Eine Entblindung bei Progression war nicht erlaubt. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

Ausschließlich die lokalen Apotheker, ausgewählte CRO-Mitarbeiter und ausgewählte Mitarbeiter der Pharmakovigilanz-Abteilung des Sponsors waren unverblindet. Das Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) konnte auf Anfrage hin entblindet werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

---

**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.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

**niedrig**                       **hoch**

Begründung für die Einstufung:

---

Das Verzerrungspotenzial der Studie **CA184-029** wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die MID für die Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2). Basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens konnten mehr als 5 % der Patienten nicht in die Analyse mit eingehen. Das ITT-Prinzip wird deswegen als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 als hoch eingestuft.

---

**Endpunkte zur Verträglichkeit: UE Grad 3-4 nach CTCAE; SUE, Therapieabbruch wegen UE****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Patienten, Prüfarzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfarzte, welche die Zielgrößen beurteilten, waren verblindet. Das zentrale Protokollteam des Sponsors (u. a. Kliniker, Statistiker und Datenmanager) waren und blieben bis zur finalen Analyse 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. Eine Entblindung bei Progression war nicht erlaubt. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS.

Ausschließlich die lokalen Apotheker, ausgewählte CRO-Mitarbeiter und ausgewählte Mitarbeiter der Pharmakovigilanz-Abteilung des Sponsors waren unverblindet. Das Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC) konnte auf Anfrage hin entblindet werden.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben 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 (Ipilimumab 471 / 475 (99,2 %), Placebo 474 / 476 (99,6 %)). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

---

**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.

Die Endpunkte wurden verblindet erhoben. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis der All Treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind (Ipilimumab 471 / 475 (99,2 %), Placebo 474 / 476 (99,6 %)). Die nicht-enhaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Bei der Darstellung der Verträglichkeit 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.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE als niedrig eingestuft.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### Anhang 4-G: Ergänzende Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit aus den Studien CA209-238 und CA184-029

Tabelle 4-89: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA209-238 Gesamtpopulation)

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende <sup>(3)</sup>	Nivolumab		Ipilimumab	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Endokrine UE	452	96 (21,2)	453	113 (24,9)
Gastrointestinale UE	452	174 (38,5)	453	263 (58,1)
Hepatische UE	452	54 (11,9)	453	119 (26,3)
Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion	452	13 (2,9)	453	10 (2,2)
Pulmonale UE	452	8 (1,8)	453	14 (3,1)
Renale UE	452	17 (3,8)	453	19 (4,2)
UE der Haut	452	159 (35,2)	453	215 (47,5)

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

AJCC = American Joint Committee on Cancer; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; 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 AJCC Stadium lt. IVRS.

(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. lt. IVRS.

Tabelle 4-90: Ergebnisse für immunvermittelte unerwünschte Ereignisse (irUE) aus CA184-029 Gesamtpopulation)

UE bis 100 Tage nach Behandlungsende <sup>(3)</sup>	Ipilimumab		Placebo (stv. für beobachtendes Abwarten)	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)
Endokrine UE	471	181 (38,4)	474	38 (8,0)
Gastrointestinale UE	471	255 (54,1)	474	145 (30,6)
Hepatische UE	471	153 (32,5)	474	59 (12,4)
Überempfindlichkeits-/ Infusionsreaktion	471	28 (5,9)	474	1 (0,2)
Pulmonale UE	471	17 (3,6)	474	3 (0,6)
Renale UE	471	13 (2,8)	474	11 (2,3)
UE der Haut	471	329 (69,9)	474	154 (32,5)
<p>Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression des malignen Melanoms repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.</p> <p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; HR = Hazard Ratio; IVRS = Interactive Voice Response System; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Patienten in der Safety-Population; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1</p> <p>(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>(2) Cox-Modell unstratifiziert</p> <p>(3) Log-rank Test unstratifiziert</p>				

Tabelle 4-91: Ergebnisse für Endpunkte häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-238

