Dokumentvorlage, Version vom 21.02.2019

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 I

Adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 30.03.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 13
Abkürzungsverzeichnis ... 45
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 49
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 50
4.2 Methodik ... 66
4.2.1 Fragestellung ... 66
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 68
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 76
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 76
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 76
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 78
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA ... 80
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien ... 81
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 81
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 84
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 84
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 85
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 101
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 102
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 103
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 106
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 113
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 113
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 113
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 117
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 119
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA ... 120
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 121
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 122
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 122
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 132
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 132
4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT ... 133
4.3.1.3.1.1 Morbidität – Rezidivfreies Überleben ... 136
4.3.1.3.1.2 Endpunkt Verträglichkeit ... 140

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 144
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT 147
4.3.2 Weitere Unterlagen 147
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 147
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 148
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 148
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 149
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken 156
4.3.2.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA 160
4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche 161
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 162
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation 162
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 191
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 192
4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT 194
4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT 194
4.3.2.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS) – indirekte Vergleiche aus RCT 207
4.3.2.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – indirekter Vergleich aus RCT 224
4.3.2.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ_C30 – indirekte Vergleiche aus RCT 236
4.3.2.1.3.1.5 Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 indirekte Vergleiche aus RCT 267
4.3.2.1.3.1.6 Endpunkt Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT 292
4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 316
4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT 317
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 318
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 318
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 319
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 320
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 320
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 321
4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien 321
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 322
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 322
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 322
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 323
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 323
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 324
4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen 324
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 325

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 325
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß ... 328
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 334
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 334
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 334
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 336
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 336
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 336
4.6 Referenzliste ... 337
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 344
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ... 353
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 357
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) ... 359
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 551
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 603
Anhang 4-G : IMMUNED-Studie - Ergänzende Subgruppenanalysen für statistisch nicht signifikante Interaktionstest ... 636
Anhang 4-H : CA209-238 u. CA184-029 - Kaplan-Meier-Kurven für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 ... 638
Anhang 4-I : CA209-238 u. CA184-029 - Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 im Studienverlauf (MMRM-Analyse) ... 654
Anhang 4-J : CA209-238 u. CA184-029 - Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 ... 660
Anhang 4-K : CA209-238 u. CA184-029 - Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 im Studienverlauf (MMRM-Analyse) ... 672
Anhang 4-L : CA209-238 u. CA184-029 - UE auf Ebene der SOC und PT und Zusatzanalyse von selektierten UE ... 676
Anhang 4-M : CA209-238 u. CA184-029 - Kaplan-Meier-Kurven Zeit bis zum ersten UE auf Ebene von SOC und PT und Kaplan-Meier-Kurven Zeit bis zum ersten selektieren UE ... 794
Anhang 4-N : Indirekter Vergleich - UE auf Ebene der SOC und PT und Zusatzanalyse von selektierten UE ... 999

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Zusammenfassung über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab 51

Tabelle 4-2: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab 53

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Ipilimumab als Brückenkomparator 54

Tabelle 4-4: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Brückenkomparator 55

Tabelle 4-5: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 sowie der direkt vergleichenden randomisiert, kontrollierten Studie IMMUNED zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ operationalisiert durch Placebo 60

Tabelle 4-6: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung - Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab 70

Tabelle 4-7: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab 72

Tabelle 4-8: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung - Such nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Ipilimumab als Brückenkomparator 73

Tabelle 4-9: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung - Such nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Nivolumab in Kombination Ipilimumab als Brückenkomparator 74

Tabelle 4-10: Übersicht der Datenschnitte der Studien IMMUNED, CA209-238 und CA184-029 89

Tabelle 4-11: Vergleich erfasster Krankheitsstadien nach AJCC – zugelassenes Anwendungsgebiet Nivolumab und Studienpublikationen 110

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 114

Tabelle 4-13: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116

Tabelle 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 119

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 121

Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 122
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 123
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 132
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 133
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS) 136
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS) 137
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS) 137
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit 140
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit (UE) 142
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit - Gesamtraten UE, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation 143
Tabelle 4-28: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen 145
Tabelle 4-29: Ergebnisse des Interaktionsterms für Endpunkt Morbidität -Rezidivfreies Überleben aus der IMMUNED-Studie 146
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT für indirekte Vergleiche 148
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken - RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab 156
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken - RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator 158
Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken - RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Brückenkomparator 159
Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA - RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab 160
Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach Ipilimumab 160
Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab 161
Tabelle 4-37: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche 161

Tabelle 4-38: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien - RCT für indirekte Vergleiche 163
Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen - RCT für indirekte Vergleiche 166
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen - RCT CA209-238 für indirekte Vergleiche 167
Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation - RCT CA184-029 für indirekte Vergleiche 169
Tabelle 4-42: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Studien CA209-238 und CA184-029 173
Tabelle 4-43: Behandlungs- und Beobachtungsdauern aus CA209-238 und CA184-029 für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 186
Tabelle 4-44: Verzerrungspotenzial auf Studienebene - RCT für den indirekten Vergleich 191
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 192
Tabelle 4-46: Datenschnitte der beiden Studien CA209-238 und CA184-029 193
Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Gesamtüberleben in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 194
Tabelle 4-48: Operationalisierung von Mortalität – Gesamtüberleben (OS) 195
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) in RCT für indirekte Vergleiche 196
Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) – CA209-238 – aus RCT für indirekte Vergleiche 197
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche 198
Tabelle 4-52 Ergebnisse für Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-238 (Gesamtpopulation) 201
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-238 (Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC - Sensitivitätsanalyse) 202
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA184-029 (Gesamtpopulation) 202
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA184-029 (Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC - Sensitivitätsanalyse) 203
Tabelle 4-56 Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – Indirekter Vergleich 205
Tabelle 4-57: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt rezidivfreies Überleben in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 207
Tabelle 4-58: Operationalisierung von Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS) 207

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) in RCT für indirekte Vergleiche 209
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche 210
Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche 211
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebens aus CA209-238 (Gesamtpopulation) 216
Tabelle 4-63: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebens aus CA209-238 (Sensitivitätsanalyse Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 216
Tabelle 4-64: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebens aus CA184-029 (Gesamtpopulation) 217
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebens aus CA184-029 (Sensitivitätsanalyse Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 217
Tabelle 4-66: Ereignisse rezidivfreies Überleben (RFS) getrennt nach Einzelkomponenten aus CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche 218
Tabelle 4-67: Ereignisse rezidivfreies Überleben (RFS) getrennt nach Einzelkomponenten aus CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche 220
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – Indirekter Vergleich 222
Tabelle 4-69: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 224
Tabelle 4-70: Operationalisierung von Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) 225
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) in RCT für indirekte Vergleiche 226
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche 227
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche 228
Tabelle 4-74: Ergebnisse für Kaplan-Meier-fernmetastasenfreien Überlebensraten aus CA209-238 230
Tabelle 4-75: Ergebnisse für Kaplan-Meier-fernmetastasenfreien Überlebensraten aus CA184-029 230
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben getrennt nach Einzelkomponenten aus CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche 232
Tabelle 4-77: Ergebnisse für fernmetastasenfreies Überleben getrennt nach Einzelkomponenten aus CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche 233
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – Indirekter Vergleich 235

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien C209-238 und CA184-029 236
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 236
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 239
Tabelle 4-82: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkten in CA209-238 für die Gesamtpopulation 240
Tabelle 4-83: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkten in CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC .. 241
Tabelle 4-84: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA184-029 für die Gesamtpopulation 242
Tabelle 4-85: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 243
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aufs CA209-238 für die Gesamtpopulation 244
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aufs CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 245
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 255
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 256
Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien 267
Tabelle 4-91: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 267
Tabelle 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 270
Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 272
Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 273
Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 282
Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 283

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Verträglichkeit in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden 292
Tabelle 4-98: Operationalisierung von Verträglichkeit 292
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit (UE) in RCT für indirekte Vergleiche..... 297
Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-238 (*Safety-Population*) für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung- RCT für indirekte Vergleiche..... 299
Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA184-029 (*Safety-Population*) für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung- RCT für indirekte Vergleiche..... 306
Tabelle 4-102: Ergebnisse für Endpunkt Zeit bis zum ersten Auftreten des UE (*Safety-Population*) – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung – Indirekter Vergleich 313
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 319
Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien 320
Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>..... 320
Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 321
Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .. 323
Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 323
Tabelle 4-109: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 sowie der direkt vergleichenden randomisiert, kontrollierten Studie IMMUNED zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ operationalisiert durch Placebo..... 329
Tabelle 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 334
Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab..... 345
Tabelle 4-112 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab..... 346
Tabelle 4-113 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab 347
Tabelle 4-114(Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach RCT für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab als Brückenkomparator..... 348
Tabelle 4-115 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach RCT für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab als Brückenkomparator..... 350

Tabelle 4-116 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach RCT für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab als Brückenkomparator 351
Tabelle 4-117 (Anhang): Suche in Studienregistern in ClinicalTrails.gov 353
Tabelle 4-118 (Anhang): Suche in Studienregistern in ICTRP der WHO 354
Tabelle 4-119 (Anhang): Suche in Studienregistern in EU-CTR 354
Tabelle 4-120 (Anhang): Suche in Studienregistern in ClinicalTrails.gov 355
Tabelle 4-121 (Anhang): Suche in Studienregistern in ICTRP der WHO 355
Tabelle 4-122: Suche in Studienregistern in EU-CTR 356
Tabelle 4-123 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente – Suche nach Nivolumab 357
Tabelle 4-124 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente – Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator 358
Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMMUNED 551
Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-238 565
Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und medthodik für Studie CA184-029 586
Tabelle 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für IMMUNED-Studie 604
Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-238 610
Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA184-029 619
Tabelle 4-131 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der IMMUNED-Studie 636
Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238– Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 654
Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238– Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 655
Tabelle 4-134 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029– Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 657
Tabelle 4-135 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029– Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 658
Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238– Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 672

Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238– Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 673

Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029– Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 674

Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029– Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 675

Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT 676

Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT 690

Tabelle 4-142 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm) 701

Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm) 704

Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm) 707

Tabelle 4-145 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm) 711

Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Inzidenzen von Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT 715

Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Inzidenzen von Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT 720

Tabelle 4-148 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT 725

Tabelle 4-149 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT 740

Tabelle 4-150 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens 10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm) 753

Tabelle 4-151 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens 10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm) 758

Tabelle 4-152 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens 10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm) 762

Tabelle 4-153 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm) 767

Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Inzidenzen von Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT 770

Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Inzidenzen von Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT 776

Tabelle 4-156 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 (*Safety-Population)* –Zeit bis zum ersten Auftreten eines spezifischen UE -Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 782

Tabelle 4-157 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 (*Safety-Population)* –Zeit bis zum ersten Auftreten eines spezifischen UE - Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 788

Tabelle 4-158 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Gesamtpopulation nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT 999

Tabelle 4-159 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT 1003

Tabelle 4-160 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Gesamtpopulation nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT 1008

Tabelle 4-161 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT 1009

Tabelle 4-162 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Gesamtpopulation nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT 1010

Tabelle 4-163 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT 1011

Tabelle 4-164 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines spezifischen UE – Indirekter Vergleich 1013

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 58

Abbildung 4-2: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 108

Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab ... 118

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens (RFS) (Datenschnitt 02.07.2019)..... 139

Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche – Suche nach Nivolumab ... 151

Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche - Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator 153

Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Brückenkomparator 155

Abbildung 4-8: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs 194

Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 199

Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-238 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) 199

Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 200

Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) aus CA184-029 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) 201

Abbildung 4-13 : Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 213

Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens aus CA209-238 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) 213
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 214
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens aus CA184-029 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) 214
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) aus CA209-238..... 229
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) aus CA184-029..... 229
Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 247
Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 247
Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 248
Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 248
Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 249
Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 249
Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 250
Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 250
Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 251
Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 251
Abbildung 4-29: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC... 252
Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC... 252
Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC... 253
Abbildung 4-32: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Appetitminderung EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC... 253
Abbildung 4-33: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Obstipation EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 254

Abbildung 4-34: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Diarrhoe EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 254
Abbildung 4-35: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 258
Abbildung 4-36: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 259
Abbildung 4-37: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 259
Abbildung 4-38: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 260
Abbildung 4-39: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 260
Abbildung 4-40: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 261
Abbildung 4-41: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 261
Abbildung 4-42: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 262
Abbildung 4-43: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 262
Abbildung 4-44: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 263
Abbildung 4-45: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 263
Abbildung 4-46: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 264
Abbildung 4-47: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 264
Abbildung 4-48: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 265
Abbildung 4-49: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 265
Abbildung 4-50: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 266
Abbildung 4-51: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 275
Abbildung 4-52: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 276
Abbildung 4-53: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 276

Abbildung 4-54: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 277
Abbildung 4-55: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 277
Abbildung 4-56: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Gesundheitlicher Zustand insgesamt des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 278
Abbildung 4-57: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 278
Abbildung 4-58: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC... 279
Abbildung 4-59: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population Im Krankheitsstadium IIIB/IIIIC 279
Abbildung 4-60: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 280
Abbildung 4-61: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC... 280
Abbildung 4-62: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Gesundheitlicher Zustand insgesamt des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 281
Abbildung 4-63: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 285
Abbildung 4-64: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 285
Abbildung 4-65: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 286
Abbildung 4-66: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 286
Abbildung 4-67: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 287
Abbildung 4-68: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 287
Abbildung 4-69: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 288
Abbildung 4-70: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC... 288
Abbildung 4-71: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 289

Abbildung 4-72: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 289
Abbildung 4-73: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 290
Abbildung 4-74: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 290
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 301
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 301
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 302
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 302
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 303
Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 303
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 304
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 304
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 308
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 308
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 309
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 309

Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 310

Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 310

Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 311

Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung 311

Abbildung 4-91 (Anhang): *Flow-Chart* für IMMUNED-Studie 565

Abbildung 4-92 (Anhang): *Flow-Chart* für Studie CA209-238 585

Abbildung 4-93 (Anhang): *Flow-Chart* für Studie CA184-029 602

Abbildung 4-94 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 638

Abbildung 4-95 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 638

Abbildung 4-96 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 639

Abbildung 4-97 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 639

Abbildung 4-98 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 640

Abbildung 4-99 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 640

Abbildung 4-100 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 641

Abbildung 4-101 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 641

Abbildung 4-102 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 642

Abbildung 4-103 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 642

Abbildung 4-104 (Anahng): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 643

Abbildung 4-105 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 643

Abbildung 4-106 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 644

Abbildung 4-107 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 644

Abbildung 4-108 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 645

Abbildung 4-109 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 645

Abbildung 4-110 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 646

Abbildung 4-111 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 646

Abbildung 4-112 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 647

Abbildung 4-113 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 647

Abbildung 4-114 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 648

Abbildung 4-115 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 648

Abbildung 4-116 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 649

Abbildung 4-117 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 649

Abbildung 4-118 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 650

Abbildung 4-119 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 650

Abbildung 4-120 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 651

Abbildung 4-121 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 651

Abbildung 4-122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 652

Abbildung 4-123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 652

Abbildung 4-124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 653

Abbildung 4-125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 653

Abbildung 4-126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 660

Abbildung 4-127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 660

Abbildung 4-128 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 661

Abbildung 4-129 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 661

Abbildung 4-130 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 662

Abbildung 4-131 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 662

Abbildung 4-132 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 663

Abbildung 4-133 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 663

Abbildung 4-134 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 664

Abbildung 4-135 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 664

Abbildung 4-136 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 665

Abbildung 4-137 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 665

Abbildung 4-138 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 666

Abbildung 4-139 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 666

Abbildung 4-140 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 667

Abbildung 4-141 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 667

Abbildung 4-142 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 668

Abbildung 4-143 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 668

Abbildung 4-144 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 669

Abbildung 4-145 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 669

Abbildung 4-146 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 670

Abbildung 4-147 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 670

Abbildung 4-148 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 671

Abbildung 4-149 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 671

Abbildung 4-150 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 794

Abbildung 4-151 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fieber aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 795

Abbildung 4-152 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schüttelfrost aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 795

Abbildung 4-153 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 796

Abbildung 4-154 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 796

Abbildung 4-155 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Übelkeit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 797

Abbildung 4-156 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Bauschmerzen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 797

Abbildung 4-157 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Erbrechen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 798

Abbildung 4-158 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kolitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 798

Abbildung 4-159 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 799

Abbildung 4-160 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pruritus aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 799

Abbildung 4-161 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ausschlag aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 800

Abbildung 4-162 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT makulopapulöser Ausschlag aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 800
Abbildung 4-163 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Urtikaria aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 801
Abbildung 4-164 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alopezie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 801
Abbildung 4-165 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung des Nervensystems aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 802
Abbildung 4-166 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kopfschmerzen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 802
Abbildung 4-167 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT periphere Neuropathie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 803
Abbildung 4-168 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 803
Abbildung 4-169 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 804
Abbildung 4-170 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 804
Abbildung 4-171 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gewichtsabnahme aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 805
Abbildung 4-172 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 805
Abbildung 4-173 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 806
Abbildung 4-174 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Transaminase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 806
Abbildung 4-175 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 807
Abbildung 4-176 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Appetitminderung aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 807
Abbildung 4-177 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokaliämie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 808
Abbildung 4-178 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperkaliämie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 808
Abbildung 4-179 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypoalbuminämie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 809
Abbildung 4-180 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Augenerkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 809
Abbildung 4-181 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Blut und Lymphsystems aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 810

Abbildung 4-182 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Anämie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 810
Abbildung 4-183 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Leber – und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 811
Abbildung 4-184 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hepatitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 811
Abbildung 4-185 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 812
Abbildung 4-186 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pharyngitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 812
Abbildung 4-187 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nackenschmerzen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 813
Abbildung 4-188 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Muskelkrämpfe aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 813
Abbildung 4-189 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 814
Abbildung 4-190 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 814
Abbildung 4-191 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nebennierenrindeninsuffizienz aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 815
Abbildung 4-192 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Flush aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 815
Abbildung 4-193 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Tinnitus aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 816
Abbildung 4-194 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nasopharyngitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 816
Abbildung 4-195 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Harnwegsinfektionen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 817
Abbildung 4-196 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Katarrh aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 817
Abbildung 4-197 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT saisonale Allergie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 818
Abbildung 4-198 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 819
Abbildung 4-199 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fieber aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 819
Abbildung 4-200 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schüttelfrost aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 820

Abbildung 4-201 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 820

Abbildung 4-202 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Diarrhoe aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 821

Abbildung 4-203 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Übelkeit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 821

Abbildung 4-204 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Bauchschmerzen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 822

Abbildung 4-205 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Erbrechen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 822

Abbildung 4-206 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Dyspepsie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 823

Abbildung 4-207 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kolitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 823

Abbildung 4-208 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 824

Abbildung 4-209 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Pruritus aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 824

Abbildung 4-210 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Ausschlag aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 825

Abbildung 4-211 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - makulopapulöser Ausschlag aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 825

Abbildung 4-212 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Alopezie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 826

Abbildung 4-213 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT papulöser Ausschlag aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC... 826

Abbildung 4-214 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Skelettmuskulatur, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 827

Abbildung 4-215 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Muskelkrämpfe aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 827

Abbildung 4-216 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 828

Abbildung 4-217 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kopfschmerzen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 828

Abbildung 4-218 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 829

Abbildung 4-219 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 829

Abbildung 4-220 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 830

Abbildung 4-221 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gewichtsabnahme aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 830

Abbildung 4-222 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gamma-Glutamyltransferase aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 831

Abbildung 4-223 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 831

Abbildung 4-224 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Transaminase erhöht aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC .. 832

Abbildung 4-225 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 832

Abbildung 4-226 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Appetit vermindert aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 833

Abbildung 4-227 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokaliämie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 833

Abbildung 4-228 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypoalbuminämie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 834

Abbildung 4-229 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 834

Abbildung 4-230 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 835

Abbildung 4-231 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nebennierenrindeninsuffizienz aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 835

Abbildung 4-232 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Blut und Lymphsystems aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 836

Abbildung 4-233 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Anämie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 836

Abbildung 4-234 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Leber – und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 837

Abbildung 4-235 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hepatitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 837
Abbildung 4-236 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 838
Abbildung 4-237 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 838
Abbildung 4-238 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Flush aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 839
Abbildung 4-239 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nasopharyngitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 839
Abbildung 4-240 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Harnwegsinfekt aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 840
Abbildung 4-241 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Katarrh aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 840
Abbildung 4-242 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 841
Abbildung 4-243 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 841
Abbildung 4-244 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Kolitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 842
Abbildung 4-245 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 842
Abbildung 4-246 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 843
Abbildung 4-247 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 843
Abbildung 4-248 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 844
Abbildung 4-249 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 844
Abbildung 4-250 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 845
Abbildung 4-251 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 845
Abbildung 4-252 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Kolitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 846
Abbildung 4-253 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 846

Abbildung 4-254 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 847

Abbildung 4-255 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 847

Abbildung 4-256 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 848

Abbildung 4-257 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 848

Abbildung 4-258 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Leber – und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 849

Abbildung 4-259 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 849

Abbildung 4-260 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 850

Abbildung 4-261 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 850

Abbildung 4-262 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Alanin-Aminotranferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 851

Abbildung 4-263 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Aspartat-Aminotranferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 851

Abbildung 4-264 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 852

Abbildung 4-265 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 852

Abbildung 4-266 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kolitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 853

Abbildung 4-267 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 853

Abbildung 4-268 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 854

Abbildung 4-269 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Ausschlag aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 854

Abbildung 4-270 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung des Nervensystems aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 855
Abbildung 4-271 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kopfschmerzen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 855
Abbildung 4-272 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 856
Abbildung 4-273 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 856
Abbildung 4-274 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 857
Abbildung 4-275 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 857
Abbildung 4-276 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort CA209-238 für die Gesamtpopulation 858
Abbildung 4-277 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 858
Abbildung 4-278 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Untersuchung aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 859
Abbildung 4-279 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Alanin-Aminotransferase aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 859
Abbildung 4-280 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Aspartat-Aminotransferase aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 860
Abbildung 4-281 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 860
Abbildung 4-282 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 861
Abbildung 4-283 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kolitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 861
Abbildung 4-284 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 862

Abbildung 4-285 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 862
Abbildung 4-286 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Ausschlag aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 863
Abbildung 4-287 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung des Nervensystems aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 863
Abbildung 4-288 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kopfschmerzen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 864
Abbildung 4-289 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 864
Abbildung 4-290 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 865
Abbildung 4-291 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 865
Abbildung 4-292 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC) 866
Abbildung 4-293 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 866
Abbildung 4-294 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 867
Abbildung 4-295 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pruritus aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 867
Abbildung 4-296 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ausschlag aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 868
Abbildung 4-297 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dermatitis akneiform aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 868
Abbildung 4-298 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Urtikaria aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 869
Abbildung 4-299 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ekzem aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 869
Abbildung 4-300 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alopezie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 870

Abbildung 4-301 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperhidrose aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 870
Abbildung 4-302 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT juckender Ausschlag aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 871
Abbildung 4-303 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 871
Abbildung 4-304 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 872
Abbildung 4-305 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Übelkeit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 872
Abbildung 4-306 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kolitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 873
Abbildung 4-307 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Bauchschmerzen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 873
Abbildung 4-308 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Erbrechen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 874
Abbildung 4-309 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gastritis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 874
Abbildung 4-310 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hämorrhoiden aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 875
Abbildung 4-311 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 875
Abbildung 4-312 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gewichtsabnahme aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 876
Abbildung 4-313 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 876
Abbildung 4-314 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 877
Abbildung 4-315 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lipase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 877
Abbildung 4-316 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lactatdehydrogenase im Blut erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 878
Abbildung 4-317 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Testosteron im Blut erniedrigt aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 878
Abbildung 4-318 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Amylase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 879
Abbildung 4-319 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 879
Abbildung 4-320 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Thyreoidea-stimulierendes Hormon erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 880

Abbildung 4-321 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Thyreoidea-stimulierendes Hormon erniedrigt aus CA184-029 für die Gesamtpopulation .. 880
Abbildung 4-322 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kortisol erniedrigt aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 881
Abbildung 4-323 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Eosinophile erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 881
Abbildung 4-324 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 882
Abbildung 4-325 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Corticotropin im Blut erniedrigt aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 882
Abbildung 4-326 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 883
Abbildung 4-327 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fatigue aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 883
Abbildung 4-328 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fieber aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 884
Abbildung 4-329 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 884
Abbildung 4-330 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kopfschmerzen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 885
Abbildung 4-331 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schwindel aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 885
Abbildung 4-332 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 886
Abbildung 4-333 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Sinusitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 886
Abbildung 4-334 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Bronchitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 887
Abbildung 4-335 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Konjunktivitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 887
Abbildung 4-336 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 888
Abbildung 4-337 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Zystitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 888
Abbildung 4-338 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 889
Abbildung 4-339 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 889
Abbildung 4-340 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypothyreose aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 890