SOC PT <sup>(1)</sup>	Nivolumab N = 452 Patienten mit Ereignis n (%)			Ipilimumab N = 453 Patienten mit Ereignis n (%)		
	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	438 (96,9)	115 (25,4)	0	446 (98,5)	250 (55,2)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	302 (66,8)	7 (1,5)	0	320 (70,6)	18 (4,0)	0
FATIGUE	193 (42,7)	3 (0,7)	0	185 (40,8)	4 (0,9)	0
ASTHENIA	72 (15,9)	1 (0,2)	0	70 (15,5)	7 (1,5)	0
PYREXIA	32 (7,1)	0	0	96 (21,2)	5 (1,1)	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	31 (6,9)	0	0	38 (8,4)	1 (0,2)	0
OEDEMA PERIPHERAL	21 (4,6)	0	0	23 (5,1)	0	0
CHILLS	8 (1,8)	0	0	29 (6,4)	0	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	289 (63,9)	20 (4,4)	0	337 (74,4)	92 (20,3)	0
DIARRHOEA	167 (36,9)	11 (2,4)	0	247 (54,5)	48 (10,6)	0
NAUSEA	104 (23,0)	1 (0,2)	0	127 (28,0)	0	0
ABDOMINAL PAIN	53 (11,7)	0	0	73 (16,1)	4 (0,9)	0
CONSTIPATION	46 (10,2)	0	0	40 (8,8)	0	0
VOMITING	37 (8,2)	2 (0,4)	0	65 (14,3)	2 (0,4)	0
ABDOMINAL PAIN UPPER	33 (7,3)	1 (0,2)	0	21 (4,6)	0	0
DRY MOUTH	32 (7,1)	0	0	22 (4,9)	0	0
DYSPEPSIA	21 (4,6)	0	0	25 (5,5)	0	0
COLITIS	10 (2,2)	3 (0,7)	0	46 (10,2)	35 (7,7)	0
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	280 (61,9)	8 (1,8)	0	313 (69,1)	29 (6,4)	0
PRURITUS	127 (28,1)	0	0	167 (36,9)	5 (1,1)	0
RASH	115 (25,4)	5 (1,1)	0	150 (33,1)	16 (3,5)	0
ERYTHEMA	32 (7,1)	0	0	22 (4,9)	0	0
RASH MACULO-PAPULAR	26 (5,8)	0	0	52 (11,5)	9 (2,0)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	208 (46,0)	12 (2,7)	0	160 (35,3)	25 (5,5)	0
VIRAL UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	52 (11,5)	0	0	25 (5,5)	0	0
UPPER RESPIRATORY TRACT INFECTION	41 (9,1)	0	0	32 (7,1)	0	0

SOC PT <sup>(1)</sup>	Nivolumab N = 452 Patienten mit Ereignis n (%)			Ipilimumab N = 453 Patienten mit Ereignis n (%)		
	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	200 (44,2)	4 (0,9)	0	181 (40,0)	7 (1,5)	0
ARTHRALGIA	87 (19,2)	2 (0,4)	0	59 (13,0)	2 (0,4)	0
MYALGIA	63 (13,9)	1 (0,2)	0	31 (6,8)	1 (0,2)	0
BACK PAIN	44 (9,7)	0	0	41 (9,1)	0	0
PAIN IN EXTREMITY	38 (8,4)	0	0	26 (5,7)	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	182 (40,3)	9 (2,0)	0	203 (44,8)	19 (4,2)	0
HEADACHE	106 (23,5)	2 (0,4)	0	142 (31,3)	9 (2,0)	0
DIZZINESS	43 (9,5)	0	0	33 (7,3)	0	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	178 (39,4)	6 (1,3)	0	164 (36,2)	8 (1,8)	0
COUGH	82 (18,1)	0	0	78 (17,2)	0	0
DYSPNOEA	36 (8,0)	2 (0,4)	0	40 (8,8)	1 (0,2)	0
OROPHARYNGEAL PAIN	29 (6,4)	0	0	36 (7,9)	0	0
NASAL CONGESTION	23 (5,1)	0	0	17 (3,8)	0	0
INVESTIGATIONS	129 (28,5)	36 (8,0)	0	174 (38,4)	69 (15,2)	0
LIPASE INCREASED	35 (7,7)	22 (4,9)	0	33 (7,3)	20 (4,4)	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	33 (7,3)	5 (1,1)	0	81 (17,9)	28 (6,2)	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	28 (6,2)	2 (0,4)	0	71 (15,7)	20 (4,4)	0
AMYLASE INCREASED	26 (5,8)	11 (2,4)	0	19 (4,2)	8 (1,8)	0
WEIGHT DECREASED	9 (2,0)	0	0	27 (6,0)	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	93 (20,6)	5 (1,1)	0	97 (21,4)	20 (4,4)	0
HYPOTHYROIDISM	52 (11,5)	1 (0,2)	0	34 (7,5)	2 (0,4)	0
HYPERTHYROIDISM	37 (8,2)	1 (0,2)	0	19 (4,2)	1 (0,2)	0
HYPOPHYSITIS	7 (1,5)	2 (0,4)	0	49 (10,8)	11 (2,4)	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	85 (18,8)	4 (0,9)	0	123 (27,2)	26 (5,7)	0
DECREASED APPETITE	38 (8,4)	0	0	63 (13,9)	1 (0,2)	0
VASCULAR DISORDERS	77 (17,0)	10 (2,2)	0	75 (16,6)	13 (2,9)	0
HYPERTENSION	33 (7,3)	8 (1,8)	0	23 (5,1)	9 (2,0)	0

SOC PT <sup>(1)</sup>	Nivolumab N = 452 Patienten mit Ereignis n (%)			Ipilimumab N = 453 Patienten mit Ereignis n (%)		
	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5
PSYCHIATRIC DISORDERS	76 (16,8)	2 (0,4)	0	77 (17,0)	1 (0,2)	0
INSOMNIA	35 (7,7)	0	0	42 (9,3)	0	0
ANXIETY	24 (5,3)	0	0	18 (4,0)	0	0
CTC = Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = unerwünschtes Ereignis (1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.						

Tabelle 4-92: Ergebnisse für Endpunkte häufige unerwünschte Ereignisse ( $\geq 5\%$  in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA184-029

SOC PT <sup>(1)</sup>	Ipilimumab 10mg/kg			Placebo (stv, beobachtendes Abwarten)		
	N = 471 Patienten mit Ereignis n (%)			N = 474 Patienten mit Ereignis n (%)		
UE bis 70 Tage nach Behandlungsende	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	465 (98,7)	255 (54,1)	6 (1,3)	432 (91,1)	124 (26,2)	6 (1,3)
SKIN AND SUBCUTANEOUS TISSUE DISORDERS	342 (72,6)	21 (4,5)	0	187 (39,5)	1 (0,2)	0
PRURITUS	204 (43,3)	11 (2,3)	0	70 (14,8)	0	0
RASH	186 (39,5)	6 (1,3)	0	80 (16,9)	0	0
DERMATITIS ACNEIFORM	26 (5,5)	0	0	6 (1,3)	1 (0,2)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	317 (67,3)	81 (17,2)	1 (0,2)	222 (46,8)	16 (3,4)	0
DIARRHOEA	232 (49,3)	47 (10,0)	0	143 (30,2)	10 (2,1)	0
NAUSEA	117 (24,8)	1 (0,2)	0	83 (17,5)	0	0
COLITIS	72 (15,3)	35 (7,4)	0	6 (1,3)	1 (0,2)	0
ABDOMINAL PAIN	66 (14,0)	2 (0,4)	0	45 (9,5)	1 (0,2)	0
VOMITING	62 (13,2)	2 (0,4)	0	28 (5,9)	1 (0,2)	0
CONSTIPATION	32 (6,8)	0	0	30 (6,3)	0	0
INVESTIGATIONS	309 (65,6)	74 (15,7)	0	219 (46,2)	28 (5,9)	0
WEIGHT DECREASED	149 (31,6)	1 (0,2)	0	42 (8,9)	2 (0,4)	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	102 (21,7)	25 (5,3)	0	26 (5,5)	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	78 (16,6)	20 (4,2)	0	26 (5,5)	0	0
WEIGHT INCREASED	71 (15,1)	2 (0,4)	0	114 (24,1)	2 (0,4)	0
LIPASE INCREASED	43 (9,1)	30 (6,4)	0	30 (6,3)	18 (3,8)	0
BLOOD LACTATE DEHYDROGENASE INCREASED	33 (7,0)	1 (0,2)	0	12 (2,5)	2 (0,4)	0
BLOOD TESTOSTERONE DECREASED	29 (6,2)	1 (0,2)	0	8 (1,7)	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	289 (61,4)	20 (4,2)	2 (0,4)	223 (47,0)	13 (2,7)	3 (0,6)
FATIGUE	189 (40,1)	10 (2,1)	0	143 (30,2)	7 (1,5)	0