Abbildung 4-341 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nebennierenrindensuffizienz aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 890
Abbildung 4-342 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT lymphatische Hypophysitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 891
Abbildung 4-343 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypopituitarismus aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 891
Abbildung 4-344 (Abbildung): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperthyreose aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 892
Abbildung 4-345 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 892
Abbildung 4-346 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Husten aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 893
Abbildung 4-347 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dyspnoe aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 893
Abbildung 4-348 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schmerzen im Oropharynx aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 894
Abbildung 4-349 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 894
Abbildung 4-350 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Appetitminderung aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 895
Abbildung 4-351 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokaliämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 895
Abbildung 4-352 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyponatriämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 896
Abbildung 4-353 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypoalbuminämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 896
Abbildung 4-354 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokalzämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 897
Abbildung 4-355 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dehydratation aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 897
Abbildung 4-356 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Augenerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 898
Abbildung 4-357 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 898
Abbildung 4-358 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schlaflosigkeit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 899
Abbildung 4-359 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung des Blut und Lymphsystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 899
Abbildung 4-360 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lymphadenopathie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 900

Abbildung 4-361 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Anämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 900
Abbildung 4-362 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Eosinophilie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 901
Abbildung 4-363 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypotonie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 901
Abbildung 4-364 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 902
Abbildung 4-365 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 902
Abbildung 4-366 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 903
Abbildung 4-367 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung des Immunsystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 903
Abbildung 4-368 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Überempfindlichkeit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 904
Abbildung 4-369 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 904
Abbildung 4-370 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Herzerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 905
Abbildung 4-371 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 906
Abbildung 4-372 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pruritus aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 906
Abbildung 4-373 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ausschlag aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 907
Abbildung 4-374 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dermatitis akneiform aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC.. 907
Abbildung 4-375 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ekzem aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 908
Abbildung 4-376 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Urtikaria aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 908
Abbildung 4-377 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alopezie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 909
Abbildung 4-378 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperhidrose aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 909
Abbildung 4-379 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT juckender Ausschlag aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC .. 910

Abbildung 4-380 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 910
Abbildung 4-381 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 911
Abbildung 4-382 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Übelkeit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 911
Abbildung 4-383 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kolitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 912
Abbildung 4-384 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Bauchschmerzen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 912
Abbildung 4-385 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Erbrechen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 913
Abbildung 4-386 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hämorrhoiden aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 913
Abbildung 4-387 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gastritis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 914
Abbildung 4-388 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 914
Abbildung 4-389 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gewichtsabnahme aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 915
Abbildung 4-390 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 915
Abbildung 4-391 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 916
Abbildung 4-392 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lipase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 916
Abbildung 4-393 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lactatdehydrogenase im Blut erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 917
Abbildung 4-394 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Testosteron im Blut erniedrigt aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 917
Abbildung 4-395 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 918
Abbildung 4-396 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 918

Abbildung 4-397 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 919

Abbildung 4-398 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypopituitarismus aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 919

Abbildung 4-399 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperthyreose aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 920

Abbildung 4-400 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kortisol erniedrigt aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 920

Abbildung 4-401 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Corticotropin erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC ... 921

Abbildung 4-402 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 921

Abbildung 4-403 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fatigue aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 922

Abbildung 4-404 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fieber aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 922

Abbildung 4-405 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 923

Abbildung 4-406 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kopfschmerzen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 923

Abbildung 4-407 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schwindel aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 924

Abbildung 4-408 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 924

Abbildung 4-409 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Sinusitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 925

Abbildung 4-410 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Konjunktivitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 925

Abbildung 4-411 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 926

Abbildung 4-412 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 926

Abbildung 4-413 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 927

Abbildung 4-414 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypothyreose aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 927

Abbildung 4-415 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nebennierenrindensuffizienz aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 928

Abbildung 4-416 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT lymphatische Hypophysitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 928

Abbildung 4-417 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 929

Abbildung 4-418 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Husten aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 929

Abbildung 4-419 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dyspnoe aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 930

Abbildung 4-420 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schmerzen im Oropharynx aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 930

Abbildung 4-421 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 931

Abbildung 4-422 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Appetitminderung aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 931

Abbildung 4-423 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyponatriämie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 932

Abbildung 4-424 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypoalbuminämie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 932

Abbildung 4-425 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokalzämie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 933

Abbildung 4-426 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung des Blut und Lymphsystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 933

Abbildung 4-427 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Überempfindlichkeit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 934

Abbildung 4-428 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Anämie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 934

Abbildung 4-429 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Eosinophilie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 935

Abbildung 4-430 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 935

Abbildung 4-431 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schlaflosigkeit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 936

Abbildung 4-432 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gefäßerkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 936

Abbildung 4-433 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypotonie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 937

Abbildung 4-434 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 937

Abbildung 4-435 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 938

Abbildung 4-436 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 938

Abbildung 4-437 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Immunsystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 939

Abbildung 4-438 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Überempfindlichkeit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC... 939

Abbildung 4-439 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 940

Abbildung 4-440 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Kolitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 940

Abbildung 4-441 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 941

Abbildung 4-442 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 941

Abbildung 4-443 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 942

Abbildung 4-444 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypopituitarismus aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 942

Abbildung 4-445 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation . 943

Abbildung 4-446 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 943

Abbildung 4-447 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Fieber aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 944

Abbildung 4-448 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 944

Abbildung 4-449 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Alanin- Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 945

Abbildung 4-450 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 945

Abbildung 4-451 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 946

Abbildung 4-452 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 946

Abbildung 4-453 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 947

Abbildung 4-454 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) t aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 947

Abbildung 4-455 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 948

Abbildung 4-456: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 949

Abbildung 4-457 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Kolitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 949

Abbildung 4-458 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 950

Abbildung 4-459 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 950

Abbildung 4-460 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 951

Abbildung 4-461 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 951

Abbildung 4-462 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 952

Abbildung 4-463 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Fieber aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 952

Abbildung 4-464 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC . 953

Abbildung 4-465 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 953

Abbildung 4-466 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 954

Abbildung 4-467 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 955

Abbildung 4-468 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 955

Abbildung 4-469 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 956

Abbildung 4-470 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 956

Abbildung 4-471 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 957

Abbildung 4-472 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 957

Abbildung 4-473 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 958

Abbildung 4-474 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kolitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 958

Abbildung 4-475 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 959

Abbildung 4-476 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Lipase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 959

Abbildung 4-477 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Alanin-Aminotransferase erhöht CA184-029 für die Gesamtpopulation 960

Abbildung 4-478 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht CA184-029 für die Gesamtpopulation 960

Abbildung 4-479 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 961

Abbildung 4-480 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 961

Abbildung 4-481 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 962

Abbildung 4-482 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 962

Abbildung 4-483 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hyponatriämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 963
Abbildung 4-484 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Leber – und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 963
Abbildung 4-485 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 964
Abbildung 4-486 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 964
Abbildung 4-487 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 965
Abbildung 4-488 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Pruritus aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 965
Abbildung 4-489 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 966
Abbildung 4-490 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 966
Abbildung 4-491 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 967
Abbildung 4-492 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 967
Abbildung 4-493 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kolitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 968
Abbildung 4-494 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 968
Abbildung 4-495 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Lipase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 969
Abbildung 4-496 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 969
Abbildung 4-497 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 970

Abbildung 4-498 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 970
Abbildung 4-499 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 971
Abbildung 4-500 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 971
Abbildung 4-501 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 972
Abbildung 4-502 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 972
Abbildung 4-503 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 973
Abbildung 4-504 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung des Nervensystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 973
Abbildung 4-505 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 974
Abbildung 4-506 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 974
Abbildung 4-507 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 975
Abbildung 4-508 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten hepatischen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 975
Abbildung 4-509 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE der Haut aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 976
Abbildung 4-510 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 976
Abbildung 4-511 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 977
Abbildung 4-512 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 977
Abbildung 4-513 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 978

Abbildung 4-514 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation 978
Abbildung 4-515 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 979
Abbildung 4-516 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE der Haut (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation..... 979
Abbildung 4-517 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC . 980
Abbildung 4-518 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten hepatischen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 980
Abbildung 4-519 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE der Haut aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC..... 981
Abbildung 4-520 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 981
Abbildung 4-521 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 982
Abbildung 4-522 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 982
Abbildung 4-523 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 983
Abbildung 4-524 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 983
Abbildung 4-525 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 984
Abbildung 4-526 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE der Haut (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 984
Abbildung 4-527 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten endokrinen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 985
Abbildung 4-528 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 985
Abbildung 4-529 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten hepatischen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 986
Abbildung 4-530 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten pulmonalen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation..... 986

Abbildung 4-531 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE der Haut aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 987
Abbildung 4-532 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 987
Abbildung 4-533 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 988
Abbildung 4-534 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 988
Abbildung 4-535 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation 989
Abbildung 4-536 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Gesamtpopulation 989
Abbildung 4-537 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Gesamtpopulation 990
Abbildung 4-538 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Gesamtpopulation 990
Abbildung 4-539 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE der Haut (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Gesamtpopulation 991
Abbildung 4-540 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten endokrinen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 992
Abbildung 4-541 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 992
Abbildung 4-542 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten hepatischen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 993
Abbildung 4-543 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten pulmonalen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 993
Abbildung 4-544 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE der Haut aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 994
Abbildung 4-545 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu ersten Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 994
Abbildung 4-546 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 995
Abbildung 4-547 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 995
Abbildung 4-548 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 996

Abbildung 4-549 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 997
Abbildung 4-550 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 997
Abbildung 4-551 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 998

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
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	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AST	Aspartat-Aminotransferase
AWG	Anwendungsgebiet
BMS	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*

Abkürzung	Bedeutung
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*
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 Committe*)
imUE	Immunvermittelte(s) unerwünschte(s) Ereignis(se) (i*mmunemediated Adverse Events*)
imUR	Immunvermittelte unerwünschte Reaktion(en) (*immunemediated adverse reactions*)
Ipi	Ipilimumab

Abkürzung	Bedeutung
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
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*
NED	Keine Krankheitszeichen *(No Evidence of Disease)*
Nivo	Nivolumab
N.M.E.	*Not meaningful estimate*
NSCLC	Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (*Non-Small Cell Lung Cancer*)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Progression (*Progressive Disease*)
PD-1	*Programmed Cell Death Protein-1*

Abkürzung	Bedeutung
PD-L1	*Programmed Death-Ligand 1*
PD-L2	*Programmed Death-Ligand 2*
PET	*Positron Emission Tomography*
PT	Bevorzugte Begriffe (*Preferred Terms*)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QoL	Lebensqualität (*Quality of Life*)
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)
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*)
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Nivolumab (OPDIVO®) ist angezeigt als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen [1].

Bristol-Myers Squibb (BMS) hat am 27.08.2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA in der o.g. Indikation für Nivolumab vorgelegt (Verfahrensnummer 2018-09-01-D386). Mit Beschluss vom 21.02.2019 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ festgestellt, der Beschluss wurde bis zum 01.04.2021 befristet. Die Bewertung beruhte auf dem indirekten Vergleich der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Der G-BA begründet die zeitliche Befristung des Beschlusses unter anderem mit den ausstehenden Ergebnissen der zum Zeitpunkt der ersten Dossierbewertung noch laufenden Studie CA209-238, insbesondere hinsichtlich Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunkte zu Rezidiven. Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab sollen nach Fristablauf entsprechend des G-BA-Beschlusses die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven vorgelegt werden [2].

Dementsprechend wird die nachfolgende Fragestellung im vorliegenden Dossier behandelt:

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das Anwendungsgebiet von Nivolumab wurde vom G-BA am 12. August 2020 im Rahmen eines Beratungsgesprächs wie folgt festgelegt [3]:

- Pembrolizumab (nur für Patienten mit Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Beobachtendes Abwarten

BMS folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zVT, weist jedoch darauf hin, dass Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls die Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß § 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA erfüllt und weiterhin Eingang in aktuelle Leitlinienempfehlungen genommen hat [4-7]. Nach Ansicht von BMS sollte Nivolumab dementsprechend aus formalen Gründen und zur Abbildung der aktuellen Versorgungsrealität von adjuvanten Therapieoptionen des fortgeschrittenen Melanoms in die Festlegung der zVT mit aufgenommen werden.

Wenn mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 4 VerfO der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden. Im vorliegenden Dossier erbringt BMS den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der definierten zVT „beobachtendes Abwarten".

Die Wahl der zVT-Option „beobachtendes Abwarten" erfolgt insbesondere aus Konsistenz zum vorherigen Nutzenbewertungsverfahren für Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet und soll auch vor dem Hintergrund der Dynamik der Verfügbarkeit von neuen Arzneimitteln eine einheitliche Bewertung ermöglichen.

Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 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 patientenrelevanter Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit untersucht

Datenquellen

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

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung 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 i.v. alle 2 Wochen, laut Zulassung in der Adjuvanz[a]	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	• **Beobachtendes Abwarten[b]**	A3 Intervention (E3) nicht erfüllt

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E7 Sprache	Keine Einschränkungen	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
E9 Registereintrag	/	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]*

A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; EU-CTR = *EU Clinical Trials Register*; ICTRP = *International Clinical Trials Registry Platform*; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = *World Health Organization*

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

b) Gewählte Vergleichstherapie gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (5. Kapitel § 6 Abs. 4 der VerfO: „Sind mehrere Alternativen für die Vergleichstherapien gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden.“)

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.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte eine 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 zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine Phase-II-Studie (IMMUNED), welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten im Krankheitsstadium IV nach Komplettresektion im Vergleich zu Placebo untersucht [8]. Diese Studie ist aktuell noch laufend und die Ergebnisse zum Endpunkt

Gesamtüberleben stehen noch aus. Weiterhin umfasst das eingeschlossene Patientenkollektiv nicht das vollständige Anwendungsgebiet von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, da in die IMMUNED-Studie ausschließlich Patienten im Krankheitsstadium IV eingeschlossen wurden. Die IMMUNED-Studie wird im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen. Als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wird, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab, ein indirekter Vergleich zugrunde gelegt [9]. Die Vorgehensweise der systematischen Literaturrecherche zur Identifikation relevanter RCT für einen indirekten Vergleich ist nachfolgend beschrieben.

Tabelle 4-2: 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[a]	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Jegliche Vergleichstherapie	
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E7 Sprache	Keine Einschränkungen	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
E9 Registereintrag	/	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]*

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
A= Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; EU-CTR = *EU Clinical Trials Register*; ICTRP = *International Clinical Trials Registry Platform*; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = *World Health Organization*	
a) Nivolumab wurde ursprünglich in der KG-adjustierten Dosierung von 3 mg/kg KG zugelassen. Am 23.04.2018 erteilte die EMA die Zulassung für die fixe Dosierung von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen. Gemäß Zulassung der EMA liegt eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit dieses Dosisregimes mit dem zuvor zugelassenen KG-adjustierten Dosisregime vor, sodass auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit dem alten auf das neu zugelassene Dosierungsschema vorliegt. Die Intervention „3 mg Nivolumab pro kg KG alle 2 Wochen“ fällt demnach unter das Einschlusskriterium E2.	

Im Zuge der Suche für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab konnten drei RCTs identifiziert werden. So wurde zum einem die direkt vergleichende IMMUNED-Studie identifiziert, welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Krankheitsstadium IV untersucht. Wie bereits ausgeführt, wird die IMMUNED-Studie als unterstützende, direkt vergleichende Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Im Rahmen des indirekten Vergleichs wird diese Studie nicht weiter berücksichtigt. Die zweite RCT, welche identifiziert werden konnte, untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die dritte RCT, welche im Rahmen der systematischen Suche identifiziert werden konnte, untersucht die Wirksamkeit von Nivolumab im Vergleich zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Anwendungsgebiet. Somit sind Ipilimumab und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab die einzigen möglichen Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich von Nivolumab gegen die seitens des G-BA festgelegte zVT „beobachtendes Abwarten“. Die Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien zu Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“ sind in Tabelle 4-3 dargestellt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“ sind in Tabelle 4-4 dargestellt.

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[a]	A3 Intervention (E3) nicht erfüllt

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Generische Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E7 Sprache	Keine Einschränkungen	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
E9 Registereintrag	/	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]*

A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; EU-CTR =*EU Clinical Trials Register*; ICTRP = *International Clinical Trials Registry Platform*; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg =Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = *World Health Organization*

a) Gewählte Vergleichstherapie gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (5. Kapitel § 6 Abs. 4 der VerfO: „Sind mehrere Alternativen für die Vergleichstherapien gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden.“)

Tabelle 4-4: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien von Studien in der Nutzenbewertung – Suche nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Nivolumab in Kombination 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	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab Komparator eingesetzt wie in den Studien gegenüber Nivolumab	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E3 Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten[a]	A3 Intervention (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Generische Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E7 Sprache	Keine Einschränkungen	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
E9 Registereintrag	/	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]*

A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; EU-CTR = *EU Clinical Trials Register*; ICTRP = *International Clinical Trials Registry Platform*; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = *World Health Organization*

a) Gewählte Vergleichstherapie gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (5. Kapitel § 6 Abs. 4 der VerfO: „Sind mehrere Alternativen für die Vergleichstherapien gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden.“)

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten die Studien **CA209-238** und **CA184-029** als geeignete Studien für einen indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber beobachtendem Abwarten identifiziert werden. Der im vorliegenden Dossier dargestellte indirekte Vergleich beruht daher auf dem einfachen Netzwerk über den Brückenkomparator Ipilimumab.

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

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-Option „beobachtendes Abwarten“ bewertet.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte eine 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 zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine Phase-II-Studie (IMMUNED), welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten im Krankheitsstadium IV nach Komplettresektion im Vergleich zu Placebo untersucht [8]. Diese Studie ist aktuell noch laufend und die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. Weiterhin umfasst das eingeschlossene Patientenkollektiv nicht das vollständige Anwendungsgebiet von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, da in die IMMUNED-Studie ausschließlich Patienten im Krankheitsstadium IV eingeschlossen wurden. Die IMMUNED-Studie wird im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen.

Als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wird, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab, ein indirekter Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien **CA209-238** und **CA184-029** zugrunde gelegt. Im Rahmen der Erstbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386) wurde die Eignung der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung eines indirekten Vergleichs bestätigt [2].

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 (siehe Abbildung 4-1).

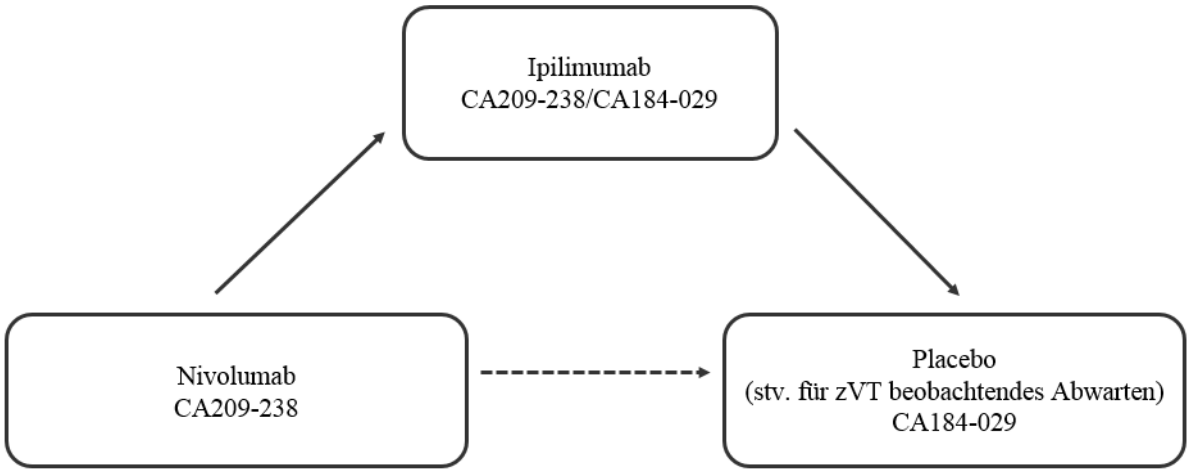


Abbildung 4-1: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Die untersuchten Endpunkte stammen aus den Kategorien Mortalität, Morbidität 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 -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 Homogenität. Für Nivolumab liegt mit der IMMUNED-Studie eine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der vom G-BA benannten zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ vor. Eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse zwischen der IMMUNED-Studie und des im vorliegenden Dossier berechneten indirekten Vergleichs der Studien **CA209-238** und **CA184-029** ist nur für den primären Endpunkt RFS durchführbar. Die Konsistenzprüfung für den Endpunkt RFS liefert konsistente Ergebnisse (s. Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2).

Die Vergleichbarkeit der Studien (Studienpopulation, Operationalisierung der Endpunkte etc.) wird in Abschnitt 4.3.2.1.2.1 beschrieben. Zum indirekten Vergleich wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC durchgeführt.

Weiterhin waren innerhalb in der Einzelstudien **CA209-238** und **CA184-029** Folgetherapien in allen Studienarmen gleichermaßen möglich, welche sich jedoch zwischen den Studien aufgrund des zeitlichen Unterschiedes der Studiendurchführung und des damit verbundenen Wandels der therapeutischen Versorgung unterscheiden. Der im vorliegenden Dossier berechnete indirekte Vergleich nach Bucher et al. beruht auf dem Vergleich von relativen Effektmaßen innerhalb der Einzelstudien, so dass Studieneffekte wie die beschriebenen Unterschiede in den möglichen Folgetherapien zu keiner relevanten Verzerrung führen. Um die Robustheit des Effektes dennoch zu überprüfen, hat BMS eine Analyse durchgeführt, die das Überleben nach dem Rezidiv für Patienten mit Folgetherapien in der Studie CA184-029 dem der Studie CA209-238 anpasst und so den Effekt der Verfügbarkeit modernerer Folgetherapien simuliert [10].

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 primär auf Basis eines indirekten Vergleichs bewertet. Als unterstützende Evidenz wurden die Ergebnisse der IMMUNED-Studie herangezogen.

In Tabelle 4-5 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-5: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 sowie der direkt vergleichenden randomisiert, kontrollierten Studie IMMUNED zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ operationalisiert durch Placebo

Endpunkt	**Indirekter Vergleich** Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	**RCT- IMMUNED** Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI][3], p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,62 [0,44; 0,88], p = 0,0063	-	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität			
Rezidivfreies Überleben (RFS)[1,2]	HR = 0,54 [0,43; 0,69], p < 0,0001	HR = 0,56 [0,35; 0,89], p = 0,011	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich - erheblich
Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)	HR = 0,62 [0,46; 0,83], p = 0,0015	-	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Verträglichkeit			
Allgemeine Verträglichkeit	Zeit bis zum ersten Auftreten von: Schwerwiegende UE HR = 1,17 [0,83; 1,64], p = 0,3656 UE Grad ≥ 3 HR = 0,98 [0,73; 1,32], p = 0,8869 Therapieabbruch wegen UE HR = 2,04 [1,24; 3,36], p = 0,0048	Anzahl von Patienten mit: Schwerwiegenden UE RR = 1,15 [0,66; 2,02], p = 0,680 UE Grad 3-4 RR = 1,61 [0,92; 2,83], p = 0,104 Therapieabbruch wegen UE RR = 3,19 [0,69; 14,65], p = 0,165	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln von RFS sowie Definition von Rezidiven: die Zensierungsregeln bei Folgetherapie sowie Definition von Rezidiven der Studie CA184-029 wurde für die Studien CA209-238 und CA184-029 verwendet.

Endpunkt	**Indirekter Vergleich** Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	**RCT- IMMUNED** Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI][3], p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
(2) Die Operationalisierung des RFS der IMMUNED-Studie umfasst im Gegensatz zur Operationalisierung des RFS der Studien CA209-238 und CA184-029 primäre Melanome (n = 2). (3) 95 %-KI des Effektschätzer für den Endpunkt RFS beruht auf eigenen Berechnungen.			

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo zeigen, dass das Gesamtüberleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,62 (95 %-KI: [0,44; 0,88], p = 0,0063)). Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo belegen damit eine rund 38 %-ige Reduktion des Sterberisikos bei erwachsenen Melanom-Patienten im Krankheitsstadium III und IV nach einer Komplettresektion.

Der statistische signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde durch die auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC eingeschränkte Sensitivitätsanalyse bestätigt. Der Unterschied in den Studienpopulationen in Bezug auf das Krankheitsstadium nach dem *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) hat somit keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs beim OS.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

Morbidität

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo zeigen, dass das rezidivfreie Überleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,54 (95 %-KI: [0,43; 0,69], p < 0,0001)). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte durch Nivolumab gegenüber Placebo um 46 % reduziert werden.

Der statistische signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde durch die auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC eingeschränkte Sensitivitätsanalyse bestätigt. Der Unterschied in den Studienpopulationen in Bezug auf das Krankheitsstadium nach AJCC hat somit keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs beim RFS.

Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie zwischen Nivolumab und Placebo bestätigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Patienten im Krankheitsstadium IV und zeigen, dass das rezidivfreie Überleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,56 (95 %-KI: [0,35; 0,89], p = 0,011)). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte durch Nivolumab gegenüber Placebo um 44 % reduziert werden.

Damit ergibt sich für den Endpunkt rezidivfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Die DMFS-Analyse wurde unter Einbeziehung aller randomisierten Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC durchgeführt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo zeigen, dass das fernmetastasenfreie Überleben mit Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,62 (95 %-KI: [0,46; 0,83], p = 0,0015)). Das Risiko des Auftretens eines Fernrezidivs konnte durch Nivolumab um 38 % reduziert werden.

Aus diesem Ergebnis resultiert für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben ein **Hinweis auf einen bträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten".