SOC PT <sup>(1)</sup>	Ipilimumab 10mg/kg			Placebo (stv, beobachtendes Abwarten)		
	N = 471 Patienten mit Ereignis n (%)			N = 474 Patienten mit Ereignis n (%)		
UE bis 70 Tage nach Behandlungsende	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5
PYREXIA	82 (17,4)	5 (1,1)	0	23 (4,9)	1 (0,2)	0
INFLUENZA LIKE ILLNESS	36 (7,6)	1 (0,2)	0	30 (6,3)	1 (0,2)	0
ASTHENIA	31 (6,6)	1 (0,2)	0	38 (8,0)	0	0
OEDEMA PERIPHERAL	21 (4,5)	0	0	27 (5,7)	1 (0,2)	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	207 (43,9)	21 (4,5)	0	135 (28,5)	9 (1,9)	0
HEADACHE	152 (32,3)	4 (0,8)	0	86 (18,1)	1 (0,2)	0
DIZZINESS	29 (6,2)	0	0	18 (3,8)	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	198 (42,0)	32 (6,8)	0	176 (37,1)	20 (4,2)	0
NASOPHARYNGITIS	21 (4,5)	0	0	31 (6,5)	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	158 (33,5)	37 (7,9)	0	19 (4,0)	0	0
HYPOPHYSITIS	78 (16,6)	21 (4,5)	0	2 (0,4)	0	0
HYPOTHYROIDISM	48 (10,2)	1 (0,2)	0	7 (1,5)	0	0
MUSCULOSKELETAL AND CONNECTIVE TISSUE DISORDERS	139 (29,5)	7 (1,5)	0	162 (34,2)	14 (3,0)	0
ARTHRALGIA	35 (7,4)	2 (0,4)	0	45 (9,5)	2 (0,4)	0
BACK PAIN	29 (6,2)	1 (0,2)	0	41 (8,6)	2 (0,4)	0
MYALGIA	21 (4,5)	0	0	24 (5,1)	1 (0,2)	0
PAIN IN EXTREMITY	21 (4,5)	1 (0,2)	0	37 (7,8)	2 (0,4)	0
MUSCULOSKELETAL PAIN	16 (3,4)	1 (0,2)	0	26 (5,5)	1 (0,2)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	128 (27,2)	10 (2,1)	0	86 (18,1)	4 (0,8)	0
COUGH	68 (14,4)	0	0	48 (10,1)	0	0
DYSPNOEA	31 (6,6)	1 (0,2)	0	16 (3,4)	0	0
METABOLISM AND NUTRITION DISORDERS	120 (25,5)	30 (6,4)	0	57 (12,0)	10 (2,1)	0
DECREASED APPETITE	65 (13,8)	1 (0,2)	0	16 (3,4)	1 (0,2)	0
PSYCHIATRIC DISORDERS	78 (16,6)	5 (1,1)	0	65 (13,7)	3 (0,6)	0
INSOMNIA	45 (9,6)	0	0	21 (4,4)	0	0
ANXIETY	21 (4,5)	1 (0,2)	0	25 (5,3)	0	0

SOC PT <sup>(1)</sup>	Ipilimumab 10mg/kg			Placebo (stv, beobachtendes Abwarten)		
	N = 471 Patienten mit Ereignis n (%)			N = 474 Patienten mit Ereignis n (%)		
UE bis 70 Tage nach Behandlungsende	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5
CTC = Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; 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 4-93: Ergebnisse für Endpunkte häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $\geq 1\%$  in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-238

SOC PT <sup>(1)</sup>	Nivolumab N = 452 Patienten mit Ereignis n (%)			Ipilimumab N = 453 Patienten mit Ereignis n (%)		
	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende						
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	79 (17,5)	48 (10,6)	0	183 (40,4)	144 (31,8)	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	25 (5,5)	14 (3,1)	0	11 (2,4)	5 (1,1)	0
MELANOMA RECURRENT	8 (1,8)	4 (0,9)	0	2 (0,4)	1 (0,2)	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	13 (2,9)	10 (2,2)	0	27 (6,0)	21 (4,6)	0
CELLULITIS	7 (1,5)	6 (1,3)	0	3 (0,7)	3 (0,7)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	8 (1,8)	4 (0,9)	0	79 (17,4)	64 (14,1)	0
DIARRHOEA	4 (0,9)	3 (0,7)	0	35 (7,7)	24 (5,3)	0
COLITIS	1 (0,2)	0	0	32 (7,1)	27 (6,0)	0
AUTOIMMUNE COLITIS	0	0	0	5 (1,1)	5 (1,1)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	7 (1,5)	3 (0,7)	0	8 (1,8)	6 (1,3)	0
PNEUMONITIS	3 (0,7)	0	0	5 (1,1)	4 (0,9)	0
ENDOCRINE DISORDERS	5 (1,1)	3 (0,7)	0	21 (4,6)	15 (3,3)	0
HYPOPHYSITIS	2 (0,4)	2 (0,4)	0	14 (3,1)	10 (2,2)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	4 (0,9)	2 (0,4)	0	15 (3,3)	5 (1,1)	0
PYREXIA	2 (0,4)	0	0	9 (2,0)	2 (0,4)	0
HEPATOBIILIARY DISORDERS	3 (0,7)	3 (0,7)	0	16 (3,5)	14 (3,1)	0
HEPATITIS	0	0	0	5 (1,1)	4 (0,9)	0

CTC = Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für Endpunkte häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ( $\geq 1\%$  in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA184-029

SOC PT <sup>(1)</sup>	Ipilimumab 10mg/kg			Placebo (stv, beobachtendes Abwarten)		
	N = 471 Patienten mit Ereignis n (%)			N = 474 Patienten mit Ereignis n (%)		
UE bis 70 Tage nach Behandlungsende	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	257 (54,6)	178 (37,8)	6 (1,3)	128 (27,0)	72 (15,2)	6 (1,3)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	96 (20,4)	62 (13,2)	1 (0,2)	12 (2,5)	7 (1,5)	0
COLITIS	51 (10,8)	31 (6,6)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
DIARRHOEA	36 (7,6)	28 (5,9)	0	6 (1,3)	4 (0,8)	0
VOMITING	8 (1,7)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
ENDOCRINE DISORDERS	63 (13,4)	31 (6,6)	0	2 (0,4)	0	0
HYPOPHYSITIS	37 (7,9)	17 (3,6)	0	0	0	0
HYPOPITUITARISM	10 (2,1)	6 (1,3)	0	0	0	0
ADRENAL INSUFFICIENCY	5 (1,1)	4 (0,8)	0	0	0	0
LYMPHOCYTIC HYPOPHYSITIS	5 (1,1)	2 (0,4)	0	0	0	0
INFECTIONS AND INFESTATIONS	39 (8,3)	24 (5,1)	0	24 (5,1)	16 (3,4)	0
ERYSIPELAS	2 (0,4)	2 (0,4)	0	7 (1,5)	5 (1,1)	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	29 (6,2)	8 (1,7)	2 (0,4)	11 (2,3)	5 (1,1)	3 (0,6)
PYREXIA	18 (3,8)	4 (0,8)	0	1 (0,2)	0	0
FATIGUE	5 (1,1)	2 (0,4)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
INVESTIGATIONS	26 (5,5)	22 (4,7)	0	3 (0,6)	0	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	17 (3,6)	15 (3,2)	0	0	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	15 (3,2)	13 (2,8)	0	0	0	0
HEPATOBIILIARY DISORDERS	24 (5,1)	21 (4,5)	0	2 (0,4)	2 (0,4)	0
AUTOIMMUNE HEPATITIS	12 (2,5)	11 (2,3)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
HEPATOTOXICITY	5 (1,1)	5 (1,1)	0	0	0	0
NERVOUS SYSTEM DISORDERS	19 (4,0)	14 (3,0)	0	7 (1,5)	5 (1,1)	0
HEADACHE	6 (1,3)	2 (0,4)	0	2 (0,4)	1 (0,2)	0