Verträglichkeit

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung wurde der Nutzen für die Endpunkte schwerwiegendes UE (SUE), UE CTCAE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE bewertet. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen, dass sich für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (HR = 1,17 (95 %-KI: [0,83; 1,37], p = 0,3656)) und für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE CTCAE Grad ≥ 3 (HR = 0,98 (95 %-KI: [0,73; 1,32], p = 0,8869)) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und Placebo für die Gesamtpopulation ergeben. Für die Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen UE ergibt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber Placebo (HR = 2,04 (95 %-KI: [1,24; 3,36], p = 0,0048). Die häufigsten Abbruchgründe unter Nivolumab waren UE der PT „Diarrhoe" und „Kolitis".

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit wurden durch die auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC eingeschränkte Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie zeigen für die Anzahl an Patienten mit SUE (RR = 1,15 (95 %-KI: [0,66; 2,02], p = 0,680)), UE CTCAE Grad 3-4 (RR = 1,61 (95 %-KI: [0,92; 2,83], p = 0,104)) und Therapieabbruch wegen UE (RR = 3,19 (95 %-KI: [0,69; 14,65], p = 0,165)) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nivolumab und Placebo. Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Nivolumab bei Therapieabbrüchen wegen UE aus dem indirekten Vergleich bestätigt sich bei Patienten im Krankheitsstadium IV nicht.

Bei der Bewertung der Resultate zur Verträglichkeit sind die oben dargestellten positiven Effekte auf die Endpunkte OS, RFS und DMFS zu bedenken. Selbst unter Berücksichtigung der Fortschritte in der systemischen Behandlung bleibt das Melanom eine klinische Herausforderung mit ernster Prognose [11]. Weiterhin ist zu beachten, dass sich ein Nachteil von Nivolumab entsprechend des indirekten Vergleichs ausschließlich auf UE bezieht, die zum Therapieabbruch führten. Da die zVT jedoch keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt dies für die Patienten gegenüber der zVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Die IMMUNED-Studie bestätigt die Verträglichkeit für das Auftreten von schwerewiegenden UE und UE CTCAE Grad 3-4 und zeigt darüber hinaus, dass eine Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu Placebo nicht zu vermehrten Therapieabbrüchen führt.

Aus diesem Ergebnis resultiert für den Endpunkt Verträglichkeit **kein über die bisher genannten Aspekte hinausgehender Zusatznutzen oder Schaden** für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Bei der Studienplanung wurden die Studien CA209-238 und CA184-029 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 BMS 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.

Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studie ausschließlich mit Melanom-Patienten an deutschen Zentren durchgeführt wurde.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der AM-NutzenV 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-Option „beobachtendes Abwarten“ leitet sich aus den statistisch signifikanten Vorteilen für Nivolumab bzgl. des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens und des fernmetastasenfreien Überlebens ab.

In der Gesamtschau lässt sich für Nivolumab ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ ableiten. Im Hinblick auf die Belegstärke liegt neben einem methodisch adäquat durchgeführten adjustierten indirekten Vergleich die unterstützend herangezogene direkt vergleichende IMMUNED Studie vor.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden zudem durch eine Sensitivitätsanalyse gestützt. 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 für den indirekten Vergleich wurden hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit bewertet. Die Studien **CA209-238** und **CA184-029** weisen hinreichend vergleichbare Design- und Strukturmerkmalen inkl. der Behandlung (Brückenkomparator) auf. Soweit zwischen den Studien Abweichungen z. B. bei der Operationalisierung der Endpunkte bestanden, konnten diese aufgrund der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten für den indirekten Vergleich ausgeglichen werden. Aus Sicht von BMS besteht für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen 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).

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

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

Nivolumab (OPDIVO®) ist angezeigt als Monotherapie für die adjuvante Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen [1].

Bristol-Myers Squibb hat am 27.08.2018 ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA in der o.g. Indikation für Nivolumab vorgelegt (Verfahrensnummer 2018-09-01-D386). Mit Beschluss vom 21.02.2019 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nivolumab gegenüber der zVT „beobachtendes Abwarten“ festgestellt, der Beschluss wurde bis zum 01.04.2021 befristet. Die Bewertung beruhte auf dem indirekten Vergleich der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab). Der G-BA begründet die zeitliche Befristung des Beschlusses unter anderem mit den ausstehenden Ergebnissen der zum Zeitpunkt der ersten Dossierbewertung noch laufenden Studie CA209-238, insbesondere hinsichtlich Auswertungen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowie die Endpunkte zu Rezidiven. Für die erneute Nutzenbewertung von Nivolumab sollen nach Fristablauf entsprechend des G-BA-Beschlusses die Ergebnisse zu allen patientenrelevanten Endpunkten, insbesondere zum Gesamtüberleben und zu den Rezidiven vorgelegt werden.

Dementsprechend wird die nachfolgende Fragestellung im vorliegenden Dossier behandelt:

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 gewählten 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 i.v. alle 2 Wochen (240 mg) bzw. alle 4 Wochen (480 mg) 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 12. August 2020 im Rahmen eines Beratungsgesprächs wie folgt festgelegt [3]:

- Pembrolizumab (nur für Patienten mit Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Dabrafenib in Kombination mit Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation-positivem Melanom im Tumorstadium III nach vollständiger Resektion)

oder

- Beobachtendes Abwarten

BMS folgt grundsätzlich der Festlegung des G-BA im Hinblick auf die zVT, weist jedoch darauf hin, dass Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet ebenfalls die Kriterien zur Festlegung der zVT gemäß § 6 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA erfüllt und weiterhin Eingang in aktuelle Leitlinienempfehlungen genommen hat [4-7]. Nach Ansicht von BMS sollte Nivolumab dementsprechend aus formalen Gründen und zur Abbildung der aktuellen Versorgungsrealität von adjuvanten Therapieoptionen des fortgeschrittenen Melanoms in die Festlegung der zVT mit aufgenommen werden.

Wenn mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig sind, kann gemäß 5. Kap. § 6 Abs. 4 VerfO der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden. Im vorliegenden Dossier erbringt BMS den Nachweis des Zusatznutzens gegenüber der definierten zVT „beobachtendes Abwarten".

Die Wahl der zVT-Option „beobachtendes Abwarten" erfolgt aus Gründen der Konsistenz zum vorherigen Nutzenbewertungsverfahren für Nivolumab in diesem Anwendungsgebiet und soll auch vor dem Hintergrund der Dynamik der Verfügbarkeit von neuen Arzneimitteln eine einheitliche Bewertung ermöglichen.

Endpunkte

Gemäß § 2 Abs. 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 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 RCT müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene 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/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

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 von RCT von Nivolumab mit der vom G-BA benannten zVT-Option „beobachtenden Abwarten“ (*Head-to-Head* Studien, H2H)

2. Zusatznutzennachweis durch einen indirekten Vergleich von Nivolumab mit der vom G-BA benannten zVT-Option „beobachtenden Abwarten“ auf Basis von RCT

Vor Durchführung der bibliographischen Recherche wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1dargelegten Fragestellungen geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-6.

Bei der vorliegenden Fragestellung wurde das Einschlusskriterium als erfüllt angesehen, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag [12].

Patientenpopulation

Es wurden gemäß der Fragestellung für das vorliegende Dossier Studien zur adjuvanten Behandlung Erwachsener (Alter ≥ 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, bis zum Eintreten inakzeptabler Toxizität oder bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten [1].

Vergleichstherapie

Gemäß der zVT-Festlegung des G-BA [3] wurden Studien eingeschlossen, die „beobachtendes Abwarten“ als Vergleichstherapie umfassen.

Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

Es wurden ausschließlich RCT (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.

Registereintrag

In der Literaturdatenbank der *Cochrane Library* sind neben Publikationen auch neuere Studienregistereinträge indiziert. Gemäß Anforderungen der Dossiervorlage wird eine separate Suche nach relevanten Studien in den Studienregistern clinicaltrials.gov, *EU Clinical Trials Register* (EU-CTR) und der *International Clinical Trials Registry Platform* der *World Health Organization* (WHO ICTRP) gefordert. Entsprechende Treffer sollten somit über die Suche in den Studienregistern identifiziert werden können, sodass sie im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche ausgeschlossen werden können. Ungeachtet dessen wurde überprüft, ob relevante Studien, die anhand dieses Selektionskriteriums ausgeschlossen wurden, in der Studienregistersuche tatsächlich identifiziert wurden.

Tabelle 4-6: 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[a]	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	• **Beobachtendes Abwarten[b]**	A3 Intervention (E3) nicht erfüllt

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E7 Sprache	Keine Einschränkungen	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
E9 Registereintrag	/	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]*

A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; EU-CTR = *EU Clinical Trials Register*; ICTRP = *International Clinical Trials Registry Platform*; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = *World Health Organization*

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

b) Gewählte Vergleichstherapie gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (5. Kapitel § 6 Abs. 4 der VerfO: „Sind mehrere Alternativen für die Vergleichstherapien gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden.")

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte eine 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 zVT-Option „beobachtendes Abwarten" identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine Phase-II-Studie (IMMUNED), welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten im Krankheitsstadium IV nach Komplettresektion im Vergleich zu Placebo untersucht [8]. Diese Studie ist aktuell noch laufend und die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. Weiterhin umfasst das eingeschlossene Patientenkollektiv nicht das vollständige Anwendungsgebiet von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, da in die IMMUNED-Studie ausschließlich Patienten im Krankheitsstadium IV eingeschlossen wurden. Die IMMUNED-Studie wird im vorliegenden

Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen. Als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wird, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab, ein indirekter Vergleich zugrunde gelegt [9]. Die Vorgehensweise der systematischen Literaturrecherche zur Identifikation relevanter RCT für einen indirekten Vergleich ist nachfolgend beschrieben.

Systematische Literaturrecherche als Basis des indirekten Vergleichs

Im ersten Schritt wurde nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel Nivolumab im zugelassenen Anwendungsgebiet gesucht. Dabei wurde im Wesentlichen entsprechend der oben für die Suche nach direkt vergleichenden RCT dargestellten Methodik vorgegangen. Eine Abweichung betraf die Wahl der Vergleichstherapie: Bei der Suche nach für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien für Nivolumab wurde keine Einschränkung auf eine Vergleichstherapie vorgenommen, d.h. es erfolgte keine Festlegung auf einen potenziellen Brückenkomparator.

Tabelle 4-7: 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[a]	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Jegliche Vergleichstherapie	
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E7 Sprache	Keine Einschränkungen	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E9 Registereintrag	/	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]*
A= Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; EU-CTR = *EU Clinical Trials Register*; ICTRP = *International Clinical Trials Registry Platform*; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = *World Health Organization* a) Nivolumab wurde ursprünglich in der KG-adjustierten Dosierung von 3 mg/kg KG zugelassen. Am 23.04.2018 erteilte die EMA die Zulassung für die fixe Dosierung von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen oder 480 mg alle 4 Wochen. Gemäß Zulassung der EMA liegt eine Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit dieses Dosisregimes mit dem zuvor zugelassenen KG-adjustierten Dosisregime vor, sodass auch eine Übertragbarkeit der Ergebnisse aus Studien mit dem alten auf das neu zugelassene Dosierungsschema vorliegt. Die Intervention „3 mg Nivolumab pro kg KG alle 2 Wochen“ fällt demnach unter das Einschlusskriterium E2.		

Ein Ergebnis der systematischen Suche vorwegnehmend ist festzuhalten, dass im Zuge dieser Suche drei RCTs identifiziert werden konnten. So wurde zum einem die direkt vergleichende IMMUNED-Studie identifiziert, welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab im Vergleich zu Placebo bei Patienten im Krankheitsstadium IV untersucht. Wie bereits im vorherigen Abschnitt aufgeführt, wird die IMMUNED-Studie als unterstützende, direkt vergleichende Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Im Rahmen des indirekten Vergleichs wird diese Studie nicht weiter berücksichtigt. Die zweite RCT untersucht die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab im Vergleich zu Ipilimumab. Die dritte RCT untersucht die Wirksamkeit von Nivolumab im Vergleich zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab. Somit sind Ipilimumab und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab die einzigen möglichen Brückenkomparatoren für den indirekten Vergleich von Nivolumab gegenüber der seitens des G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“. Die Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien zu Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“ sind in Tabelle 4-8 dargestellt. Die Ein- und Ausschlusskriterien für relevante Studien zu Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab gegenüber „beobachtendes Abwarten“ sind in Tabelle 4-9 dargestellt.

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

Tabelle 4-8: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung - Such 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

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E2 Intervention	Ipilimumab als Komparator eingesetzt wie in den Studien gegenüber Nivolumab	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten[a]	A3 Intervention (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Generische Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E7 Sprache	Keine Einschränkungen	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
E9 Registereintrag	/	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]*

A = Ausschlusskriterium; E = Einschlusskriterium; EU-CTR = *EU Clinical Trials Register*; ICTRP = *International Clinical Trials Registry Platform*; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = *World Health Organization*

a) Gewählte Vergleichstherapie gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (5. Kapitel § 6 Abs. 4 der VerfO: „Sind mehrere Alternativen für die Vergleichstherapien gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden.“)

Tabelle 4-9: Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in der Nutzenbewertung - Such nach RCT für einen indirekten Vergleich mit Nivolumab in Kombination Ipilimumab als Brückenkomparator

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	A1 Patientenpopulation (E1) nicht erfüllt

Einschlusskriterien		**Ausschlusskriterien**
E2 Intervention	Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab Komparator eingesetzt wie in den Studien gegenüber Nivolumab	A2 Intervention (E2) nicht erfüllt
E3 Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten[a]	A3 Intervention (E3) nicht erfüllt
E4 Endpunkte	Mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in mindestens einer der folgenden Kategorien: • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Generische Lebensqualität • Verträglichkeit	A4 Endpunkt (E4) nicht erfüllt
E5 Studientypen	RCT	A5 Studientyp (E5) nicht erfüllt
E6 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E7 Sprache	Keine Einschränkungen	
E8 Datenquelle	Originalpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar	A8 Datenquelle (E8) nicht erfüllt
E9 Registereintrag	/	A9 Treffer ist Eintrag aus anderweitig durchsuchtem Register (d. h. clinicaltrials.gov, EU-CTR oder WHO ICTRP) *[nur anwendbar auf Treffer aus der Suche in der Literaturdatenbank der Cochrane Library]*

A= Ausschlusskriterium; E= Einschlusskriterium; EU-CTR = *EU Clinical Trials Register*; ICTRP = *International Clinical Trials Registry Platform*; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; mg = Milligramm; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; WHO = *World Health Organization*

a) Gewählte Vergleichstherapie gemäß Festlegung der zVT durch den G-BA (5. Kapitel § 6 Abs. 4 der VerfO: „Sind mehrere Alternativen für die Vergleichstherapien gleichermaßen zweckmäßig, kann der Zusatznutzen gegenüber einer dieser Therapien nachgewiesen werden.“)

Im Rahmen der systematischen Literaturrecherche konnten die Studien **CA209-238** und **CA184-029** als geeignete Studien für einen indirekten Vergleich identifiziert werden. Der im vorliegenden Dossier dargestellte indirekte Vergleich beruht daher auf dem einfachen Netzwerk über den Brückenkomparator Ipilimumab.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurde am 10.02.2021 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (*Cochrane Central Register of Controlled Trails*) durchgeführt. Generelle Einschränkungen, z. B. in Bezug auf Sprache oder Zeitraum, wurden nicht vorgenommen. Für EMBASE und MEDLINE wurde der RCT-Filter nach Wong 2006 [13] verwendet. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-6. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.1.1.2beschrieben.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Nivolumab

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für indirekte Vergleiche erfolgte analog zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 10.02.2021. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-7. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschrieben.

Suche nach Ipilimumab

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab als Brückenkomparator erfolgte analog zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 10.02.2021. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-8. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschrieben.

Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT für indirekte Vergleiche mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Brückenkomparator erfolgte analog zur Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel am 10.02.2021. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-9. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in Studienregistern wurde am 01.02.2021 in den Studienregistern clinicaltrails.gov und *EU Clinical Trails Register* (EU-CTR). Das Suchportal der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der WHO war wegen des hohen Datenzugriffs aufgrund der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt erreichbar. Eine Darstellung von Registereinträgen des Studienregister ICTRP der WHO erfolgt aus o.g. Gründen nicht. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-6. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln und mit einer jeweils adaptierten Suchstrategie durchgeführt. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche werden in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben

Um die Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung der identifizierten relevanten Studien zu überprüfen, wurde anschließen in den Studienergebnisdatenbanken der *European Medicines Agency* (EMA) (*Clinical Data*) und des Arzneimittelinformationssystems (AMIce) nach den aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern identifizierten, relevanten Studien gezielt gesucht. Als Suchbegriffe wurden verschiedene Varianten der Intervention und Studienidentifikationsnummern verwendet. Die Recherchestrategie wurde weder zeitlich, sprachlich noch anhand des Status der Studie eingeschränkt.

Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Nivolumab

Die Suche nach RCT mit Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für indirekte Vergleiche in Studienregistern/Studienergebnisdaten erfolgte analog zur Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel am 01.02.2021. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-7. Die individuellen Suchstrategien in den Studienregistern clinicaltrails.gov, EU-CTR und der Plattform ICTRP sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der Suche werden in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschrieben.

Suche nach Ipilimumab

Die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab als Brückenkomparator erfolgte analog zur Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel am 02.02.2021. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-8. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschrieben.

Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Brückenkomparator erfolgte analog zur Suche nach RCT für das zu bewertende Arzneimittel am 01.02.2021. Die relevanten, vorab definierten Einschlusskriterien befinden sich in Tabelle 4-9. Die individuellen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert. Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche werden in Abschnitt 4.3.2.1.1 beschrieben.

Um die Vollständigkeit der Ergebnisdarstellung der identifizierten relevanten Studien für indirekte Vergleiche zu überprüfen, wurde anschließen für Nivolumab und Ipilimumab in den Studienergebnisdatenbanken der EMA (*Clinical Data*) und des AMIce nach den aus der bibliografischen Literaturrecherche und der Recherche in Studienregistern identifizierten, relevanten Studien gezielt gesucht. Als Suchbegriffe wurden verschiedene Varianten der Intervention und Studienidentifikationsnummern verwendet. Die Recherchestrategie wurde weder zeitlich, sprachlich noch anhand des Status der Studie eingeschränkt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen[1]. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Internetseite des G-BA wurde am 02.02.2021 nach der Intervention (Nivolumab) bzw. dem Brückenkomparator (Ipilimumab), den jeweiligen Handelsnamen (OPDIVO®, Yervoy®), der Indikation („Melanom“) sowie den Studiennamen und -nummern (CA209-238, CA184-029, CheckMate238, IMMUNED, CA209-915, CheckMate 915, NCT00636168, NCT02388906, NCT02523313, NCT03068455), die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche und der Suche in Studienregistern und/oder Studienergebnisdatenbanken als relevant identifiziert wurden, durchsucht.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 wurden in einem ersten Schritt Duplikate 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; CA209-238 und CA184-029) bzw. die vorliegende Publikation (IMMUNED-Studie) der eingeschlossenen Studien herangezogen [8, 14-18].

Entsprechend den Vorgaben der Modulvorlage wurden zunächst für die Bewertung auf Studienebene Informationen bewertet zu:

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

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

Falls bereits das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als „hoch“ eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den betreffenden Endpunkt ebenfalls als „hoch“ bewertet. Andernfalls wurden bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nach den Vorlagen 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“ diente der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise.

Ausgehend von der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene erfolgt die Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene. Hierzu wurden folgende Kriterien gemäß des Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen [12]:

- **hohe qualitative Ergebnissicherheit:** Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- **mäßig 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.) erfolgt 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 [12]. Wurde keine der Anforderungen für Beleg, Hinweis oder Anhaltspunkt erfüllt, erfolgt die Klassifizierung als kein nachgewiesener Zusatznutzen.

Gemäß § 5 Abs. 5 Satz 3 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA können neben direkten Vergleichsstudien auch indirekte Vergleiche für die Bewertung des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels gegenüber der zVT herangezogen werden. Auch für die Studien eines indirekten Vergleichs erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene wie oben beschrieben. Diese Einschätzung des Verzerrungspotenzials dient, ebenso wie die Prüfung der Vergleichbarkeit der Studien, der Untersuchung und Darlegung der Validität des indirekten Vergleichs (*indirect treatment comparison*, ITC).

Die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis eines ITC hinsichtlich der Belegstärke erfolgt analog dem Prozedere bei Vorliegen einer direkt vergleichenden Studie: 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 eines ITC werden unterschiedliche Einflussgrößen berücksichtigt: Zum einen Anzahl, Verzerrungspotential und Operationalisierung 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. potentieller 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)[2]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[3] bzw. STROBE-

[2] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[3] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

Statements[4] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des *Consolidated Standards of Reporting Trails* (CONSORT)-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart.

Studienziel, Studiendesign, die Intervention, 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 eingingen. Studienabbrüche und 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-Charts* aus dem CONSORT dargestellt (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 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

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

(Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

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

Patientencharakteristika

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (siehe Tabelle 4-6) 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
- Altersgruppen
- Ethnie
- Region
- BRAF Status
- Serumspiegel der LDH 1 zu Studienbeginn (nur für CA184-029 und CA209-238)
- Zeit seit Tumorresektion bis zur Randomisierung in Wochen (nur für CA184-029 und CA209-238)
- ECOG Perfomance Status
- Stadium der Erkrankung gemäß AJCC (*American Joint Committee on Cancer*) zu Studienbeginn

Weitere Patientencharakteristika und Tumoreigenschaften sind den CSR der Studien CA184-029 und CA209-283 [14, 18] sowie dem Supplement zur Publikation der IMMUNED-Studie [17] zu entnehmen.

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 Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit herangezogen.

- **Mortalität**
    - Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS)
- **Morbidität**
    - Rezidive und rezidivfreies Überleben (*Recurrence-Free Survival*, RFS)
    - Fernmetastasenfreies Überleben (*Distant Metastasis-Free Survival*, DMFS) nur für CA184-029 und CA209-238)
    - Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 (nur auf Einzelstudienebene für CA184-029 und CA209-238, keine Berechnung eines indirekten Vergleichs (s. Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4)):
        - 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) (nur auf Einzelstudienebene für CA184-029 und CA209-238, keine Berechnung eines indirekten Vergleichs (s. Abschnitt 4.3.2.1.3.1.5)):
        - Gesundheitlicher Status insgesamt
        - Körperliche Funktion
        - Rollenfunktion
        - Emotionale Funktion
        - Kognitive Funktion
        - Soziale Funktion
- **Verträglichkeit**
    - jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), ergänzend berichtet
    - UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (nur für CA184-029 und CA209-238)
    - UE mit CTCAE Grad 3 – 4 (nur für IMMUNED)
    - schwerwiegende UE (SUE)
    - zum Therapieabbruch führende UE
    - UE von besonderem Interesse (nur für CA184-029 und CA209-238)

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

Datenschnitte

Tabelle 4-10: Übersicht der Datenschnitte der Studien IMMUNED, CA209-238 und CA184-029

Studie	Endpunktkategorie					
	Mortalität	**Morbidität**			**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit**
	Gesamt-überleben (OS)	Rezidiv-freies Überleben (RFS)	Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS)	Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30	UE, UE Grad 1-2, UE Grad ≥ 3, SUE, Therapieabbruch wegen UE, UE von besonderem Interesse
IMMUNED	-[a]	02.07.2019 Interimsanalyse	-[b]	-[b]	-[b]	02.07.2019 Interimsanalyse
CA209-238	-	12.06.2017 - Geplanter Mindestzeitraum für die Interimsanalyse des RFS				
	-	14.12.2017 - RFS- und DMFS Auswertung auf Anforderung der Zulassungsbehörden		-	-	-
	29.01.2020 - Finale Auswertung des RFS und OS					
CA184-029	17.12.2013 - Finale primäre RFS-Auswertung - Formale Interimsanalyse für OS und DMFS; Daten gegenüber BMS und EORTC nicht offen gelegt.					
	13.05.2016 - Finale Auswertung des OS und DMFS - *Follow-Up* Auswertung für RFS					
Indirekter Vergleich						
CA209-238	29.01.2020	29.01.2020	29.01.2020	n.d.	n.d.	29.01.2020
CA184-029	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016	n.d.	n.d.	13.05.2016

Studie	Endpunktkategorie

n.d. = nicht durchgeführt; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis

a) Es liegt zum Zeitpunkt der Interimsanalyse des RFS keine Analyse zum OS vor. Die finale Analyse des RFS und OS sowie aller weiteren sekundären Endpunkte ist nach einem *Follow-up* von 24 Monaten geplant.

b) Das Studienprotokoll der IMMUNED-Studie sieht keine Analysen des DMFS, der krankheitsbezogenen sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 vor.

Datenschnitte der IMMUNED-Studie

Eine Interimsanalyse des RFS erfolgte zum 02.07.2019. Alle dargestellten Analysen zur **IMMUNED-**Studie beziehen sich auf den Datenschnitt vom 02.07.2019 mit einem medianen *Follow-up* von 28,4 Monaten.

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 Zulassungsbehörden, ein weiterer Datenschnitt für die Endpunkte RFS und DMFS am 14. Dezember 2017. Die finale Auswertung des RFS war geplant nach einem *Follow-up* von mindestens 36 Monaten (450 RFS-Ereignissen) und die finale Auswertung des OS nach einem *Follow-up* von mindestens 48 Monaten für alle in der Studie CA209-238 eingeschlossenen Patienten. Zum Datenschnitt am 29. Januar 2020 erfolgte die finale Analyse des RFS und OS (Mindest-*Follow-up* ≈ 48 Monate). 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 BMS nicht zugängig gemacht wurden. Die finale Auswertung des OS und DMFS sowie die *Follow-up*-Auswertung des RFS erfolgten am 13. Mai 2016 (Mindest-*Follow-up* ≈ 53 Monate).

Datenschnitte für den indirekten Vergleich

Für alle Analysen der Studie CA209-238 wurde der Datenschnitt vom 29. Januar 2020 herangezogen. Für alle Analysen der Studie CA184-029 wurde der Datenschnitt vom 13. Mai 2016 herangezogen. Diese beiden Datenschnitte weise eine ähnliche minimale Beobachtungszeit von ca. 4 Jahren auf und wurden deshalb für den indirekten Vergleich herangezogen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Patientenrelevanz

Die Verlängerung des Gesamtüberlebens gilt in der Onkologie unbestritten als patientenrelevanter Endpunkt und herausragendes Therapieziel [19, 20]. In der adjuvanten Therapiesituation des malignen Melanom ist eine Verlängerung des Gesamtüberlebens explizit als primäres Therapieziel definiert [4].

Operationalisierung/Validität

Das Gesamtüberleben wurde in der **IMMUNED-Studie**, der Studie **CA209-238** und der Studie **CA184-029** als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache definiert. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wurde das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren.

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

Morbidität

Rezidive und rezidivfreies Überleben (Recurrence-free Survival, RFS)

Patientenrelevanz

Nach operativer Entfernung nachweisbarer Tumore (R0-Resektion) ist das Ziel der adjuvanten Therapie die Senkung des Rezidivrisikos durch Eliminierung von Mikrometastasen und somit eine Heilung des Patienten [21]. Bei Patienten im AJCC-Krankheitsstadium IIIA – C oder IV besteht ein hohes Rezidivrisiko. Dabei ist ein Rezidiv häufig mit dem Auftreten von Fernmetastasen verbunden, insbesondere bei Patienten, die bereits Metastasen hatten (Stadium IV) [22, 23]. 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 [4, 24]. Tritt die Erkrankung in Form eines Rezidivs wieder auf, so bedeutet dies für den Patienten, dass der Heilversuch der bisherigen Therapie gescheitert ist.

Darüber hinaus nehmen mit zunehmender Metastasierung und fortgeschrittenem Krankheitsstadium 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 der Lebensqualität [4]. Das Wiederauftreten der Erkrankung bedeutet für den Patienten weitere therapeutische Interventionen, die zu weiteren Komplikationen und Nebenwirkungen 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.

Aus Sicht der EMA ist für den individuellen Patienten der Endpunkt RFS (entspricht der Definition von *Disease-free Survival* [DFS]) insbesondere im adjuvanten Therapiesetting von Relevanz [25]. Dieser Endpunkt wird regelmäßig auch in klinischen Studien in diesem Anwendungsgebiet verwendet und wird von Fachgesellschaften zur Beurteilung des klinischen Nutzens adjuvanter Therapien herangezogen.

Der G-BA bewertet das Auftreten eines Rezidivs als patientenrelevanten Endpunkt, da Patienten im Anwendungsgebiet der adjuvanten Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit einem kurativen Therapieansatz behandelt werden und ein Rezidiv bedeutet, dass der Versuch der Heilung nicht erfolgreich war. Rezidive können über den Endpunkt Rezidive (Ereignisraten getrennt nach Einzelkomponenten) und RFS abgebildet werden [2, 26, 27].

Zusammenfassend sind die Endpunkte Rezidive und RFS als patientenrelevant einzustufen.

Operationalisierung/Validität

In der **IMMUNED-Studie** ist das RFS definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal-, oder fernmetastasiert), eines neuen primären Melanoms oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet. Für Patienten, die kein Rezidiv aufweisen und nicht verstarben, wurde das RFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung des Tumorstatus zensiert.

Die Krankheit wurde zu Studienbeginn (*Baseline*) und anschließend alle 12 Wochen über 3 Jahre mittels Computertomographie (*Computed Tomography*, CT) oder Magentresonanztomographie (MRT), oder beidem, beurteilt. Ab dem 4. Jahr nach Randomisierung erfolgt die Bewertung alle 6 Monate. Ab einen Zeitraum von 5 Jahren bis zu einem maximalen Zeitraum von 6 Jahren wird alle 6 Monate eine Lymphknoten-Sonographie durchgeführt.

Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach ITT-Prinzip ein. Neben der Zeit bis zum Ereignis Rezidiv oder Tod werden auch die Ereignisraten der Einzelkomponenten der Rezidive (lokales Rezidiv, Fernrezidiv, neues primäres Melanom) berichtet.

Im vorliegenden Dossier wird für die Studie **CA209-238** die Operationalisierung der Zensierungsregel und Definition gemäß der Studie CA184-029 verwendet. Das RFS ist dementsprechend definiert als Zeit zwischen Datum der Randomisierung und dem Auftreten des ersten Rezidivs (lokal-, regional- oder fernmetastasiert) 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.

Die Krankheit wurde im 1. Jahr zu Studienbeginn (*Baseline*) und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) mittels CT oder MRT bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen (± 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. Neben der Zeit bis zum Ereignis Rezidiv oder Tod (RFS) werden auch die Ereignisraten der Einzelkomponenten der Rezidive (lokales/regionales Rezidiv, Fernrezidiv, Tod vor Eintreten des Rezidivs) berichtet.

In der Studie **CA184-029** war das RFS definiert als Zeit zwischen 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 CT- und MRT-Untersuchungen vorgeschrieben. Zur Charakterisierung einer neuen Läsion wurden 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 (± 2 Wochen) über 3 Jahre bewertet.

Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein. Neben der Zeit bis zum Ereignis Rezidiv oder Tod (RFS) werden auch die Ereignisraten der Einzelkomponenten der Rezidive (lokales/regionales Rezidiv, Fernrezidiv, Tod vor Eintreten des Rezidivs) berichtet.

Fernmetastasen freies Überleben (Distant Metastasis-free Survival, DMFS)

Patientenrelevanz

Mit dem Auftreten von Fernmetastasen beginnt bei den meisten Melanompatienten (Krankheitsstadium IV) die palliative Behandlung. Das primäre Ziel der palliativen Therapie ist nicht die Heilung, sondern eine Symptomlinderung und die Verlängerung der Überlebenszeit [4, 24] Trotz des Einsatzes aller verfügbaren Behandlungsoptionen führt ein fernmetastasiertes Melanom meist zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und letztendlich zum Tod des Patienten [4]. 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 [11]. 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 [28].

Mit zunehmender Metastasierung und fortgeschrittenem Krankheitsstadium nehmen ebenfalls die krankheitsassoziierten Symptome zu. Bei Auftreten von Fernmetastasen verschlechtert sich der Allgemeinzustand des Patienten, was mit einer Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. Die Patienten leiden dann unter Schmerzen und Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Fatigue sowie im Fall von Hirnmetastasen zudem unter neurologischen/kognitiven Ausfällen. Die Teilnahme am Sozial- oder Berufsleben ist oft nicht mehr vollständig möglich und führt zu einem Verlust an Lebensqualität [4]. Hierbei weisen insbesondere Patienten mit einem malignen Melanom im Vergleich zu Patienten mit anderen Formen von Krebserkrankungen einen hohen Bedarf an palliativer Versorgung auf [29].

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 Lebenszeit 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 DMFS wurde in der **IMMUNED-Studie** nicht erfasst, da ausschließlich Patienten im Krankheitsstadium IV in die Studie eingeschlossen wurden und somit das DMFS keinen sinnvollen Endpunkt darstellt.

Das 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 (± 7 Tage) im 1. Jahr bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen (± 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 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 (± 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 [30]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [31] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der Morbidität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [32] und Crizotinib [33] jeweils bei der Behandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (*Non-Small Cell Lung Cancer,* NSCLC) sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeloproliferativer Erkrankungen [34, 35].

In der **IMMUNED-Studie** wurden keine Daten zur Symptomatik erhoben.

Die Erhebung der Symptomatik erfolgte in der Studie **CA209-238** jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu definierten Zeitpunkten (siehe Abschnitt. 4.3.2.1.3.1.4).

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 Abschnitt 4.3.2.1.3.1.4).

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 den eingeschlossenen Studien 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 [30]. Auf Basis der Ergebnisse, die mit diesem reliablen und validen Patientenfragebogen [31] erhoben wurden, ist bereits der Zusatznutzen von anderen onkologischen Arzneimitteln bzgl. der gesundheitsbezogenen Lebensqualität durch den G-BA beurteilt worden: Für Afatinib [32] und Crizotinib [33] jeweils bei der Behandlung des NSCLC sowie für Ruxolitinib bei der Behandlung chronisch myeoloproliferativer Erkrankungen [34, 35].

In der **IMMUNED-Studie** wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte in der Studie **CA209-238** jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu definierten Zeitpunkten (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.5).

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 Abschnitt 4.3.2.1.3.1.5).

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 Therapien in der **IMMUNED**-Studie wurde in Form von UE unabhängig und abhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 90 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Davon ausgenommen waren Studienteilnehmer, die eine neue anti-neoplastische Therapie begannen. Alle schwerwiegenden UE (SUE), welche nach dem Beginn einer neuen anti-neoplastischen Therapie auftraten und von denen nach Einschätzung des Prüfarztes angenommen werden konnte, dass sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden erfasst. Die Darstellung der Ergebnisse (Gesamtraten) bei UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation erfolgt im vorliegenden Dossier zu:

- jeglichen UE,
- schweren UE (UE CTACE Grad 3 – 4),
- SUE und
- Therapieabbruch wegen UE.

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in den Studien **CA209-238** und **CA184-029** 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 und die um solche Ereignisse bereinigt wurden, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Folgende *Preferred Terms* (PT) aus der Systemorganklasse (SOC) „Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)“ wurden nach Sichtung aller in der Studie aufgetretenen UE ausgeschlossen und nicht berücksichtigt:

- 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)

Die Darstellung der Ergebnisse (Gesamtrate) bei UE erfolgt im vorliegenden Dossier zu:

- jeglichen UE,
- schweren UE (UE CTACE Grad ≥ 3),
- SUE,
- Therapieabbruch wegen UE und
- UE von besonderem Interesse, differenziert nach Schweregrad für
    - spezifische UE (Studie **CA209-238** und **CA184-029** entsprechend der Definitionen aus CA209-238): Endokrine UE, Gastrointestinale UE, Hepatische UE, Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion, Pulmonale UE, Renale UE, UE der Haut

Die Analyse erfolgte auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis, um die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsarmen adäquat zu berücksichtigten.

Zusätzlich werden die UE für die Studien **CA209-238** und **CA184-029** nach SOC und PT dargestellt. Als Selektionskriterium werden die in der Modulvorlage definierten Grenzen zur Darstellung zugrunde gelegt.

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in den eingeschlossenen Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) und der Schweregrad der UE gemäß *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) vorgenommen:

- Studie IMMUNED: MedDRA Version 17.0
- Studie CA209-238: MedDRA Version 22.1
- Studie CA184-029: MedDRA Version 22.1

Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Time-to-event-Endpunkte

Mortalität (OS), Morbidität (RFS und DMFS) und Verträglichkeit

Für die **IMMUNED**-Studie und die Studien **CA209-238** und **CA184-029** wurde zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses ein 2-seitiger log-rank-Test verwendet. Hazard Ratios und zugehörige Konfidenzintervalle (KI) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt.

Binäre Endpunkte

Verträglichkeit (nur IMMUNED-Studie)

Für die IMMUNED-Studie sind die Ereignisraten für die Verträglichkeitsendpunkte rein deskriptiv berichtet, patientenindividuelle Daten liegen BMS nicht vor. Entsprechend konnten keine Ereigniszeitanalysen für die UE berechnet werden. Aufgrund ähnlicher medianer Behandlungszeiten zwischen der Nivolumab- und Placebo-Gruppe (21,9 und 24,1 Wochen) werden Auswertungen in Form von relativen Risiken (RR), Odds Ratios (OR) sowie der absoluten Risikodifferenz (RD), jeweils mit entsprechendem 95 %-KI, als sachgerecht erachtet. Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt in diesem Fall vornehmlich auf Grundlage des RR.

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 *Minimal Important Difference* (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. Ein gemischtes Modell für wiederholte Messungen (*Mixed Model for Repeated Measurements*, MMRM) wurde für die Analyse der Werteänderung gegenüber dem Ausgangswert verwendet. Differenzen der

zugehörigen Schätzer (*least square means*) sowie standardisierte mittlere Differenzen (SMD) (Hedges' g) inklusive zugehöriger 95 %-KI wurden ermittelt.

Ableitung des Zusatznutzen

Der Zusatznutzen wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs in Abschnitt 4.2.5.6 der Studien **CA209-238** und **CA184-029** abgleitet. Die IMMUNED-Studie wird als unterstützende Evidenz herangezogen. 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 nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung[5] erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[6] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität[7, 5] erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0{,}05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es konnte nur eine direkt vergleichende randomisierte, kontrollierte klinische Studie (IMMUNED) identifiziert werden, aus diesem Grund kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden. Die Darstellung der Methodik des für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen indirekten Vergleichs auf Basis der RCT CA209-238 und CA184-029 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 -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

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 vorliegenden Modul 4I werden keine Sensitivitätsanalysen für die **IMMUNED**-Studie dargestellt, da diese im Rahmen der Interimsanalyse nicht publiziert wurden.

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

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.1).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach

Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Durchgeführte Subgruppenanalysen der IMMUNED-Studie

Für das Auftreten von Rezidiven (lokal-, oder fernmetastasiert, neues primäres Melanom) oder Tod wurden im Rahmen der Interimsanalyse der **IMMUNED**-Studie nachfolgende Subgruppenanalysen berechnet:

- Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Stadieneinteilung (M1a vs. M1b vs. M1c und M1a+b vs. M1c)
- ECOG-Perfomance Status (Grad 1 vs. Grad 0)
- Gehirnmetastasen (M1c mit Gehirnmetastasen vs. M1c ohne Gehirnmetastasen)
- PD-L1-Expression (< 5 % vs. ≥ 5 %)
- BRAF-Mutationsstatus (Mutation vs. Wildtyp)
- NRAS-Mutationsstauts (Mutation vs. Wildtyp und nicht berichtet)
- Adjuvante systemische Vortherapie (ja vs. nein)
- Vorausgegangene Strahlentherapie (ja vs. nein)

Methodik der Subgruppenanalyse

Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen für die verschiedenen Subgruppen wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazard mit Behandlung, Subgruppe und dem Interaktionsterm Behandlung x Subgruppe als Kovariate verwendet. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test ermittelt.

Darstellung und Interpretation der Ergebnisse

Die Interaktions-p-Werte der jeweiligen Tests der Subgruppenanalysen innerhalb der IMMUNED-Studie werden tabellarisch nach Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Gemäß den Allgemeinen Methoden des IQWiG [12] weist ein Interaktions-p-Wert von < 0,05 auf eine Effektmodifikation hin.

Bezugnehmend auf die im Rahmen der erstmaligen Nutzenbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Verfahrensnummer 2018-09-01-D386) durch BMS vorgebrachten Analysen [9, 36] werden keine Subgruppenanalysen für den **indirekten Vergleich** im vorliegenden Dossier dargestellt.

Im Dossier zum Erstverfahren legte BMS Subgruppenanalysen (u.a. für die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht und Krankheitscharakteristika) auf Einzelstudienebene (CA209-238 und CA184-029) für alle relevanten Endpunkte vor, in denen sich kein klares Muster für Effektmodifikationen, weder innerhalb einzelner Studien noch über die Studien hinweg, zeigte. Dementsprechend wurden für den indirekten Vergleich keine Subgruppenanalysen durchgeführt [9]. Das IQWiG folgte in seiner Nutzenbewertung diesem Vorgehen nicht. Das IQWiG schlussfolgerte, dass für eine Evaluation von Effektmodifikatoren für den Vergleich von Nivolumab und Placebo Subgruppenanalysen für den adjustieren indirekten Vergleich auf Basis beider Studien von Interesse seien [37]. Die geforderten Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich wurden durch BMS im Rahmen der schriftlichen Stellungnahmen zu den Endpunkten RFS und Verträglichkeit vorgelegt. Die Variabilität der resultierenden p-Werte zwischen der Methode nach Bucher und dem Cox-Modell zeigte, dass die Interaktionstests nicht interpretierbar waren. Somit sind keine Aussagen zu potentiellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Nivolumab und Placebo möglich und im vorliegenden Dossier wird auf die Berechnung von Subgruppenanalysen sowohl auf Einzelstudienebene der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, als auch für den indirekten Vergleich, verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethode darstellen[8]. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche[9] oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)[10] und Rücker (2012)[11] vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[12].

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen[13, 14, 15]

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

[9] Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

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

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

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

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

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

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

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

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

Benennung des Brückenkomparators

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte eine 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 zVT-Option „beobachtendes Abwarten" identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine Phase-II-Studie (IMMUNED), welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten im Krankheitsstadium IV nach Komplettresektion im Vergleich zu Placebo untersucht [8]. Diese Studie ist aktuell noch laufend und die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. Weiterhin umfasst das eingeschlossene Patientenkollektiv nicht das vollständige Anwendungsgebiet von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, da in die IMMUNED-Studie ausschließlich Patienten im Krankheitsstadium IV eingeschlossen wurden. Die IMMUNED-Studie wird im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen. Als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wird, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab, ein indirekter Vergleich zugrunde gelegt [9]. Die Bewertung beruhte auf dem indirekten Vergleich der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab).

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

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

Abbildung 4-2 zeigt schematisch den indirekten Vergleich, welcher unter Verwendung des Brückenkomparators Ipilimumab mit den identifizierten RCT durchgeführt wurde.

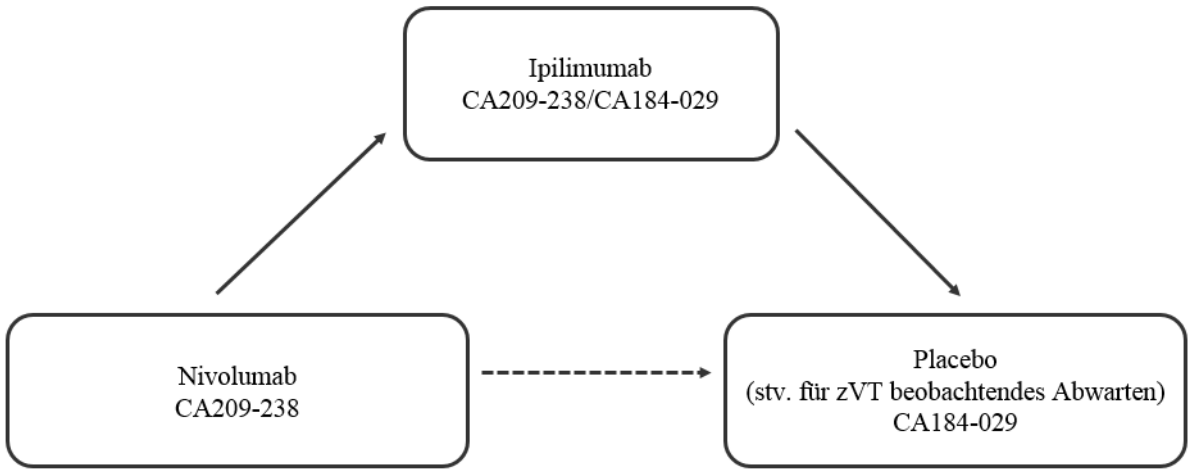


Abbildung 4-2: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

Methodik

Der adjustierte indirekte Vergleich wird nach der Methode nach Bucher et al. [38] durchgeführt.

Die Randomisierung der Einzelstudien wird dabei erhalten. Da beide Studien durch BMS gesponsert wurden, stehen patientenindividuellen Daten zur Verfügung. Bereits im Rahmen der Erstbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386) wurde die Methodik nach Bucher et al. durch den G-BA als adäquat bewertet [2]. Auf eine Berechnung der indirekten Vergleiche mittels anderer Methoden wird im vorliegenden Dossier daher verzichtet.

Weiterhin wurde im Rahmen der Erstbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386) die Eignung der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung eines indirekten Vergleichs bestätigt.

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 Endpunkts RFS bzgl. der Zensierung bei Folgetherapien.

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.

Im vorliegenden Dossier werden entsprechenden den IQWiG-Empfehlungen der Erstbewertung zu Nivolumab die Definition der Rezidive gemäß der Studie CA184-029 für beide Studien verwendet [37].

Eine genaue Beschreibung der Operationalisierung der Endpunkte OS, RFS und DMFS erfolgt in den Abschnitten 4.3.2.1.3.1.1, 4.3.2.1.3.1.2 und 4.3.2.1.3.1.3.

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 Studien 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 4.3.2.1.3.1.6.

Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al.

Die Grundlage für den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher et al. [38] sind folgende Beziehungen der Effektmaße und ihrer Standardfehler (SE):

$$\ln \theta bc = \ln \theta ab - \ln \theta ac \quad (1)$$

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

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 θ 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.

Sensitivitätsanalyse

Zusätzlich wird eine Sensitivitätsanalyse 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 Methode erhält die Randomisierung der Einzelstudien.

Folgende Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt:

- Adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher et al. eingeschränkt auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Weiterhin waren innerhalb in der Einzelstudien **CA209-238** und **CA184-029** Folgetherapien in allen Studienarmen gleichermaßen möglich, welche sich jedoch zwischen den Studien aufgrund des zeitlichen Unterschiedes der Studiendurchführung und des damit verbundenen Wandels der therapeutischen Versorgung unterscheiden. Der im vorliegenden Dossier berechnete indirekte Vergleich nach Bucher et al. beruht auf dem Vergleich von relativen Effektmaßen innerhalb der Einzelstudien, so dass Studieneffekte wie die beschriebenen Unterschiede in den möglichen Folgetherapien zu keiner relevanten Verzerrung führen. Um die Robustheit des Effektes dennoch zu überprüfen, hat BMS eine Analyse durchgeführt, die das Überleben nach dem Rezidiv für Patienten mit Folgetherapien in der Studie CA184-029 dem der Studie CA209-238 anpasst und so den Effekt der Verfügbarkeit modernerer Folgetherapien simuliert [10].

Analyse mit Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C

Die zu untersuchenden RCT weisen aufgrund ihrer Einschlusskriterien Abweichungen in den Krankheitsstadien der eingeschlossenen Patienten auf. Die Studie **CA209-238** umfasst die Stadien IIIB und IV und 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 4-40 und Tabelle 4-41).

Tabelle 4-11: Vergleich erfasster Krankheitsstadien nach AJCC – zugelassenes Anwendungsgebiet Nivolumab und Studienpublikationen

Krankheitsstadien*	**AWG Nivolumab**	**Studienpopulation⁺ CA209-238**			**Studienpopulation⁺ CA184-029**		
		Nivolumab	**Ipilimumab**	**Gesamt**	**Ipilimumab**	**Placebo (1)**	**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		

Krankheits-stadien*	AWG Nivolumab	Studienpopulation+ CA209-238			Studienpopulation+ CA184-029		
		Nivolumab	Ipilimumab	Gesamt	Ipilimumab	Placebo (1)	Gesamt
		[n; (% des Studienarmes bzw. Gesamt)]			[n; (% des Studienarmes bzw. Gesamt)]		

AJCC: *American Joint Committee on Cancer*; AWG: Anwendungsgebiet; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie
*AJCC Version 7; + Fehlende Prozentwerte wegen nicht berichteter Werte
(1) Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.

Die in beide Studien eingeschlossene Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC machte jedoch > 80 % der ITT-Population der beiden Studien aus. 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/IIIC, durchgeführt. Da das Krankheitsstadium in beiden Studien ein Stratifizierungsfaktor war, bleibt die Randomisierung auch bei dieser Subpopulation erhalten.

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 4-40 und Tabelle 4-41.

Prüfung der Ähnlichkeit der Studien CA209-238 und CA184-029

Die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien CA209-238 und CA184-029 wird anhand nachfolgender Parameter abgeleitet:

- Behandlung (Brückenkomparator)
- Patientenpopulation
- Versorgungskontext
- Studienzeitrum und Ergebniszeitpunkte
- Patientenrelevante Endpunkte

Eine ausführliche Beschreibung der Vergleichbarkeit der Studien CA209-238 und CA184-029 erfolgt in Abschnitt 4.3.2.1.2.1.

Prüfung der Homogenität und Konsistenzannahme

Ergebnisse im Vergleich zum Brückenkomparator Ipilimumab liegen für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet lediglich aus der Studie CA209-238 vor, sodass hier keine Aussage im Hinblick auf die Homogenität der Ergebnisse möglich ist.

Für Nivolumab liegt mit der IMMUNED-Studie eine direkt vergleichende Evidenz gegenüber der vom G-BA benannten zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ vor. Eine Konsistenzprüfung der Ergebnisse zwischen der IMMUNED-Studie und des im vorliegenden Dossier berechneten indirekten Vergleichs der Studien **CA209-238** und **CA184-029** ist nur für den primären Endpunkt RFS durchführbar. Die Konsistenzprüfung für den Endpunkt RFS liefert konsistente Ergebnisse (s. Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2).