SOC PT <sup>(1)</sup>	Ipilimumab 10mg/kg N = 471 Patienten mit Ereignis n (%)			Placebo (stv, beobachtendes Abwarten) N = 474 Patienten mit Ereignis n (%)		
	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	18 (3,8)	8 (1,7)	1 (0,2)	68 (14,3)	34 (7,2)	3 (0,6)
MALIGNANT MELANOMA	4 (0,8)	1 (0,2)	1 (0,2)	14 (3,0)	7 (1,5)	0
BASAL CELL CARCINOMA	2 (0,4)	0	0	12 (2,5)	6 (1,3)	0
METASTATIC MALIGNANT MELANOMA	2 (0,4)	0	0	11 (2,3)	6 (1,3)	1 (0,2)
MELANOMA RECURRENT	1 (0,2)	1 (0,2)	0	7 (1,5)	3 (0,6)	1 (0,2)
SQUAMOUS CELL CARCINOMA	0	0	0	6 (1,3)	3 (0,6)	0
BLOOD AND LYMPHATIC SYSTEM DISORDERS	7 (1,5)	2 (0,4)	0	4 (0,8)	2 (0,4)	0
LYMPHADENOPATHY	5 (1,1)	1 (0,2)	0	3 (0,6)	1 (0,2)	0
CTC = Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis (1) Es wurden MedDRA Version 19,0 und CTC Version 4,0 verwendet,						

Tabelle 4-95: Ergebnisse für Endpunkte häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA209-238

SOC PT <sup>(1)</sup>	Nivolumab N = 452 Patienten mit Ereignis n (%)			Ipilimumab N = 453 Patienten mit Ereignis n (%)		
	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5	UE jeglichen Grades	UE Grad 3-4	UE Grad 5
UE bis 30 Tage nach Behandlungsende						
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	44 (9,7)	21 (4,6)	0	193 (42,6)	140 (30,9)	0
GASTROINTESTINAL DISORDERS	16 (3,5)	10 (2,2)	0	89 (19,6)	69 (15,2)	0
DIARRHOEA	7 (1,5)	5 (1,1)	0	46 (10,2)	29 (6,4)	0
COLITIS	5 (1,1)	3 (0,7)	0	37 (8,2)	31 (6,8)	0
INVESTIGATIONS	4 (0,9)	1 (0,2)	0	32 (7,1)	27 (6,0)	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	2 (0,4)	1 (0,2)	0	16 (3,5)	14 (3,1)	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	1 (0,2)	0	0	13 (2,9)	10 (2,2)	0
ENDOCRINE DISORDERS	3 (0,7)	2 (0,4)	0	27 (6,0)	12 (2,6)	0
HYPOPHYSITIS	0	0	0	19 (4,2)	7 (1,5)	0
HEPATOBIILIARY DISORDERS	2 (0,4)	2 (0,4)	0	16 (3,5)	14 (3,1)	0
HEPATITIS	0	0	0	7 (1,5)	6 (1,3)	0
RESPIRATORY, THORACIC AND MEDIASTINAL DISORDERS	2 (0,4)	0	0	12 (2,6)	4 (0,9)	0
PNEUMONITIS	2 (0,4)	0	0	7 (1,5)	4 (0,9)	0
<p>CTC = Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>(1) Es wurden MedDRA Version 20.0 und CTC Version 4.0 verwendet.</p>						