Programmcode und Software

Für die Berechnung des indirekten Vergleichs wurde die Software SAS Version 9.02 verwendet (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Der entsprechende Programmcode ist in Modul 5 hinterlegt.

Datenschnitte für den indirekten Vergleich

Für alle Analysen der Studie CA209-238 wurde der Datenschnitt vom 29.01.2020 herangezogen. Für alle Analysen der Studie CA184-029 wurde der Datenschnitt vom 13.05.2016 herangezogen (siehe Tabelle 4-11), der eine vergleichbare Beobachtungsdauer wie der letzte Datenschnitt der Studie CA209-238 aufweist und damit den für den indirekten Vergleich geeigneten Datenschnitt darstellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-12: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CA209-238 NCT02388906 CheckMate 238	ja	ja	laufend	Studienbeginn 16.03.2015 Datenschnitt für Interims RFS-Analyse 12.06.2017 Datenschnitt für finale RFS- und OS-Analyse: 29.01.2020 Studienende: voraussichtlich 12/2025	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	abgeschlossen	Studienbeginn 04/2017-laufend Studienende: 02/2021	Arm A: Nivolumab + Ipilimumab Arm B: Nivolumab
IMMUNED NCT02523313	nein	(ja)[1]	laufend	Studienbeginn 02.09.0215 Datenschnitt für Interims RFS-Analyse 02.07.2019 Studienende: voraussichtlich 10/2021	Arm A: Nivolumab + Ipilimumab-Placebo Arm B: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab Arm C: Nivolumab-Placebo + Ipilimumab-Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CA209-8FC NCT03980314	nein	ja	laufend	Studienbeginn 21.06.2019 Studienende: voraussichtlich 10/2023	Arm A: Nivolumab (*Process C*) Arm B: Nivolumab (*Process D*)
PIVOT-12 NCT04410445	nein	(ja)[2]	laufend	Studienbeginn 27.07.2020 Studienende: voraussichtlich 07/2027	Arm A: Bempegaldesleukin (NKTR-214) + Nivolumab Arm B: Nivolumab

*Zulassungsstudie für die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab

Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.

(1) Bei der Studie IMMUNED handelt sich um ein IIT (*Investigator-Initiated Trial*), bei dem BMS lediglich durch die Bereitstellung der Prüfinterventionen finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus ist BMS in keiner Weise an der Planung, Durchführung und Auswertung der IMMUNED-Studie beteiligt.

(2) Bei der Studie PIVOT-12 fungiert Nektar Therapeutics als Sponsor und BMS als Kollaborator.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-12 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 RCT für das zu bewertende Arzneimittel mit finanzieller Beteiligung des pharmazeutischen Unternehmers, die im Anwendungsgebiet von Nivolumab geplant, laufend oder durchgeführt worden sind. Stand: 10.02.2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-12 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-13: 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 RCT für einen direkten Vergleich: falsche zVT Die Studie wird für den indirekten Vergleich herangezogen.
CA209-915 NCT03068455 CheckMate 915	Verletzt Einschlusskriterium E3 bei der Suche nach RCT für einen direkten Vergleich: falsche zVT Die Studie wird bei der Suche nach einen geeigneten Brückenkomparator für einen indirekten Vergleich berücksichtigt.
CA209-8FC NCT03980314	Verletztes Einschlusskriterium E3 und E8 bei der Suche nach RCT für einen direkten Vergleich: falsche zVT und fehlende Datenquelle Diese Studie wird bei der Suche nach einem geeigneten Brücken-komparator für einen indirekten Vergleich aufgrund des verletzten Einschlusskriteriums E8 nicht berücksichtigt.
PIVOT-12 NCT04410445	Verletztes Einschlusskriterium E3 und E8 bei der Suche nach RCT für einen direkten Vergleich: falsche zVT und fehlende Datenquelle Diese Studie wird bei der Suche nach einem geeigneten Brücken-komparator für einen indirekten Vergleich aufgrund des verletzten Einschlusskriteriums E8 nicht berücksichtigt.
RCT = Randomisiert kontrollierte Studie; zVT = zweckmäßige Vergleichstherapie	

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte eine 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 zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine Phase-II-Studie (IMMUNED), welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten im Krankheitsstadium IV nach Komplettresektion im Vergleich zu Placebo untersucht [8]. Diese Studie ist aktuell noch laufend und die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. Das eingeschlossene Patientenkollektiv umfasst nicht das vollständige Anwendungsgebiet von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, da in die IMMUNED-Studie ausschließlich Patienten im Krankheitsstadium IV eingeschlossen wurden. Die IMMUNED-Studie wird im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen. Als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wird, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab, ein indirekter Vergleich zugrunde gelegt [9]. Die Bewertung beruhte auf dem indirekten Vergleich der Phase-III-Studien CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab) und CA184-029 (Placebo vs. Ipilimumab).

Die Darstellung der RCT des pharmazeutischen Unternehmers für indirekte Vergleiche findet sich in 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.

Am 10.02.2021 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *The Cochrane Library* zur Identifizierung von relevanten RCTs mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab durchgeführt. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen. Insgesamt ergab die Recherche 2.129 Treffer, von denen 1.807 nach Entfernung der Dubletten (n = 322) anhand der Titel und *Abstracts* gesichtet wurden. Publikationen, deren Relevanz anhand der Titel und/oder *Abstracts* nicht eindeutig erkennbar war, wurden anschließend anhand der Volltexte bewertet. Nicht relevante Publikationen wurden nach Titel-*/Abstract-screening* (n = 1.802) und nach Volltextscreening (n = 4) ausgeschlossen, sodass eine relevante Publikation identifiziert werden konnte, welche sich auf eine relevante Einzelstudie bezieht. Hierbei handelt sich um die IMMUNED-Studie [8].

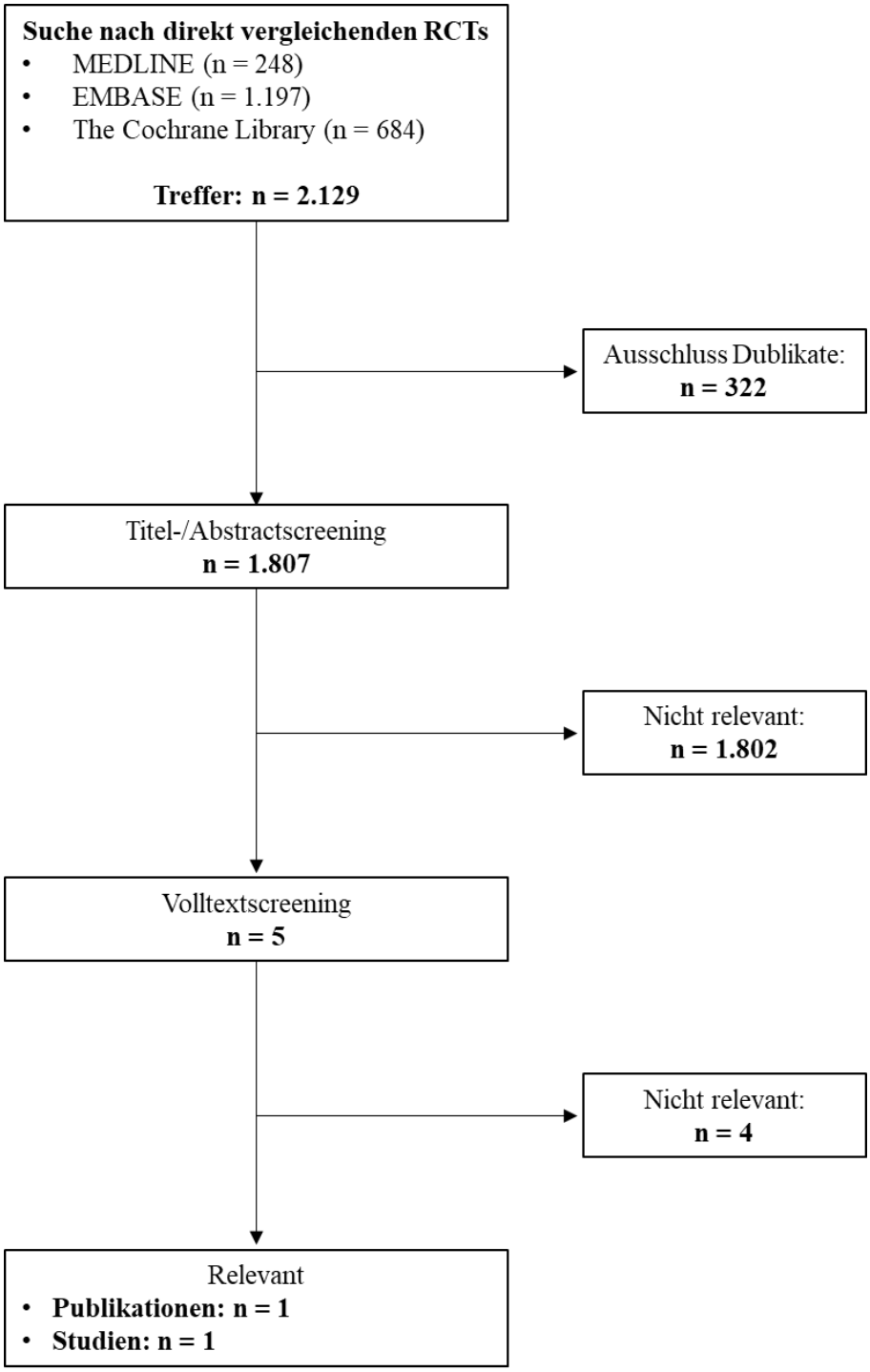


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

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

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) 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 4-14: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMMUNED	clinicaltrails.gov: NCT02523313 [Studienregistereintrag] [39] EUCTR: 2014-001167-12 [Studienregistereintrag] [40] ICTRP[b]: n.d. pharmnet-bund.de: 2014-001167-12 [Studienregistereintrag] [41]	ja	ja	laufend

EU-CTR = *European Union Clinical Trails Register*; ICTRP = *International Clinical Trails Registry Platform*; n.d. = nicht durchführbar; RCT = Randomisiert kontrollierte Studie; WHO = Weltgesundheitsorganisation

a) Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b) Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der ICTRP der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 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 RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab in Studienregistern wurde am 01.02.2021 in den Studienregistern *clinicaltrails.gov* und *EU Clinical Trails Register* (EU-CTR) durchgeführt. Das Suchportal der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der WHO war wegen des hohen Datenzugriffs aufgrund der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt erreichbar. Eine Darstellung von Registereinträgen des Studienregister ICTRP der WHO erfolgt aus o.g. Gründen nicht.

Die Suche nach Nivolumab in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken ergab insgesamt nach Ausschluss von Duplikaten 337 Treffer (siehe Anhang 4-B, Anhang 4-D1). 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. Hierbei handelt es sich um die IMMUNED-Studie [39-41].

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-12) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-15: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

k.A. = keine Angaben

a) Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert.

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.

Stand der Informationen: 02.02.2021.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
IMMUNED	nein	ja[e]	ja[e]	nein	ja [39-41]	ja [8]

a) Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b) Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c) Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d) Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e) Bei der IMMUNED-Studie handelt sich um ein IIT (*Investigator-Initiated Trial*), bei dem BMS lediglich durch die Bereitstellung der Prüfinterventionen finanziell beteiligt ist. Darüber hinaus ist BMS in keiner Weise an der Planung, Durchführung und Auswertung der IMMUNED-Studie beteiligt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
IMMUNED	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit Melanom im Krankheitsstadium IV mit primär kutanem Ursprungsort, oder Metastasen mit unbekanntem Ursprungsort ohne Krankheitszeichen (NED) nach Komplettresektion oder Strahlentherapie	Nivolumab (n= 59) Nivolumab + Ipilimumab (n= 56) Placebo (n= 52)	Screening: 8 Wochen vor Studieneinschluss[1] Einleitungsphase: 12 Wochen Erhaltungsphase: 40 Wochen *Follow-up* ≥ 104 Wochen 1. Datenschnitt 1 Jahr nach Start der Rekrutierung (Interimsanalyse zur Überprüfung der Sicherheit und des Rekrutierungs-prozesses)[2] 2. Datenschnitt: 02.07.2019 (Interimsanalyse RFS nach 90 Ereignissen) Finaler Datenschnitt: voraussichtlich Oktober 2021 (Nachbeobachtung RFS, OS)	Deutschland 9/2015 – 10/2021	Primärer Endpunkt: Rezidivfreies Überleben (*Recurrence-free Survival*, RFS) Sekundäre Endpunkte: Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS)[3] Zeit bis zum Rezidiv (*Time to Recurrence*, TTR)[4] Progressionsfreies Überleben 2 (*Progression/Recurrence free Survival 2*, PRFS2)[4] Unerwünschte Ereignisse

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer/ Datenschnitte** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
NED = *No Evidence of Disease*; PRFS2 = *Progression/Recurrence Free Survival 2*; TTR = *Time to Recurrence* (1) Die chirurgisch Komplettresektion musste 8 Wochen vor Studieneinschluss erfolgen. Die Strahlentherapie musste mindestens 8 Wochen vor Studieneinschluss erfolgen und die letzte Behandlung musste mindestens 2 Wochen vor Einleitung der Studienmedikation durchgeführt worden sein. (2) Die Ergebnisse des 1. Datenschnitts zur Überprüfung der Sicherheit und des Rekrutierungsprozesses wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da keine Daten der verfügbaren Publikation zur IMMUNED-Studie zu entnehmen sind [8]. (3) Es liegen zum Zeitpunkt der im vorliegenden Dossier dargestellten Interimsanalyse (2. Datenschnitt) keine Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben vor. (4) Die beiden sekundären Endpunkte TTR und PRFS2 werden im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.						

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Nivolumab	Nivolumab + Ipilimumab	Placebo	*ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.*
IMMUNED	Induktionsphase: Nivolumab (3 mg/kg) KG i.v. alle 2 Wochen plus Ipilimumab-Placebo in Woche 1, 4, 7 und Nivolumab-Placebo in Woche 4 und 10 Erhaltungsphase: Nivolumab (3 mg/kg) KG i.v. alle 2 Wochen	Induktionsphase: Nivolumab (1 mg/kg) und Ipilimumab (3 mg/kg) KG i.v. alle 3 Wochen plus Nivolumab-Placebo in Woche 3, 5, 9 und 11 Erhaltungsphase: Nivolumab (3mg/kg) KG i.v. alle 2 Wochen in der Erhaltungsphase	Induktionsphase: Nivolumab-Placebo und Ipilimumab-Placebo i.v. alle 3 Wochen plus Nivolumab-Placebo in Woche 3, 5, 9 und 11 plus Nivolumab-Placebo in Woche 3, 5, 9 und 11 Erhaltungsphase: Nivolumab-Placebo i.v. alle 2 Wochen	Eine Vorbehandlung mit Anti-PD-1, oder Anti-CTLA-4-Antikörpern war nicht zulässig. Eine vorherige immunsuppressive Therapie (Ausnahme: Ersatztherapie mit Steroidhormonen) war zulässig, wenn sie ≥ 30 Tage vor Behandlungsbeginn abgeschlossen war.
i.v. = intravenös; KG = Körpergewicht				

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Populationscharakteristika	IMMUNED		
	Nivolumab (n = 59)	**Placebo (n = 52)**	**Gesamt[4] (n = 111)**
Alter (Jahre)			
Median	57	58	58
Min; Max	(48;65)	(46;66)	(46;66)
Altersgruppe n (%)			
< 65 Jahre	43 (73 %)	35 (67 %)	78 (70 %)
≥ 65 Jahre	16 (27 %)	17 (33 %)	33 (30 %)
Geschlecht n (%)			
männlich	31 (53 %)	19 (37 %)	50 (45 %)
weiblich	28 (47 %)	33 (63 %)	61 (55 %)
Metastasierungsstatus Krankheitsstadium IV[1] n (%)			
M1a	23 (39 %)	20 (38 %)	43 (38 %)
M1b	18 (31 %)	16 (31 %)	34 (31 %)
M1a/b (Gesamt)	41 (69 %)	36 (69 %)	77 (69 %)
M1c mit Hirnmetastasen in der Vergangenheit[2]	18 (31 %)	16 (31 %)	34 (31 %)

Populationscharakteristika	IMMUNED		
	Nivolumab (n = 59)	**Placebo (n = 52)**	**Gesamt[4] (n = 111)**
ECOG-Status[3] n (%)			
0	52 (88 %)	47 (90 %)	99 (89 %)
1	7 (12 %)	5 (10 %)	12 (11 %)
Patienten mit OP oder Strahlentherapie n (%)			
OP	48 (81 %)	37 (71 %)	85 (76 %)
Strahlentherapie	6 (10 %)	5 (10 %)	11 (10 %)
OP und Strahlentherapie	5 (8 %)	10 (19 %)	15 (14 %)
Anzahl an von der Erkrankung betroffenen Organen			
< 3	58 (98 %)	52 (100 %)	110 (99 %)
≥ 3	1 (2 %)	0	1 (1 %)
Adjuvante systemische Vortherapie			
Nein	47 (80%)	32 (62 %)	79 (71 %)
Ja	12 (20 %)	20 (38 %)	32 (29 %)
Vorausgegangene systemische Therapie zur Behandlung von Metastasen (Ausnahme Strahlentherapie)			
Nein	58 (98 %)	49 (94 %)	107 (96 %)
Ja	1 (2 %)	3 (6 %)	4 (4 %)
BRAF Mutationsstatus			
Wildtyp	32 (54 %)	31 (60 %)	63 (57 %)
Mutation	27 (46 %)	21 (40 %)	48 (43 %)
PD-L1-Expression			
< 5 %	31 (53 %)	27 (52 %)	58 (52 %)
≥ 5 %	28 (47 %)	25 (48 %)	53 (48 %)

AJCC = *American Joint Committee on Cancer*; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*

(1) Einteilung gemäß AJCC

(2) Insgesamt hatten 22 (44 %) der 52 Pateinten mit M1c-Status Hirnmetastasen (n = 6 Nivolumab, n = 8 Ipilimumab + Nivolumab, n = 8 Placebo). Von diesen 22 Patienten wiesen 19 Patienten (86 %) nur eine kraniale Läsion auf.

(3) ECOG *Performance Stauts* mit 6 Punkten. Grad 0 = für keine Symptomatik, Grad 1-5: zunehmende Verschlechterung des Allgemeinzustands.

(4) Eigene Berechnung: Darstellung von Patientencharakteristika der für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme Nivolumab und Placebo.

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

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

Studienziel

Primäres Ziel der IMMUNED-Studie war der Vergleich des rezidivfreien Überlebens (*Recurrence-free Survival,* RFS) bei Melanom-Patienten im Krankheitsstadium IV ohne Krankheitsanzeichen (*No Evidence of Disease*, NED) nach einer Komplettresektion oder einer Strahlentherapie unter einer adjuvanten Immuntherapie mit 3 mg/kg Nivolumab oder einer Kombinationstherapie aus 1 mg/kg Nivolumab in Kombination mit 3 mg/kg Ipilimumab vs. Placebo. Die Hypothese war, dass die Behandlung mit 3 mg/kg Nivolumab oder der Kombinationstherapie aus 1 mg/kg Nivolumab mit 3 mg/kg Ipilimumab bei Patienten mit Melanom im Stadium IV ohne Krankheitszeichen (NED) nach einer Komplettresektion oder einer Strahlentherapie mit hohem Rezidivrisiko das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo verlängert.

Studiendesign

Die IMMUNED-Studie wurde als randomisierte, doppelblinde, multizentrische und nationale Studie der Phase II durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 in die drei Studienarme Nivolumab, Nivolumab + Ipilimumab oder Placebo randomisiert. Die Randomisierung erfolgte über ein zentrales, interaktives Onlinesystem stratifiziert nach Lokalisation von Metastasen (Weichteil und nicht-viszerale Metastasen = M1a vs. viszerale und/oder Gehirnmetastasen = M1b/c) und PD-L1 Status (positiv [≥ 5%] vs. negativ [< 5 %]).

Patienten, Prüfärzte und das Studienpersonal waren verblindet. Dies beinhaltete auch die Prüfärzte und das Protokollteam, welche die Zielgrößen beurteilten. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Infusionsvolumina der farblosen Behandlungsmedikationen angepasst. Nivolumab-Placebo und Ipilimumab-Placebo wurden zudem in derselben Art und Weise angewendet wie Nivolumab und Ipilimumab. Im Falle eines Rezidivs und eines damit verbundenen Abbruchs der Therapie, oder Rückzug der Patienteneinwilligungserklärung war eine Entblindung des Prüfarztes bezüglich der Behandlungszuweisung des jeweiligen Patienten möglich, um eine geeignete nachfolgende Therapieoption festzulegen.

Die Studie wurde multizentrisch in Deutschland an 20 akademischen Studienzentren durchgeführt.

Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung ist ausschließlich der Vergleich zwischen Nivolumab und Placebo bewertungsrelevant. Nachfolgend werden daher nur Angaben zu diesen beiden Behandlungsarmen und deren Vergleich miteinander gemacht.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation der IMMUNED-Studie umfasste Patienten ≥ 18 Jahre mit Melanom im Krankheitsstadium IV (gemäß AJCC-Klassifikation) ohne Krankheitszeichen (NED) nach Komplettresektion oder Strahlentherapie von Metastasen eines Melanom mit kutanem Ursprungsort oder unbekanntem Primarius. Die vollständige Resektion musste innerhalb von 8 Wochen vor Studieneinschluss stattgefunden haben. Die letzte Behandlung mittels Strahlentherapie musste ≥ 2 Wochen vor Beginn der ersten Studienmedikation abgeschlossen sein. Das Freisein von der Erkrankung zu Studienbeginn musste durch eine vollständige körperliche 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 mit einem CTLA-4-Antikörper oder einem PD-1-Antikörper erhalten haben. Eine vorherige immunsuppressive Therapie (mit Ausnahme von Steroidhormonen) war zulässig, wenn sie bis ≥ 30 Tage vor Behandlungsbeginn abgeschlossen worden war. Die vollständigen Ein- und Ausschlusskriterien der IMMUNED-Studie finden sich im Anhang 4-E.

Die Patienten der IMMUNED-Studie in den drei Behandlungsarmen unterscheiden sich nicht hinsichtlich der demographischen Parameter und Charakteristika (siehe Tabelle 4-19). Die Patienten waren durchschnittlich 57 Jahre alt (Nivolumab-Arm: 57 Jahre, Placebo-Arm: 58 Jahre). Die Mehrheit der Patienten in der Stude (74 %) war jünger als 65 Jahre – im Nivolumab-Arm 73 % und im Placebo-Arm 67 %. Über die Hälfte der Patienten (57 %) waren männlich (53 % bzw. 63 %). Die Mehrheit der Patienten (69 %) wies gemäß der AJCC-Klassifikation im Krankheitsstadium IV einen Metastasierungsstatus M1a/b auf und 31 % der Studienpopulation wies eine Metastasierung im Stadium M1c mit Hirnmetastasen auf. Die entsprechenden Anteile in den Studienarmen zeigten nur minimale Unterschiede zu den Anteilen der Gesamtstudienpopulation (siehe Tabelle 4-19). Die Studienpopulation zeigte mehrheitlich (93 %) einen ECOG-Status von 0, mit einem Anteil von 88 % im Nivolumab-Arm und 90 % im Placebo-Arm. Weiterhin wurde bei 76 % der Studienpopulation eine Operation durchgeführt, 13 % erhielten ausschließlich eine Strahlentherapie und 11 % der Studienpopulation unterzogen sich sowohl einer Operation als auch einer Strahlentherapie. Hinsichtlich der Verteilung in den einzelnen Studienarmen unterzogen sich 81 % der Patienten im Nivolumab-Arm einer Operation, 10 % einer Strahlentherapie und 8 % einer Operation und einer Strahlentherapie. Im Placebo-Arm wurden 71 % der Patienten vor Studienbeginn operiert, 10 % erhielten eine Strahlentherapie und 19 % eine Kombination aus beiden Behandlungsverfahren. Die Anzahl an von der Erkrankung betroffenen Organen war gleichmäßig über die Studienpopulation verteilt und so waren bei 98 % der Patienten der Studienpopulation < 3 Organe befallen und bei den restlichen 2 % der Studienpopulation waren ≥ 3 Organe von der Erkrankung betroffen. In der IMMUNED-Studie hatten 32 % der Patienten eine systemische Vortherapie, wobei im Nivolumab-Arm 20 % der Patienten und im Placebo-Arm 38 % der Patienten eine systemische adjuvante Vortherapie erhielten. Nahezu alle Patienten

(98 %) erhielten vor Studienbeginn keine systemische Therapie zur Behandlung von Metastasen (mit Ausnahme einer Strahlentherapie) (siehe Tabelle 4-19). Zu Studienbeginn wiesen 45 % der Studienpopulation eine BRAF-Mutation auf, wobei die Verteilung sich zwischen den Studienarm nicht wesentlich unterscheidet (siehe Tabelle 4-19). Hinsichtlich der Expression von PD-L1 und Stratifizierung nach < 5 % vs. ≥ 5 % konnte für die Studienpopulation eine gleichmäßige Verteilung auf beide PD-L1-Status mit 51 % vs. 49 % dokumentiert werden. Zwischen dem Nivolumab-Arm und dem Placebo-Arm zeigten sich auch hier keine relevanten Unterschiede (siehe Tabelle 4-19).

Intervention

Nivolumab (Arm A) wurde in einer Dosierung von 3 mg/kg Körpergewicht als 60-minütige Infusion (i.v.) jeweils an Tag 1 eines 2-wöchigen Zyklus verabreicht. Die maximale Behandlungsdauer betrug 1 Jahr nach der initialen Dosis, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität, oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Weiterhin wurde in Woche 4 und 10 Nivolumab-Placebo als 60-minütige Infusion (i.v.) und Ipilimumab-Placebo in Woche 1, 4 und 7 als 90-minütige Infusion (i.v.) verabreicht.

Nivolumab-Placebo und Ipilimumab-Placebo (Arm C) wurden in der Induktionsphase alle 3 Wochen an Tag 1 eines Zyklus als 60-minütige bzw. 90-minütige Infusion (i.v.) über eine Dauer von 12 Wochen verabreicht. In der Erhaltungsphase ab Woche 12 wurde Nivolumab-Placebo an Tag 1 eines 2-wöchigen Rhythmus als 60-minütige Infusion (i.v.) verabreicht. Die maximale Behandlungsdauer betrug 1 Jahr nach der initialen Dosis, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität, oder Rückzug der Einwilligungserklärung. Weiterhin bestand eine *Cross-over*-Option für Patienten in Studienarm C mit dokumentiertem Rezidiv im eCRF (bestätig mittels Tumorbewertung durch radiologische Bildgebung). Diese Patienten konnten eine Monotherapie mit Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Wochen bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität, Rückzug der Einwilligungserklärung, oder bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr erhalten.

In keinem der Studienarme war eine Dosisreduktion oder Dosisverzögerung erlaubt.

Fallzahlplanung

Für die IMMUNED-Studie wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die sich auf den primären Endpunkt RFS und den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Nivolumab (Arm A) vs. Placebo (Arm C) und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) vs. Placebo (Arm C) bezieht.

Der Endpunkt RFS wurde hinsichtlich eines Behandlungseffekts mit einem 2-seitigen Typ-I-Fehler von 0,025 und einer Power von > 80 % ausgewertet.

Etwa 312 Patienten waren für die Randomisierung im Verhältnis von 1:1:1 in die 3 Studienarme vorgesehen. Die RFS-Analyse war geplant, wenn alle Patienten mindestens 24 Monate im *Follow-up* nachbeobachtet wurden. Für die finale RFS-Analyse wurden etwa 191 Ereignisse erwartet. Auf diese Weise wäre eine Power von > 80 % zur Bestimmung eines Hazard-Ratios von 0,64 bei einem 2-seitigen Typ-I-Fehler von 0,025 % sichergestellt.

Mit der Publikation zur der Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab, adjuvante Therapie von Krankheitsstadium IIIB/C und IV nach Komplettresektion) wurde die Fallzahlplanung angepasst. Die Ergebnisse der Studie CA209-238 zeigten eines medianes RFS von > 28 Monaten für die adjuvante Behandlung mit Nivolumab [42]. Basierend auf diesen Ergebnissen wurde für die IMMUNED-Studie eine mediane Zeit von 24 Monaten für das RFS für die Behandlungsarme (Arm A und B) anstelle von der zuvor herangezogenen medianen Zeit von 12,5 Monaten herangezogen. Die Fallzahlen für die IMMUNED-Studie wurden unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie CA209-238 sowie unter einer konservativen Abschätzung für das mediane RFS von 10 Monaten für den Placebo-Arm neu berechnet.

Etwa 159 Patienten waren entsprechend der neuen Berechnung im Verhältnis von 1:1:1 in die 3 Studienarme vorgesehen; tatsächlich wurden 167 Patienten randomisiert. Die finale RFS-Analyse war geplant, wenn alle Patienten 24 Monate im *Follow-up* nachbeobachtet wurden. Für die finale RFS-Analyse wurden etwa 90 Ereignisse erwartet. Auf diese Weise wäre eine Power von > 80 % zur Bestimmung eines HR von 0,42 bei einem 2-seitigen Typ-I-Fehler von 0,025 % sichergestellt.

Eine Interimsanalyse für das RFS war nach dem Erreichen von 90 Ereignissen vorgesehen.

Studiendauer

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

Für die Dauer der IMMUNED-Studie war RFS als primärer Endpunkt bestimmend. Die maximale Behandlungsdauer pro Patient in allen drei Studienarmen betrug 1 Jahr. Es war eine Interimsanalyse für das RFS nach dem Erreichen von 90 Ereignissen vorgesehen, wenn alle Patienten mindestens 6 Monate im *Follow-up* nachbeobachtet worden waren. Die prädefinierte finale Analyse zum primären Endpunkt RFS sowie zum Gesamtüberleben und allen weiteren sekundären Endpunkten ist geplant, sobald alle Patienten mindestens 24 Monate im *Follow-up* nachbeobachtet worden sind. Mit dem Einschluss von Patienten in die IMMUNED-Studie wurde am 02. September 2015 begonnen. Der Datenschnitt für die Interims-RFS-Analyse erfolgte am 02. Juli 2019 (medianes *Follow-up* 28,4 Monate).

Die Studie wird unverändert fortgeführt: Die Patienten verbleiben bis zur finalen Analyse des RFS sowie aller weiteren sekundären Endpunkte (*Follow-up* 24 Monate für alle Patienten) verblindet (Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten) im jeweiligen Studienarm. Die im Dossier zum RFS präsentierten Daten und Ergebnisse der IMMUNED-Studie beziehen sich auf den Zeitraum vom 02. September 2015 bis zum Datenschnitt am 02. Juli 2019.

Patientenrelevante Endpunkte

In der IMMUNED-Studie wurde als primärer Endpunkt untersucht:

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

Als weitere patientenrelevante Endpunkte wurden u.a. untersucht:

- Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS)
- Zeit bis zum Rezidiv (*Time to Recurrence*, TTR)
- Verträglichkeit der untersuchten Therapie anhand der Art und Häufigkeit von UE

Patientencharakteristika

In der IMMUNED-Studie wurden Patienten im Krankheitsstadium IV eingeschlossen, die keine Krankheitszeichen (NED) nach einer Komplettresektion oder Strahlentherapie aufwiesen. Diese Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 auf die drei Studienarme randomisiert (Arm A: Nivolumab, Arm B: Nivolumab + Ipilimumab, Arm C: Placebo). Die Patienten in den beiden bewertungsrelevanten Behandlungsgruppen (Nivolumab-Arm und Placebo-Arm) unterschieden sich nicht in den demografischen Parametern und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit fortgeschrittenem Melanom typisch sind (s. Tabelle 4-19). Die Patienten in der Nivolumab-Gruppe bzw. in der Placebo-Gruppe waren im Median 57 bzw. 58,5 Jahre alt, rund 53 % bzw. 63 % waren männlich. Im Hinblick auf den Metastasierungsstatus (M1a, M1b, M1c) gemäß AJCC-Krankheitsstadium IV, ECOG-Status (0 und 1) und Anzahl an der von der Erkrankung betroffenen Organen (< 3 und ≥ 3) gab es keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Auch hinsichtlich der Häufigkeit vorheriger krebsbedingter chirurgischer Behandlung, vorheriger Strahlentherapie und vorheriger adjuvanter Therapie unterschieden sich die Patienten in den Behandlungsgruppen nicht wesentlich. Des Weiteren gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich des BRAF-Mutationsstatus (Wildtyp und Mutation) und der PD-L1-Expression (< 5 % und ≥ 5 %) zu Studienbeginn. In Tabelle 4-19 sind die Charakteristika der Studienpopulation der IMMUNED-Studie detailliert aufgeführt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse der IMMUNED-Population auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie sind aus zwei Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Zum einen wurde die Studie ausschließlich mit Melanom-Patienten an deutschen Zentren durchgeführt. Darüber hinaus betrug die Dosis der Vergleichstherapie Nivolumab im Vergleichsarm der Studie 3 mg/kg KG als intravenöse Infusion alle 2 Wochen. Diese Dosierung entspricht exakt der initial zugelassenen Anwendung von Nivolumab in Deutschland. Die seit dem 23.04.2018 zugelassene fixe Dosierung von 240 mg Nivolumab alle 2 Wochen bzw. 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen entspricht laut EMA der Sicherheit und Wirksamkeit des vorherigen und in der IMMUNED-Studie eingesetzten Körpergewichts-adjustierten Dosisregime. Somit ist auch nach Zulassung dieser neuen Dosierung eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben. Es gibt demnach keine Hinweise darauf, dass die Studienergebnisse nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IMMUNED	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung der IMMUNED-Studie wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Onlinesystems durchgeführt. Es handelt sich um eine verblindete Studie, bei der Sponsor, Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten keine Informationen 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 eingeschätzt.

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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität – OS	Morbidität – RFS	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
IMMUNED	nein	ja	nein	ja[1]

(1) Dargestellt als jegliche UE, schwere UE (CTCAE 3-4), SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Event*; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis

4.3.1.3.1 Endpunkt – RCT

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

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

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

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

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

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

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

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

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

4.3.1.3.1.1 Morbidität – Rezidivfreies Überleben

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS)

Studie	Operationalisierung
IMMUNED	Das RFS war definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem ersten Rezidiv (lokal, oder fernmetastasiert) eines neuen primären Melanoms oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet. Für Patienten die kein Rezidiv aufwiesen und nicht verstarben, wurde das RFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung des Tumorstadiums zensiert. Die Bewertung der Frage, ob ein Rezidiv vorliegt, basiert auf Untersuchungen durch den Prüfarzt. Die Krankheit wurde zu Studienbeginn (Baseline) und anschließend alle 12 Wochen über 3 Jahre mittels Computertomographie (*Computed Tomography*, CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), oder beidem, beurteilt. Ab dem 4. Jahr nach Randomisierung erfolgt die Bewertung alle 6 Monate. Ab einen Zeitraum von 5 Jahren bis zu einem maximalen Zeitraum von 6 Jahren wird alle 6 Monate eine Lymphknoten-Sonographie durchgeführt. Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein. <u>Darstellung der Ergebnisse</u> Die Ergebnisse zum RFS werden im vorliegenden Dossier ausschließlich für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme Nivolumab und Placebo dargestellt. Auf die Darstellung der Ergebnisse zum RFS für den Nivolumab+Ipilimumab-Arm in tabellarischer Form wird verzichtet. Darüber hinaus handelt es sich bei der IMMUNED-Studie um ein IIT (*Investigator-Initiated Trial*), bei dem BMS in keiner Weise an der Planung, Durchführung, und Auswertung der IMMUNED-Studie beteiligt ist und somit über keinen Zugriff auf patientenindividuelle Daten bzw. unpublizierte Daten verfügt. Aus diesem Grund können keine Subgruppenanalysen und sonstige Auswertungen nachträglich für das vorliegende Dossier durchgeführt werden.

CT = Computertomographie; IIT = *Investigator-Initiated Trial;* ITT = *Intention-to-Treat*; MRT = Magnetresonanz-tomographie; RFS = Rezidivfreies Überleben

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS)

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial der IMMUNED-Studie 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 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.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS)

Rezidivfreies Überleben (RFS)	IMMUNED	
	Nivolumab (N=59)	Placebo (N=52)
Datenschnitt zum 02.07.2019*		
Zahl der Patienten, n (%)		
• Rezidiv (Ereignis)	33 (55,9)	42 (80,8)
○ Lokales Rezidiv	7 (11,9)	13 (25,0)
○ Lokales Rezidiv und Fernmetastasen-Rezidiv	2 (3,4)	4 (7,7)
○ Fernmetastasen-Rezidiv	23 (39,0)	23 (44,2)
○ Zweites primäres Melanom	1 (1,7)	1 (1,9)
○ Unbekannt	0	1 (1,9)
Hazard Ratio [95 %-KI][1,2]	0,56 [0,35; 0,89]	
p-Wert[3,4]	p = 0,013	

Rezidivfreies Überleben (RFS)	**IMMUNED**	
	Nivolumab (N=59)	**Placebo (N=52)**
Mediane rezidivfreie Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	12,4 [5,3; 33,3]	6,4 [3,3; 9,6]
Kaplan-Meier-Schätzung [95 %-KI]		
1-Jahres-RFS-Rate (%)	52,0 [38,1; 63,9]	32,0 [19,8; 45,3]
2-Jahres-RFS-Rate (%)	42,0 [28,6; 54,5]	14,0 [5,9; 25,7]

KI = Konfidenzintervall; N = Anteil randomisierten Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; RFS = Rezidivfreies Überleben

*nach medianen *Follow-up* von 28,4 Monaten

(1) Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einzige Kovariate.

(2) Der Effektschätzer für den Endpunkt RFS wurde in der Publikation zur IMMUNED-Studie mit einem 97,5 %-KI dargestellt. Das im vorliegenden Dossier dargestellte 95 %-KI des Effektschätzer für den Endpunkt RFS sowie zugehörigem p-Wert beruht auf eigenen Berechnungen.

(3) Zweiseitiger Log-Rank-Test.

(4) Hochberg-Adjustierung: Ergebnisse wurden als signifikant betrachtet, wenn beide p-Werte < 0,05 oder einer der p-Werte < 0,025 lagen.

Für den Endpunkt RFS zeigte sich in der IMMUNED-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Placebo: 0,56 (95 %-KI: [0,35; 0,89], p= 0,013, Datenschnitt 02.07.2019). Im Nivolumab-Arm trat bei 55,9 % der Patienten ein Rezidiv auf im Vergleich zu 80,8 % der Patienten im Placebo-Arm. Die Analyse der Einzelkomponenten der Rezidive (lokal und/oder fernmetastasiert) zeigte eine Verringerung der Anzahl aller Einzelkomponenten der Rezidive im Nivolumab-Arm im Vergleich zum Placebo-Arm. Das mediane rezidivfreie Überleben im Nivolumab-Arm betrug 12,4 Monate (95 %-KI: [5,3; 33,3]) und im Placebo-Arm 6,4 Monate (95 %-KI: [3,3; 9,6]) und wurde somit durch Nivolumab statistisch signifikant um 6 Monate verlängert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitrum konnte mit Nivolumab um 44 % gesenkt werden (siehe Tabelle 4-24). Aus den Kaplan-Meier-Kurven lassen sich für die Patienten im Nivolumab-Arm höhere rezidivfreie Überlebensraten entnehmen im Vergleich zu Patienten im Placebo-Arm. So lagen die 1-Jahres-rezidivfreien Überlebensraten im Nivolumab-Arm bei 52,0 % (95 %-KI: [38,1; 63,9]) und im Placebo-Arm bei 32,0 % (95 %-KI: [19,8; 45,3]). Auch die 2-Jahres-rezidivfreien Überlebensraten lagen im Nivolumab-Arm mit 42,0 % (95 %-KI: [28,6; 54,5]) höher als im Placebo-Arm mit 14,0 % (95 %-KI: [5,9; 25,7]) (siehe Tabelle 4-24).

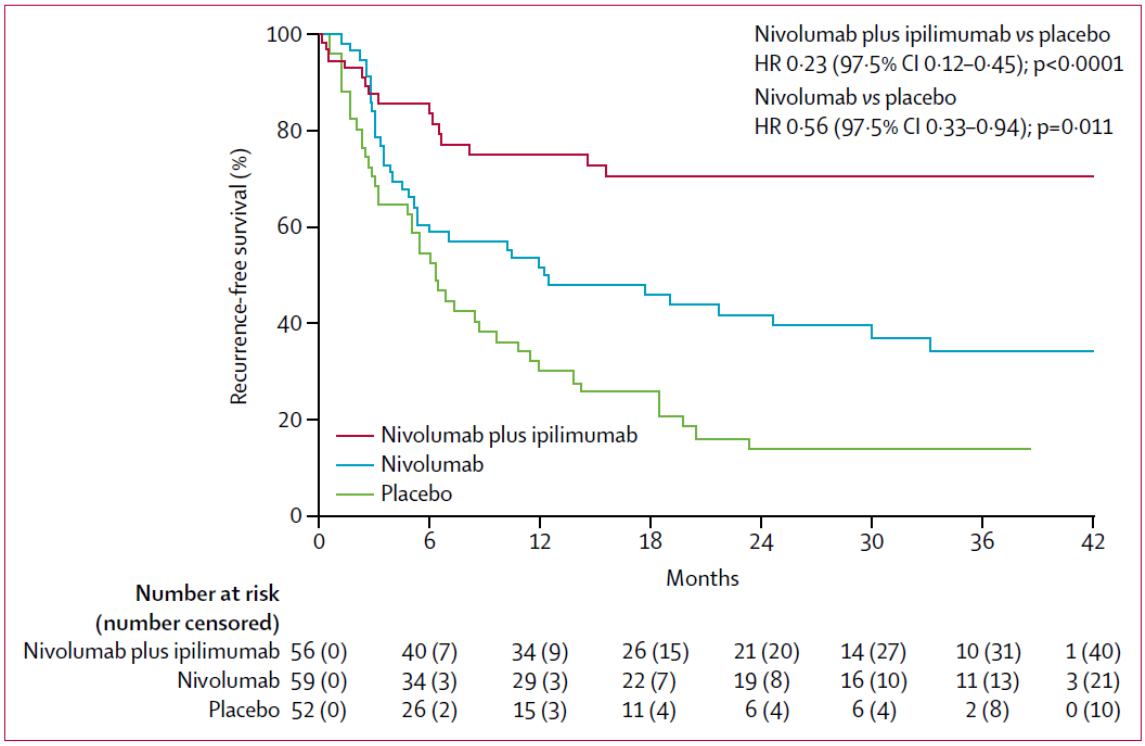


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens (RFS) (Datenschnitt 02.07.2019)

Die dargestellte Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4-4 zeigt einen rezidivfreien Überlebensvorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber Placebo.

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 liegt mit der IMMUNED-Studie eine direkt vergleichende RCT gegenüber der vom G-BA benannten zVT-Optionen „beobachtendes Abwarten“ vor, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Für den Endpunkt Morbidität – Rezidivfreies Überleben liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Verträglichkeit

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
IMMUNED	Die Verträglichkeit der Therapien in der IMMUNED-Studie wurde in Form von UE unabhängig und abhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 90 Tage nach Ende der Behandlung auftraten. Davon ausgenommen waren Studienteilnehmer die eine neue anti-neoplastische Therapie erhielten. Alle schwerwiegenden Ereignisse (SUE), welche nach dem Beginn einer neuen anti-neoplastischen Therapie auftraten und von denen nach Einschätzung des Prüfarzt angenommen werden konnte, dass sie im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen, wurden erfasst. Die Darstellung der Ergebnisse (Gesamtraten) bei UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation erfolgt im vorliegenden Dossier zu: • <u>jeglichen UE:</u> Ein UE war definiert als jegliches, neu auftretendes unerwünschtes Ereignis unter der Studienmedikation. UE, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung zuzuordnen sind, werden nicht in der Analyse der UE mit dargestellt. Dabei wurden folgende UEs von der Analyse ausgeschlossen: - Progress - Rezidiv - Malignes Melanom • <u>schweren UE (UE CTACE Grad 3 – 4)</u> Im vorliegenden Dossier werden schwere UE als UE mit CTACE Grad 3 – 4 dargestellt. • <u>SUE:</u> Ein SUE war definiert als unerwünschtes Ereignis, unabhängig von der Dosis, das - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tode führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegender Verlauf des Ereignisses zum Tode führen könnte) - eine Krankenhausaufnahme erforderliche machte oder eine Verlängerung eines Krankenaufenthalts verursachte - in anhaltender signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und

wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen)

- Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation
- Weiterhin war das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung oder Dosierungsfehler, ein arzneimittelinduzierter Leberschaden sowie eine neue Krebserkrankung als SUE anzusehen

- Therapieabbruch wegen UE

Auswertung

Als Effektschätzer wird das relative Risiko, Odds Ratio und die Risikodifferenz mit den jeweiligen 95 %-Konfidenzintervallen und p-Werten für UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang dargestellt.

Eine Darstellung der Ergebnisse bei UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation auf Ebene der Systemorganklasse (SOC) und bevorzugten Begriffen (PT) erfolgt nicht, da keine publizierten Inzidenzen vorliegen.

UE wurden in der IMMUNED-Studie nach MedDRA in der Version 17.0 kodiert. Der Schweregrad wurde nach NCI CTCAE in der Version 4.0 kodiert.

Alle Auswertungen zu UE erfolgten auf Grundlage der *Safety*-Population (*All treated*-Population).

Der Analysezeitraum umfasst die Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datenschnitt am 02.07.2019.

Darstellung der Ergebnisse

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit der Therapie werden im vorliegenden Dossier ausschließlich für die Nutzenbewertung relevanten Studienarme Nivolumab und Placebo dargestellt. Auf die Darstellung der Ergebnisse zur Verträglichkeit der Therapie für den Nivolumab+Ipilimumab-Arm in tabellarischer Form wird verzichtet. Darüber hinaus handelt es sich bei der IMMUNED-Studie um ein IIT (*Investigator-Initiated Trial*), bei dem BMS in keiner Weise an der Planung, Durchführung, und Auswertung der IMMUNED-Studie beteiligt ist und somit über keinen Zugriff auf patientenindividuelle Daten bzw. unpublizierte Daten verfügt. Aus diesem Grund können keine Subgruppenanalysen und sonstige Auswertungen nachträglich für das vorliegende Dossier durchgeführt werden.

IIT = *Investigator-Initiated Trial*; NCI CTCAE = *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events;* MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities;* PT = Bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis

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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit (UE)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMMUNED						
Jegliche UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Schwere UE (UE CTACE Grad 3 – 4)	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Therapieabbruch aufgrund von UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = Unerwünschtes Ereignis

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis der *Safety*-Population durchgeführt, in der nahezu alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 59/56 (94,9 %) und Placebo 52/51 (98,1 %)). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, sodass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Die Hauptanalyse stellen die UE ohne Kausalzusammenhang mit der Therapie mit dem Effektmaß RR dar.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit für UE, 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.

UE unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit - Gesamtraten UE, unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation

IMMUNED	Nivolumab	Placebo	Nivolumab vs. Placebo			
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Patienten mit Ereignis n/N (%)	OR [95%-KI][1]	RR [95%-KI][1]	RD [95%-KI][1]	p-Wert
Jegliches UE	54/56 (96,4)	49/51 (96,1)	1,10 [0,15; 8,13]	1,00 [0,93; 1,08]	0,00 [-0,07; 0,08]	1,000
Schwere UE (UE CTCAE Grad 3 – 4)	23/56 (41,1)	13/51 (25,5)	2,04 [0,89; 4,65]	1,61 [0,92; 2,83]	0,16 [-0,02; 0,33]	0,104
Schwerwiegendes UE (SUE)	19/56 (33,9)	15/51 (29,4)	1,23 [0,54; 2,97]	1,15 [0,66; 2,02]	0,05 [-0,13; 0,22]	0,680
Therapieabbrüche aufgrund von UE	7/56 (12,5)	2/51 (3,9)	3,50 [0,69; 17,70]	3,19 [0,69; 14,65]	0,09 [-0,02; 0,19]	0,165

CTCAE = *Common Terminology Criteria for Adverse Events*; KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RD = Risiko Differenz; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Die Berechnung des OR, RR und RD sowie der korrespondierenden 95 %-KI wurde mittels Normal-Approximation berechnet.
(2) Der p-Wert wurde mittels exakter Fisher-Test berechnet.

Die Ereignisraten für UE jeglichen Schwergrades unabhängig von einem möglichen Zusammenhang mit der Studienmedikation zeigten über alle betrachteten UE-Kategorien hinweg (jegliche UE, schwere UE, SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (siehe Tabelle 4-27).

So traten bei 96,4 % (54/56) der Patienten im Nivolumab-Arm und 96,1 % (49/51) der Patienten im Placebo-Arm trat ein UE von jeglichem Schweregrad auf. Bei 41,1 % (23/56) der Patienten im Nivolumab-Arm und 25,5 % (13/51) der Patienten im Placebo-Arm trat ein schweres UE (CTCAE Grad 3 – 4) auf. 33,9 % (19/56) und 29,4 % (15/51) der Patienten unter Nivolumab und Placebo erlitten ein SUE. Therapieabbrüche aufgrund von UE traten bei 12,5 % (7/56) der Patienten im Nivolumab-Arm und 3,9 % (2/51) der Patienten im Placebo-Arm auf.

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 liegt mit der IMMUNED-Studie eine direkt vergleichende RCT gegenüber der vom G-BA benannten zVT-Optionen „beobachtendes Abwarten“ vor, so dass keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Für den Endpunkt Verträglichkeit liegt keine abweichende Bewertung vor. Insgesamt ist somit von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. [16]

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

[16] unbesetzt

Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Im Folgenden werden die Ergebnisse von Subgruppenanalysen für den Endpunkt Morbidität – Rezidivfreies Überleben dargestellt. Alle Trennpunkte für die im vorliegenden Dossier dargestellten Subgruppen waren im Protokoll der IMMUNED-Studie definiert.