Tabelle 4-96: Ergebnisse für Endpunkte häufige Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse ( $\geq 1$  % in mindestens einem Studienarm) nach schwerstem CTC-Schweregrad aus CA184-029

SOC PT <sup>(1)</sup>	Ipilimumab 10mg/kg N = 471 Patienten mit Ereignis n (%)			Placebo (stv, beobachtendes Abwarten) N = 474 Patienten mit Ereignis n (%)		
	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5
UE bis 70 Tage nach Behandlungsende						
TOTAL SUBJECTS WITH AN EVENT	247 (52,4)	167 (35,5)	2 (0,4)	43 (9,1)	22 (4,6)	3 (0,6)
GASTROINTESTINAL DISORDERS	98 (20,8)	65 (13,8)	1 (0,2)	4 (0,8)	3 (0,6)	0
COLITIS	51 (10,8)	32 (6,8)	0	1 (0,2)	0	0
DIARRHOEA	42 (8,9)	30 (6,4)	0	2 (0,4)	2 (0,4)	0
ENDOCRINE DISORDERS	53 (11,3)	25 (5,3)	0	1 (0,2)	0	0
HYPOPHYSITIS	32 (6,8)	14 (3,0)	0	0	0	0
HYPOPITUITARISM	9 (1,9)	4 (0,8)	0	0	0	0
LYMPHOCYTIC HYPOPHYSITIS	7 (1,5)	3 (0,6)	0	0	0	0
HEPATOBIILIARY DISORDERS	27 (5,7)	22 (4,7)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
AUTOIMMUNE HEPATITIS	13 (2,8)	12 (2,5)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
HEPATITIS	6 (1,3)	4 (0,8)	0	0	0	0
INVESTIGATIONS	23 (4,9)	17 (3,6)	0	1 (0,2)	1 (0,2)	0
ALANINE AMINOTRANSFERASE INCREASED	11 (2,3)	10 (2,1)	0	1 (0,2)	0	0
ASPARTATE AMINOTRANSFERASE INCREASED	11 (2,3)	10 (2,1)	0	1 (0,2)	0	0
GENERAL DISORDERS AND ADMINISTRATION SITE CONDITIONS	17 (3,6)	5 (1,1)	1 (0,2)	5 (1,1)	3 (0,6)	0
FATIGUE	8 (1,7)	1 (0,2)	0	1 (0,2)	0	0
PYREXIA	5 (1,1)	3 (0,6)	0	0	0	0
NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)	10 (2,1)	5 (1,1)	0	30 (6,3)	13 (2,7)	3 (0,6)

SOC PT <sup>(1)</sup>	Ipilimumab 10mg/kg N = 471 Patienten mit Ereignis n (%)			Placebo (stv, beobachtendes Abwarten) N = 474 Patienten mit Ereignis n (%)		
	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5	SUE jeglichen Grades	SUE Grad 3-4	SUE Grad 5
MALIGNANT MELANOMA	2 (0.4)	0	0	6 (1.3)	3 (0.6)	0
METASTATIC MALIGNANT MELANOMA	2 (0.4)	0	0	7 (1.5)	4 (0.8)	1 (0.2)

CTC = Allgemeine Toxizitätskriterien (Common Toxicity Criteria); MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl der ausgewerteten Patienten; PT = Bevorzugte Begriffe (Preferred Term); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Es wurden MedDRA Version 19,0 und CTC Version 4,0 verwendet,