Tabelle 4-28: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal **Studie IMMUNED**	**Morbidität - Rezidivfreies Überleben**	**Verträglichkeit**
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	•	n.d.[1]
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	•	n.d.[1]
Stadieneinteilung (M1a vs. M1b vs. M1c und M1a+b vs. M1c)	•	n.d.[1]
Melanomformen (SSM vs. LMM vs. ALM vs. NM)	•	n.d.[1]
ECOG-Perfomance Status (1 vs. 0)	•	n.d.[1]
PD-L1-Expression (< 5 % vs. ≥ 5 %)	•	n.d.[1]
BRAF-Mutationsstatus (Mutation vs. Wildtyp)	•	n.d.[1]
NRAS-Mutationsstauts (Mutation vs. Wildtyp und nicht berichtet)	•	n.d.[1]
Adjuvante Therapie (ja vs. nein)	•	n.d.[1]
Vorausgegangene Strahlentherapie (ja vs. nein)	•	n.d.[1]

ALM = akaral-lentiginöse Melanome; •: *A priori* geplante Subgruppenanalyse; BRAF = *v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog* B; EOCG = E*astern Cooperative Oncology Group;* LMM = lentigo-maligna Melanome; NM = noduläre Melanome; n.d. = Subgruppenanalyse nicht durchgeführt NRAS = *N-rat sarcoma;* PD-L1 = *Programmed death-ligand* 1; SSM = superfiziell spreitende Melanome

(1) Für die Studie IMMUNED liegen ausschließlich publizierte Studienergebnisse vor, in denen keine Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Verträglichkeit berichtet sind. BMS hat keinen Zugriff auf die patientenindividuellen Daten.

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

Die Herangehensweise für die Prüfung und Interpretation der Subgruppenanalysen erfolgte wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben.

Tabelle 4-29: Ergebnisse des Interaktionsterms für Endpunkt Morbidität -Rezidivfreies Überleben aus der IMMUNED-Studie

Subgruppenmerkmal **Studie IMMUNED**	**Morbidität -** **Rezidivfreies Überleben**
	p-Wert des Interaktionstests[1]
Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,33
Geschlecht (weiblich vs. männlich)	0,12
Stadieneinteilung (M1a vs. M1b vs. M1c und M1a+b vs. M1c)	0,47
ECOG-Perfomance Status (1 vs. 0)	0,56
Melanomformen (SSM vs. LMM vs. ALM vs. NM)	0,75
PD-L1-Expression (< 5 % vs. ≥ 5 %)	0,95
BRAF-Mutationsstatus (Mutation vs. Wildtyp)	0,20
NRAS-Stauts (Mutation vs. Wildtyp und nicht berichtet)	0,82
Adjuvante Therapie (ja vs. nein)	0,43
Vorausgegangene Strahlentherapie (ja vs. nein)	0,96

ALM = akaral-lentiginöse Melanome; BRAF = *v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B;* EOCG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; LMM = lentigo-maligna Melanome; NM = noduläre Melanome; NRAS = *N-rat sarcoma*; PD-L1 = *Programmed death-ligand 1;* SSM = superfiziell spreitende Melanome

(1) Unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test ermittelt.

Für den Endpunkt rezidivfreies Überleben zeigte sich in der IMMUNED-Studie kein Beleg für eine Interaktion zwischen der Behandlung für die im Protokoll definierten Subgruppen-merkmale (siehe Tabelle 4-29).

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen

„weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Eine detaillierte Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen für den Endpunkt rezidivfreies Überleben ist Anhang 4-G zu entnehmen. Keiner der durchgeführten Interaktionstests hat einen Beleg für eine Effektmodifikation ergeben. Die Ergebnisse der einzelnen Subgruppenanalysen sind somit nicht relevant für die Bewertung der Studienergebnisse.

Es liegt mit der IMMUNED-Studie eine direkt vergleichende RCT gegenüber der vom G-BA benannten zVT-Optionen „beobachtendes Abwarten“ vor, sodass keine Meta-Analyse durchgeführt wurde.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

IMMUNED-Studie

- Publikation [8, 17]
- Studienregistereinträge [39-41]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CA209-238 NCT02388906 CheckMate238	ja	ja	laufend	Studienbeginn 16.03.2015 Datenschnitt für Interims RFS-Analyse 12.06.2017 Datenschnitt für finale RFS- und OS-Analyse: 29.01.2020 Studienende: voraussichtlich 12/2025	Arm A: Ipilimumab + Nivolumab-Placebo (Placebo verabreicht wie Nivolumab) Arm B: Nivolumab + Ipilimumab-Placebo (Placebo verabreicht wie Ipilimumab)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
CA184-029 (NCT00636168)	ja*	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 30.06.2008 Datenschnitt für finale RFS-Analyse: 17.12.2013 Auswertung OS und DMFS, *Follow-up* Auswertung für RFS: 13.05.2016 Studienende: 26.11.2018	Arm A: Ipilimumab Arm B: Nivolumab
CA209-915 NCT03068455 CheckMate 915	nein*	ja	abgeschlossen	Studienbeginn 04/2017-laufend Studienende: 02/2021	Arm A: Nivolumab + Ipilimumab Arm B: Nivolumab
*Zulassungsstudie in den USA, nicht in Europa Placebo stv. für zVT „beobachtendes Abwarten“.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 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: 10.02.2021

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Suche nach Nivolumab

Am 10.02.2021 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *The Cochrane Library* zur Identifizierung von relevanten RCT für einen indirekten Vergleich mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab durchgeführt. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen. Insgesamt ergab die Recherche 2.129 Treffer, von denen 1.807 nach Entfernung der Dubletten (n = 322) anhand der Titel und *Abstracts* gesichtet wurden. Publikationen, deren Relevanz anhand der Titel und/oder *Abstracts* nicht eindeutig erkennbar war, wurden anschließend anhand der Volltexte bewertet. Nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen (nach Titel-*/Abstractscreening* (n= 1.799) und nach

Volltextscreening (n = 4)), sodass vier relevante Publikationen verblieben, welche sich auf zwei relevante Einzelstudien beziehen. Dabei handelt es sich zum einen um eine Studie mit Ipilimumab als Komparator [43-45]. Weiterhin handelt es sich um die IMMUNED-Studie [8]. Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgeführt, wird die IMMUNED- Studie im vorliegenden Dossier als direkt vergleichende, unterstützende Evidenz herangezogen und nicht im Rahmen des indirekten Vergleichs berücksichtigt.

Somit ist Ipilimumab ein möglicher Brückenkomparator in einem indirekten Vergleich. Es wurde daraufhin eine Suche nach RCT mit Ipilimumab und der vom G-BA festgelegten zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ durchgeführt.

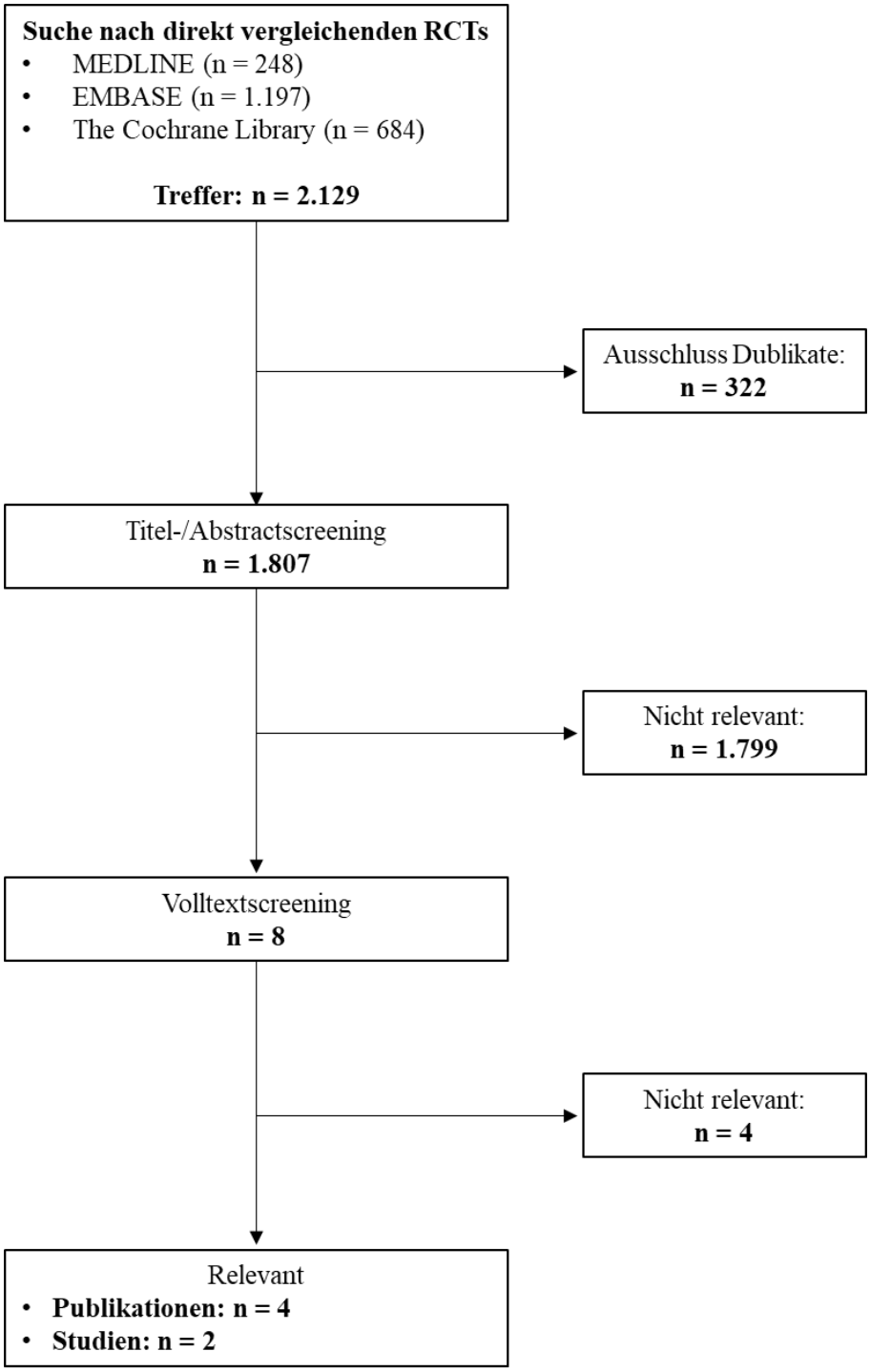


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche – Suche nach Nivolumab

Suche nach Ipilimumab

Am 10.02.2021 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *The Cochrane Library* zur Identifizierung von relevanten RCT für einen indirekten Vergleich mit Ipilimumab als Brückenkomparator durchgeführt. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von

Studien herangezogen. Insgesamt ergab die Recherche 2.486 Treffer, von denen 2.138 nach Entfernung der Dubletten (n = 348) anhand der Titel und *Abstracts* gesichtet wurden. Publikationen, deren Relevanz anhand der Titel und/oder *Abstracts* nicht eindeutig erkennbar war, wurden anschließend anhand der Volltexte bewertet. Nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen (nach Titel-/*Abstractscreening* (n= 2.133) und nach Volltextscreening (n = 1)), sodass vier relevante Publikationen verblieben, welche sich auf eine relevante Einzelstudie gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ beziehen [42, 46-48].

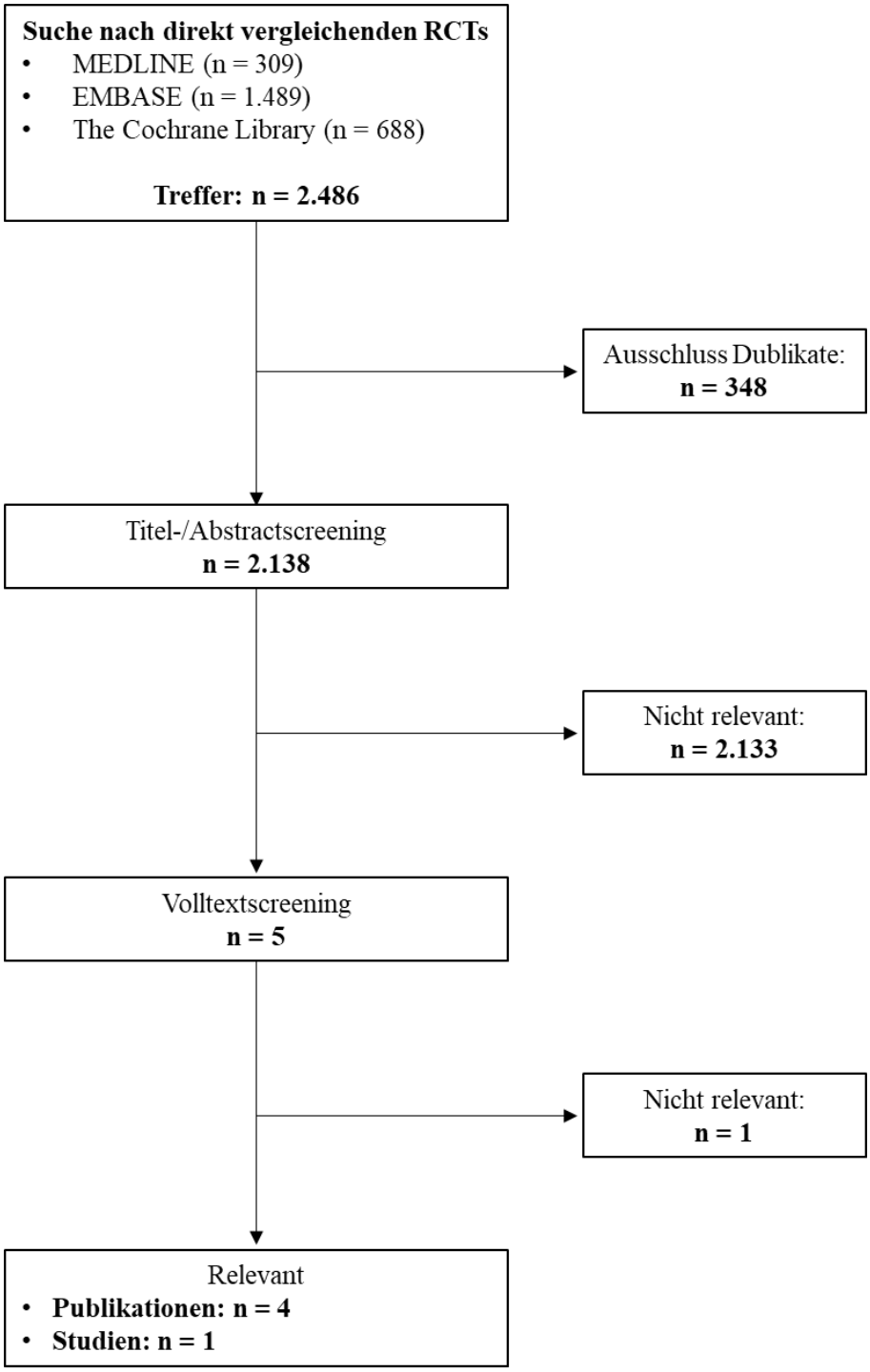


Abbildung 4-6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche - Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator

Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Im Rahmen der Suche nach Nivolumab in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken für einen indirekten Vergleich konnte die Studie CA209-915 identifiziert werden [49-51], welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab im Vergleich zu Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet untersucht. Bei der Studie CA209-219 handelt es sich um eine abgeschlossene Studie, zu der Interimsanalysen vorliegen. Am 10.02.2021 wurde eine bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und *The Cochrane Library* zur Identifizierung von relevanten RCT für einen indirekten Vergleich mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Brückenkomparator durchgeführt. Zur Bewertung der Relevanz wurden die in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien herangezogen. Insgesamt ergab die Recherche 2.129 Treffer, von denen 1.807 nach Entfernung der Dubletten (n = 322) anhand der Titel und *Abstracts* gesichtet wurden. Publikationen, deren Relevanz anhand der Titel und/oder *Abstracts* nicht eindeutig erkennbar war, wurden anschließend anhand der Volltexte bewertet. Nicht relevante Publikationen wurden ausgeschlossen (nach Titel-/*Abstractscreening* (n= 1.802) und nach Volltextscreening (n = 5)), sodass eine relevante Publikation verblieb welche sich auf die gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT „beobachtendes Abwarten“ bezieht. Hierbei handelt es sich um die IMMUNED-Studie [8]. Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgeführt, wird die IMMUNED-Studie im vorliegenden Dossier als direkt vergleichende unterstützende Evidenz herangezogen und nicht erneut im Rahmen des indirekten Vergleichs berücksichtigt.

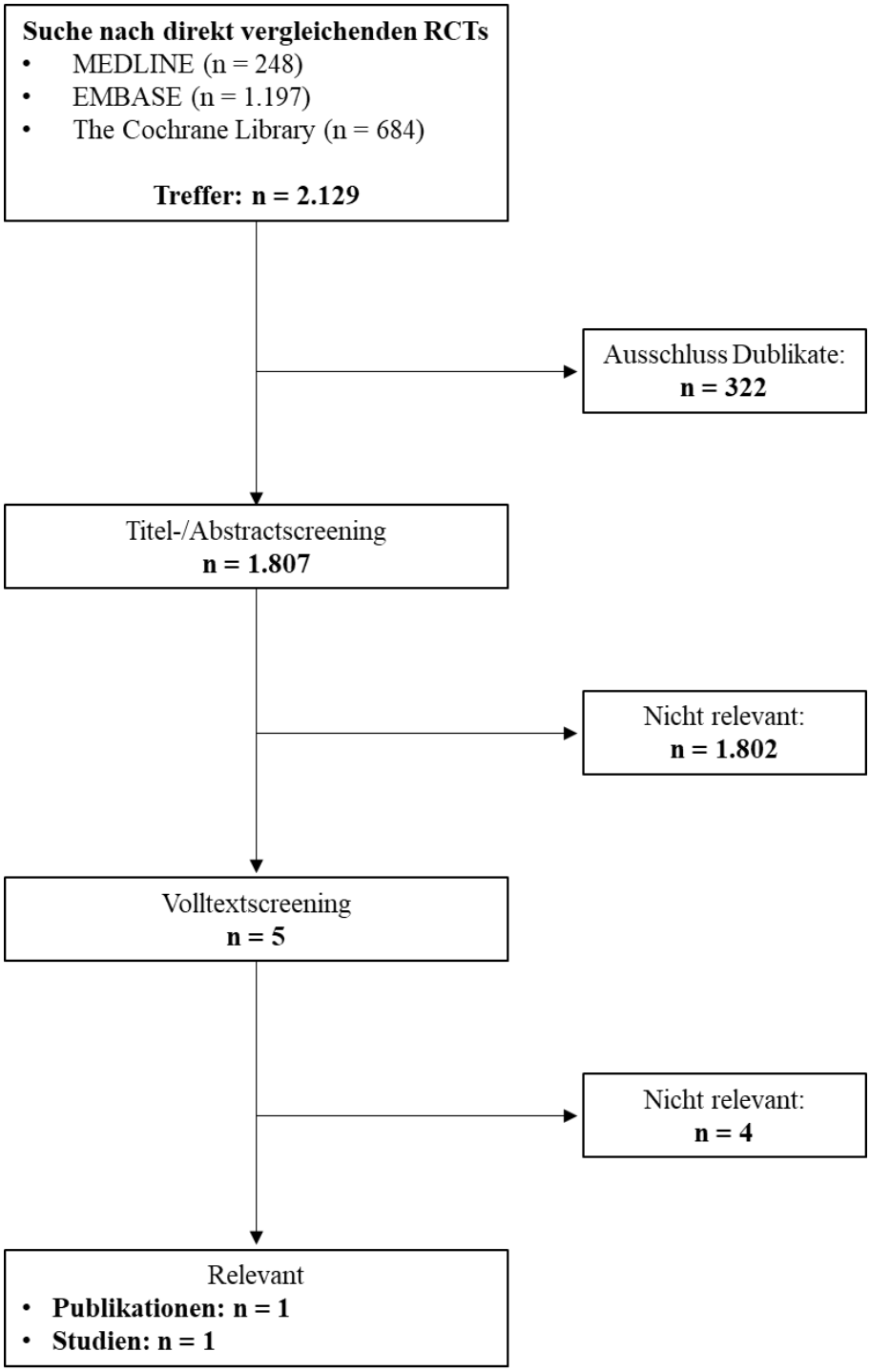


Abbildung 4-7: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche - Suche nach randomisierten kontrollierten Studien für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Brückenkomparator

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken - RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA209-238 CheckMate238 (NCT02388906)	clinicaltrails.gov: NCT02388906 [Studienregistereintrag] [52] EU-CTR: 2014-002351-26 [Studienregistereintrag] [53] ICTRP[b]: n.d.	ja	ja	laufend
CA209-915 CheckMate 915 (NCT03068455)	clinicaltrails.gov: NCT03068455 [Studienregistereintrag] [51] EU-CTR: 2016-003729-41 [Studienregistereintrag [50] ICTRP[b]: n.d. pharmnet-bund.de: 2016-003729-41 [Studienregistereintrag] [49]	ja	(nein)[c]	abgeschlossen
IMMUNED (NCT02523313)	clinicaltrails.gov: NCT02523313 [Studienregistereintrag] [39] EUCTR: 2014-001167-12 [Studienregistereintrag] [40] ICTRP[b]: n.d. pharmnet-bund.de: 2014-001167-12 [Studienregistereintrag] [41]	ja	ja	laufend

EU-CTR = *European Union Clinical Trails Register*; ICTRP = *International Clinical Trails Registry Platform*; n.d. = nicht durchführbar; RCT = Randomisiert kontrollierte Studie; WHO = Weltgesundheitsorganisation

a) Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
b) Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der ICTRP der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.
c) Identifikation als Registereintrag in der *Cochrane Library (*Ausschlussgrund A9).

Die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab für einen indirekten Vergleich in Studienregistern wurde am 01.02.2021 in den Studienregistern *clinicaltrails.gov* und *EU Clinical Trails Register* (EU-CTR) durchgeführt. Das Suchportal der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der WHO war wegen des hohen Datenzugriffs aufgrund der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt erreichbar. Eine Darstellung von Registereinträgen des Studienregister ICTRP der WHO erfolgt aus o.g. Gründen nicht.

Die Suche nach Nivolumab in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken am 01.02.2021 ergab insgesamt nach Ausschluss von Duplikaten 337 Treffer (siehe Anhang 4-B, Anhang 4-D2). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-7) konnten drei RCT im relevanten Anwendungsgebiet von Nivolumab identifiziert werden. Dabei handelt es sich zum einen um eine RCT mit Ipilimumab als Komparator **(Studie CA209-238)** [52, 53]**.** Weiterhin konnte eine RCT mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Komparator identifiziert werden **(Studie CA209-915)** [49-51]. Zudem konnte die IMMUNED-Studie identifiziert werden [39-41]. Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgeführt, wird die IMMUNED- Studie im vorliegenden Dossier als direkt vergleichende, unterstützende Evidenz herangezogen und nicht im Rahmen des indirekten Vergleichs berücksichtigt.

Ipilimumab und Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab sind somit mögliche Brücken-komparatoren in einem indirekten Vergleich. Es wurde daraufhin eine Suche nach RCT mit Ipilimumab sowie Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und der vom G-BA festgelegten zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ durchgeführt.

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken - RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA184-029 (NCT00636168)	clinicaltrials.gov: NCT00636168 [Studienregistereintrag] [54] EU-CTR: 2007-001974-10 [Studienregistereintrag] [55] ICTRP[b]: n.d. pharmnet-bund.de: 2007-001974-10 [Studienregistereintrag] [56]	ja	ja	abgeschlossen

EU-CTR = *European Union Clinical Trails Register*; ICTRP = *International Clinical Trails Registry Platform*; n.d. = nicht durchführbar; RCT = Randomisiert kontrollierte Studie; WHO = Weltgesundheitsorganisation

a) Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b) Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der ICTRP der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.

Die Suche nach RCT mit Ipilimumab für einen indirekten Vergleich in Studienregistern wurde am 02.02.2021 in den Studienregistern *clinicaltrails.gov* und *EU Clinical Trails Register* (EU-CTR) durchgeführt. Das Suchportal der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der WHO war wegen des hohen Datenzugriffs aufgrund der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt erreichbar. Eine Darstellung von Registereinträgen des Studienregister ICTRP der WHO erfolgt aus o.g. Gründen nicht.

Die Suche in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken nach Ipilimumab am 02.02.2021 ergab nach Ausschluss von Duplikaten 393 Treffer (s. Anhang 4-B, Anhang 4-D2). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-8) konnte lediglich eine RCT gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ im relevanten Anwendungsgebiet identifiziert werden. Dabei handelt es sich um die Studie **CA184-029** [54, 55] [56].

Tabelle 4-33: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern und Studienregisterdatenbanken - RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Brückenkomparator

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate[a])	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMMUNED (NCT02523313)	clinicaltrails.gov: NCT02523313 [Studienregistereintrag] [39] EUCTR: 2014-001167-12 [Studienregistereintrag] [40] ICTRP[b]: n.d. pharmnet-bund.de: 2014-001167-12 [Studienregistereintrag] [41]	ja	ja	laufend

EU-CTR = *European Union Clinical Trails Register*; ICTRP = *International Clinical Trails Registry Platform*; k.A. = keine Angaben; RCT = Randomisiert kontrollierte Studie; WHO = Weltgesundheitsorganisation

a) Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

b) Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der ICTRP der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.

Die Suche nach RCT mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für einen indirekten Vergleich in Studienregistern wurde am 01.02.2021 in den Studienregistern *clinicaltrails.gov* und *EU Clinical Trails Register* (EU-CTR) durchgeführt. Das Suchportal der *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) der WHO war wegen des hohen Datenzugriffs aufgrund der COVID-19-Pandemie nur eingeschränkt erreichbar. Eine Darstellung von Registereinträgen des Studienregister ICTRP der WHO erfolgt aus o.g. Gründen nicht.

Die Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab in den Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken am 01.02.2021 ergab insgesamt nach Ausschluss von Duplikaten 337 Treffer (siehe Anhang 4-B, Anhang 4-D2). Nach Ausschluss der nicht relevanten Studien basierend auf den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-9) konnte eine RCT im relevanten Anwendungsgebiet von Nivolumab identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um die IMMUNED-Studie [39-41]. Wie bereits in Abschnitt 4.3.1.1.1 aufgeführt, wird die IMMUNED- Studie im vorliegenden Dossier als direkt vergleichende, unterstützende Evidenz herangezogen und nicht erneut im Rahmen des indirekten Vergleichs berücksichtigt.

Somit wird auf eine Darstellung eines indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab verzichtet.

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

Tabelle 4-34: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA - RCT für indirekte Vergleiche - Suche nach Nivolumab

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
CA209-238 CheckMate238	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386) [9] IQWiG Nutzenbewertung (A18-53) [37]	ja	ja	ja
a) Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Im Rahmen der Suche nach RCT mit Nivolumab für indirekte Vergleich am 02.02.201 konnte ein Nutzenbewertungsverfahren auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden [9, 37].

Tabelle 4-35: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach Ipilimumab

Studie	Relevante Quellen[a]	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
CA184-029	Dossier, Modul 4 (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386) [9] IQWiG Nutzenbewertung (A18-53) [37]	ja	ja	ja
a) Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.				

Im Rahmen der Suche nach RCT mit Ipilimumab für indirekte Vergleich am 02.02.201 konnte ein Nutzenbewertungsverfahren auf der Internetseite des G-BA identifiziert werden [9, 37].

Tabelle 4-36: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT für indirekte Vergleiche – Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Studie	**Relevante Quellen**[a]	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)**
Es wurden keine relevanten Studien auf der Internetseite des G-BA identifiziert	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.

k.A. = keine Angaben

a) Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.

4.3.2.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-37: Studienpool – RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Studienkategorie**			**verfügbare Quellen**[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	**gesponserte Studie**[b] **(ja/nein)**	**Studie Dritter (ja/nein)**	**Studien-berichte (ja/nein [Zitat])**	**Register-einträge**[c] **(ja/nein [Zitat])**	**Publikation und sonstige Quellen**[d] **(ja/nein [Zitat])**
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Aktivkontrolliert mit Brückenkomparator						
CA209-238; CheckMate238 (NCT02388906)	ja	ja	nein	ja [16, 18]	ja [52, 53]	ja [43-45].
Placebokontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie						
CA184-029 (NCT00636168)	ja[e]	ja	nein	ja [14, 15, 57]	ja [54-56]	ja [42, 46-48].
aktivkontrolliert, zweckmässige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studien-berichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen[d] (ja/nein [Zitat])

a) Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b) Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c) Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
d) Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
e) Zulassungsstudie in den USA, nicht in Europa.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

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

Tabelle 4-38: 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) [1] mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/C und IV	Nivolumab 3 mg/kg KG (N = 453) Ipilimumab 10 mg/kg KG (N = 453)	Behandlungsdauer Nivolumab Median 24 Dosen (1 – 26) Ipilimumab Median 4 Dosen (1 – 7) Beobachtungsdauer (Behandlungsdauer plus *Follow-up*) Medianes *Follow-up* in den 2 Armen (18-Monats-Interims-RFS-Auswertung): 19,5 Monate UE *Follow-up* 30 Tage und 100 Tage nach Beendigung der Studienmedikation Datenschnitte: 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 – Finale OS- und RFS-Analyse	Primärer EP: Rezidivfreies Überleben (RFS) Sekundäre EP: Gesamtüberleben (OS); Sicherheit und Verträglichkeit; PD-L1 als prädiktiver Biomarker für RFS; Lebensqualität (HRQoL) gemäß EORTC QLQ-C30. Explorative EP: 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); Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS; nur Stadium III); Beurteilung Zusammenhang zwischen BRAF-

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
				29.01.2020 – Datenschnitt für finale RFS- und OS-Analyse		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 *Follow-up* in den 2 Gruppen (Finale RFS-Auswertung): 2,7 Jahre Medianes *Follow-up* (Finale OS-/DMFS-Auswertung): Ipilimumab Median 5,3 Jahre Placebo Median 5,4 Jahre <u>UE</u> *Follow-up* 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) 06/2008 -11/2018 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 (*quality-adjusted survival*, QAS) gemäß qualitätsadjustierter Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (Q-TwiST)

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	

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)

Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.

(1) Keiner der eingeschlossenen Patienten war unter 18 Jahren.

Tabelle 4-39: Charakterisierung der eingeschlossenen Interventionen - RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Gruppe 1**	**Gruppe 2**	***ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika*** ***z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.***
CA209-238	Ipilimumab (Arm A): Ipilimumab 10 mg/kg i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase); ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase) sowie Nivolumab-Placebo alle 2 Wochen	Nivolumab (Arm B) Nivolumab 3 mg/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 ≥ 6 Monate vor Randomisierung abgeschlossen war. Vorherige chirurgische Eingriffe zur Entfernung von Melanom Läsionen oder adjuvante Radiotherapien waren zulässig.
CA184-029	Ipilimumab (Arm A): Ipilimumab 10 mg/kg i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase); ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase)	Placebo (Arm B): 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; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht;; mg = Milligramm; 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 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulationen - RCT CA209-238 für indirekte Vergleiche

Populationscharakteristika	CA209-238[(1)]		
	Nivolumab N = 453	**Ipilimumab N = 453**	**Gesamt N = 906**
Alter (Jahre)			
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
Altersgruppe (n [%])			
Altersgruppe I			
< 65 Jahre	333 (73,5)	339 (74,8)	672 (74,2)
≥ 65 Jahre	120 (26,5)	114 (25,2)	234 (25,8)
Altersgruppe II			
< 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)
Altersgruppe IIII			
< 75 Jahre	436 (96,2)	440 (97,1)	876 (96,7)
≥ 75 Jahre	17 (3,8)	13 (2,9)	30 (3,3)
Geschlecht (n [%])			
männlich	258 (57,0)	269 (59,4)	527 (58,2)
weiblich	195 (43,0)	184 (40,6)	379 (41,8)
Ethnie (n [%])			
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
Region (n [%])			
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)
BRAF Status (n [%])			
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)

Populationscharakteristika	CA209-238[(1)]		
	Nivolumab N = 453	**Ipilimumab N = 453**	**Gesamt N = 906**
Zeit seit Tumorresektion bis zur Randomisierung in Wochen (n [%])			
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)
ECOG Performance Status (n [%])			
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.
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC zu Studienbeginn (n [%])			
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)
Metastasierung zu Studienbeginn gemäß CRF (Stadium IV) (n [%])			
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)
PD-L1 Status 1 zu Studienbeginn gemäß CRF (n [%])			
positiv (≥ 1 % der Tumor-zellmembranfärbung)	287 (63,4)	307 (67,8)	594 (65,6)
negativ (< 1 % der Tumor-zellmembranfärbung)	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)

Populationscharakteristika	CA209-238[1]		
	Nivolumab N = 453	Ipilimumab N = 453	Gesamt N = 906
Serumspiegel der LDH 1 zu Studienbeginn (n [%])			
≤ 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)
Vorherige systemische Therapie (n [%])			
ja	13 (2,9)	17 (3,8)	30 (3,3)
nein	440 (97,1)	436 (96,2)	876 (96,7)
Vorherige Radiotherapie (n [%])			
ja	11 (2,4)	11 (2,4)	22 (2,4)
nein	442 (97,6)	442 (97,6)	884 (97,6)
Vorheriger chirurgischer Eingriff (krebsbedingt) (n [%])			
ja	453 (100,0)	453 (100,0)	906 (100,0)
nein	0	0	0

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; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; ; LDH = Laktatdehydrogenase; Max = Maximum; Min = Minimum; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erhoben/verfügbar; PD-L1 = *Programmed death-ligand 1*; ULN = oberer Normalwert (*upper limit of normal*); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (*United States of America*); vs. = versus

(1) Datenschnitt vom 29.01.2020

Tabelle 4-41: Charakterisierung der eingeschlossenen Studienpopulation - RCT CA184-029 für indirekte Vergleiche

Populationscharakteristika	CA184-029[1]		
	Ipilimumab N = 475	Placebo N = 476	Gesamt N = 951
Alter (Jahre)			
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
Altersgruppe (n [%])			
Altersgruppe I			
< 65 Jahre	395 (83,2)	389 (81,7)	784 (82,4)
≥ 65 Jahre	80 (16,8)	87 (18,3)	167 (17,6)

Populationscharakteristika	CA184-029[1]		
	Ipilimumab N = 475	**Placebo N = 476**	**Gesamt N = 951**
Altersgruppe II			
< 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)
Altersgruppe IIII			
< 75 Jahre	464 (97,7)	466 (97,9)	930 (97,8)
≥ 75 Jahre	11 (2,3)	10 (2,1)	21 (2,2)
Geschlecht (n [%])			
männlich	296 (62,3)	293 (61,6)	589 (61,9)
weiblich	179 (37,7)	183 (38,4)	362 (38,1)
Ethnie (n [%])			
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)
Region (n [%])[2]			
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)
BRAF Status (n [%])			
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)
Zeit seit Tumorresektion bis zur Randomisierung in Wochen (n [%])			
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

Populationscharakteristika	CA184-029(1)		
	Ipilimumab N = 475	**Placebo N = 476**	**Gesamt N = 951**
ECOG Performance Status (n [%])			
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)
Stadium der Erkrankung gemäß AJCC zu Studienbeginn (n [%])			
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)
Serumspiegel der LDH 1 zu Studienbeginn (n [%])			
≤ ULN	458 (96,4)	463 (97,3)	921 (96,8)
> ULN	17 (3,6)	13 (2,7)	30 (3,2)

AJCC = *American Joint Committee on Cancer*; BRAF = *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*; ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; LDH = Laktatdehydrogenase; Max. = Maximum; Min. = Minimum; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erhoben/verfügbar; ULN = oberer Normalwert (*upper limit of normal*); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (*United States of America*); vs. = versus

Placebo stv. für zVT beobachtendes Abwarten.

(1) Datenschnitt vom 13.05.2016.

(2) Zusätzliche Analyse zur Studie CA184-029 [58].

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

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

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 / IIIC 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 [≥ 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 nach AJCC (Stadium IIIa [Metastasen > 1 mm Tumordicke], Stadium IIIB, Stadium IIIC 1-3 Lymphknoten, Stadium IIIC ≥ 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 92 Studienzentren in 19 Ländern (Australien, Europa (Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Italien, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Russland, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Nordamerika (Kanada, USA und Vereinigtes Königreich) beteiligt.

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation in der Studie **CA209-238** umfasste Patienten ≥ 15 Jahre mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/C oder IV gemäß AJCC-Klassifikationssystem. 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 ≥ 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 4-42: Wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an den Studien CA209-238 und CA184-029

	CA209-238	**CA 184-029**
Wesentliche Einschlusskriterien		
Demographie	Männer und Frauen ≥ 15 Jahre (Männer und Frauen ≥ 18 Jahre, wenn der Einschluss von Patienten < 18 Jahre durch regionale Bestimmungen und/oder institutionelle Richtlinien nicht zulässig war).	Männer und Frauen ≥ 18 Jahre.

	CA209-238	**CA 184-029**
Anwendungsgebiet „Vollständig reseziertes Melanom“	Histologisch bestätigtes vollständig reseziertes Melanom Stadium IIIB/C oder Stadium IV gemäß 7. Version der AJCC-Klassifikation	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 *In-transit*-Metastasen gemäß 6. Version der AJCC-Klassifikation
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 oder 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.
Wesentliche Ausschlusskriterien		
Anwendungsgebiet	• Patienten mit karzinomatöser Meningitis. • Vorbelastung durch okulares oder uveales Melanom.	• Mukosales oder okulares Melanom oder ein Melanom unbekannten Ursprungs.

	CA209-238	**CA 184-029**
Vor- / Begleiterkrankungen	• Frühere maligne Krebserkrankung, es sei denn bei kompletter Remission mindestens 3 Jahre vor Studieneinschluss. • Behandlung des resezierten Melanoms (z. B. Chemotherapie, zielgerichtete Wirkstoffe, Biotherapie oder Extremitätenperfusion) nach vollständiger Resektion außer einer adjuvanten Strahlentherapie nach einer neurochirurgischen Resektion. • 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. • Jede aktive oder jüngste Anamnese einer bekannten oder vermuteten Autoimmunkrankheit. • Erfordernis einer systemischen Behandlung mit Kortikosteroiden oder anderen Immunsuppressiva innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn.	• Radiotherapie im Bereich der Lymphknoten-Dissektion nach chirurgischem Eingriff. • Sekundäre maligne Erkrankungen in den letzten 5 Jahren, mit Ausnahme eines operativ kurierten Carcinoma in situ der Zervix und Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut. • Vorherige Therapie des Melanoms mit Ausnahme chirurgischer Eingriffe zur Entfernung von Läsionen des primären Melanoms; Patienten mit vorheriger Interferontherapie waren nicht zulässig. • Patienten mit Autoimmunerkrankungen. • Vorherige oder begleitende Therapie mit Onkologika, Immunsuppressiva, andere Prüfpräparate zur Krebs-therapie; dauerhafte Behandlung mit systemischen Kortikosteroiden.

Die Patienten der Studie **CA209-238** in den beiden Behandlungsarmen unterschieden sich nicht hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika (siehe Tabelle 4-40). Die Patienten waren durchschnittlich 54 Jahre alt (Nivolumab- bzw. Ipilimumab-Arm: 54,4 bzw. 53,6 Jahre). Die Mehrheit der Patienten (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 (siehe Tabelle 4-40).

In der Studie **CA184-029** waren die Patienten im Mittel in beide Armen etwa 51 Jahre alt (Ipilimumab- bzw. Placebo-Arm: 50,7 bzw. 51,5 Jahre) (siehe Tabelle 4-41) Der Anteil der Patienten unter 65 Jahren lag insgesamt bei 82,4 % (Ipilimumab: 83,2 %; Kontrollarm: 81,7 %), für die Altersklasse der unter 75-jährigen (97,8 %) betragen die Anteile 97,7 % bzw. 97,9 %. Über die Hälfte der Patienten (62,3 % im Ipilimumab-Arm bzw. 61,6 % im Kontroll-arm) 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 (siehe Tabelle 4-41).

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. 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 %) (siehe Tabelle 4-40).

In der Studie **CA184-029** vergingen im Mittel 9,3 Wochen mit einer Spanne [Min; Max] von 2,9 bis 17,6 Wochen 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 EGOG-PS von 1 lag bei insgesamt 6,0 % (6,1 % bzw. 5,9 %) (siehe Tabelle 4-41).

Zu Studienbeginn befanden sich entsprechend der 7. Ausgabe der AJCC-Klassifikation 34,3 % der Patienten der Studie **CA209-238** im 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 (siehe Tabelle 4-40).

In der Studie **CA184-029** befanden sich zu Studienbeginn entsprechend der 6. Ausgabe der AJCC-Klassifikation 19,6 % der Patienten im 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 (siehe Tabelle 4-41).

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 zeigten sich auch hier nur minimale Unterschiede (siehe Tabelle 4-40).

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 -verzögerung 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 eingetreten (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 ≥ 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 ≥ 4 positiven Lymphknoten) durchgeführt (α = 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 (Fern-metastasen / 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 ≥ 4 positive Lymphknoten) für den Vergleich des OS beider Behandlungsarme durchgeführt (α = 0,05). Zwei Interims-analysen 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* ≈ 18 Monate). Tatsächlich wurden zum Zeitpunkt der Interims-RFS-Analyse 80 % (360 RFS-Ereignisse) der vorab definierten Gesamtzahl an RFS-Ereignissen erreicht. Die finale Auswertung des RFS war geplant nach einem *Follow-up* von mindestens 36 Monaten (450 RFS-Ereignissen) und die finale Auswertung des OS nach einem *Follow-up* von mindestens 48 Monaten für alle in der Studie CA209-238 eingeschlossenen Patienten. Zum Datenschnitt am 29. Januar 2020 erfolgte die finale Analyse des RFS und OS (*Follow-up* ≈ 48 Monate). Zum Zeitpunkt der finalen RFS-Analyse wurden 460 RFS-Ereignisse erreicht und somit auch die vorab definierte Gesamtanzahl von 450 RFS-Ereignissen erreicht.

Die im Dossier zum RFS und OS präsentierten Daten und Ergebnisse der Studie **CA209-238** beziehen sich auf den Zeitraum vom 16. März 2015 bis zum Datenschnitt am 29. Januar 2020 (Mindest-*Follow-up* ≈ 48 Monate).

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) (Datenschnitt vom 17. Dezember 2013).

Die Studie **CA184-029** wurde unverändert weitergeführt. Die Patienten und Prüfärzte 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).

Die im Dossier zum RFS, OS und DMFS präsentieren Daten und Ergebnisse der Studie **CA184-029** beziehen sich auf den Zeitraum vom 30.06.2008 bis zum Datenschnitt am 13.05.2016 (Mindest-*Follow-up* ≈ 53 Monate).

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Rezidivfreies Überleben (RFS)

Als weitere patientenrelevante Endpunkte werden u.a. untersucht:

- Gesamtüberleben (OS)
- Fernmetastasenfreies Überleben (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:

- Gesamtüberleben (OS)
- Fernmetastasenfreies Überleben (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-Option „beobachtendes Abwarten“. Für diese Fragestellung liegt mit der IMMUNED-Studie eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie vor. Es handelt sich bei der IMMUNED-Studie um eine aktuell laufende Studie, wobei die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben noch ausstehen. Weiterhin umfasst das eingeschlossene Patientenkollektiv nicht das vollständige Anwendungsgebiet von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms. Aus diesen Gründen wird die IMMUNED-Studie im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen. Als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzen wird, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, ein indirekter Vergleich zugrunde gelegt, welcher Nivolumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ über den Brückenkomparator Ipilimumab vergleicht.

Nach Durchführung einer systematischen Literaturrecherche zieht BMS hierfür 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 4-40 und Tabelle 4-41).

Die beiden klinischen Studien sind in Bezug auf den Brückenkomparator vergleichbar: Ipilimumab wurde jeweils in der Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase) und ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase) 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 **CA184-029** (siehe Tabelle 4-38, Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41). Die mittleren und medianen Behandlungsdauern der Studien **C209-238** und **CA184-029** für die Gesamtpopulation und der Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC sind Tabelle 4-43 zu entnehmen.

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 zeigten 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.

Die Zeit zwischen Tumorresektion und Randomisierung war mit 9 Wochen (Min. 0 Wochen; Max. 35 Wochen) in der Studie **CA209-238** bzw. 9,3 Wochen (Min. 2,9 Wochen; Max. 17,6 Wochen) in der Studie **CA184-029** 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 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. In der Studie **CA209-238** hingegen weisen 42,1 % einen positiven Status auf und für 43,5 % der Patienten wurde das Merkmal „BRAF-negativ (Wildtyp)“ festgestellt.

Beide RCT 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 [59]. 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 4-11). 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. 80,5 % der Gesamtpopulation (**CA209-238** bzw. **CA184-029**, siehe Tabelle 4-11).

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 Krankheitsspektrum, sprich auch das Stadium IIIA, ab.

Auf eine Neukodierung von Patienten aus der Studie **CA209-238** und **CA184-029** 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 (80,9 % bzw. 80,5 %) – der Anteil der Patienten mit Stadium IIIA bzw. Stadium IV liegt bei jeweils unter 20% (siehe Tabelle 4-40 und Tabelle 4-41) – 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 Abschnitt 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 RCT als multizentrische, internationale Studien angelegt. Gegenüber der Studie **CA184-029**, in welcher 10 Zentren spezifisch aus Deutschland beteiligt waren, waren in der Studie **CA209-238** deutsche Studienzentren nicht vertreten.

Aus Sicht von BMS 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.

Studienzeitraum und Erhebungszeitpunkte

Zwischen dem Beginn der Studie **CA209-238** (Studienbeginn 2015) und der Studie **CA184-029** (Studienbeginn 2008) liegen rund sieben Jahre. Die zum damaligen Zeitpunkt gültige S3-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms hat Interferon-alpha als systemische Therapieoption empfohlen und einen kleinen signifikanten Vorteil beim Gesamt- bzw. rezidivfreien Überleben konstatiert, dem aber das Fehlen stadienspezifischer Daten sowie die Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen gegenüberstehen [4, 29]. Für Patienten im Krankheitsstadium III nach einer R0-Resektion stehen in Deutschland seit dem Jahr 2018 zwei Immuntherapien mit anit-PD-1-Antikörpern (Nivolumab und Pembrolizumab) sowie eine zielgerichtete Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib in Kombination mit Trametinib) zur Verfügung. Für diese Therapieoptionen liegen in aktuellen, relevanten Leitlinien starke Therapieempfehlungen vor [4-7]. Die Endpunkte RFS und DMFS werden durch Folgetherapien in beiden Studien nicht beeinflusst. Die Fortschritte in der systemischen Behandlung des metastasierten Melanoms durch die Einführung immun-onkologischer und zielgerichteter Therapien sind aus Sicht von BMS daher hier nicht relevant. Die Änderungen des therapeutischen Versorgungskontexts werden demnach erst nach dem Auftreten eines Rezidivs wirksam. Die Studie CA184-029 bleibt hiervon unberührt, da die finalen Analysen zum Endpunkt OS bereits im Mai 2016 erfolgten. 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 Lymphknotensonografie keine gravierenden Änderungen [4, 29].

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysezeitpunkte sind hinreichend ähnlich. Die finale Analyse des RFS und OS erfolgte in der Studie **CA209-238** nach einem *Follow-up* von mindestens 48 Monaten. Die finale Analyse des OS und DMFS in der Studie **CA184-029** erfolgte nach einem *Follow-up* von mindestens 53 Monaten (siehe Tabelle 4-10).

In der Studie **CA209-238** wurde die Krankheit im 1. Jahr zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen (± 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 (± 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 in der Studie CA184-029 aber auch danach noch erfasst wurden, war eine

Harmonisierung der Auswertung mit einem Zeitfenster von 100 Tagen für beide Studien möglich (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3.1.6).

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Nachfolgender Tabelle 4-43 kann die Behandlungsdauer sowie die Beobachtungsdauer für den Endpunkt Gesamtüberleben der Studien **CA209-238** und **CA184-029** für die Gesamtpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC entnommen werden.

Tabelle 4-43: Behandlungs- und Beobachtungsdauern aus CA209-238 und CA184-029 für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

	Gesamte Studienpopulation				**Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC**			
	CA209-238		**CA184-029**		**CA209-238**		**CA184-029**	
	Nivolumab N= 452	**Ipilimumab N= 453**	**Ipilimumab N= 471**	**Placebo N= 474**	**Nivolumab N= 367**	**Ipilimumab N= 367**	**Ipilimumab N= 373**	**Placebo N= 377**
Behandlungsdauer [Monate]								
Mittelwert	8,95	5,17	9,62	17,50	8,97	5,25	9,31	15,42
Min; Max	0,0; 11,8	0,0; 12,2	0,0; 39,1	0,0; 43,8	0,0; 11,8	0,0; 12,2	0,0; 39,1	0,0; 43,8
Median	11,50	2,73	2,10	13,82	11,50	2,73	2,10	8,61
Beobachtungsdauer [Monate] – Gesamtüberleben (OS)								
Mittelwert	44,16	42,82	48,82	46,07	43,94	43,03	46,65	43,90
Min; Max	1,8; 57,0	1,4; 57,0	1,3; 90,1	1,1; 88,3	1,8, 57,0	1,4; 56,7	1,3; 90,1	1,1; 88,3
Median	51,09	50,89	57,13	55,20	51,09	50,89	55,52	52,63
Q1; Q3	41,71; 52,75	36,17; 52,27	27,50; 66,23	22,87; 65,15	38,77; 52,70	37,95; 52,27	24,25; 65,58	19,32; 64,76
SD	14,33	15,39	22,84	24,20	14,44	15,36	23,39	24,76
Beobachtungsdauer [Monate] – Rezidivfreies Überleben (RFS)								
Mean	33,17	27,40	34,74	29,55	33,79	27,82	31,66	26,07
Min; Max	0,0; 56,7	0,0; 56,7	0,1; 90,1	0,0; 88,3	0,0; 56,7	0,0; 56,7	0,1; 90,1	0,0; 88,3
Median	49,61	21,68	27,10	16,79	49,54	24,02	20,83	11,96
Q1; Q3	8,79; 51,88	5,52; 51,32	7,10; 61,80	5,32; 58,51	9,53; 51,98	5,59; 51,32	5,75; 60,88	3,88; 55,36
SD	21,22	21,69	27,64	27,24	21,17	21,63	27,31	26,67
Beobachtungsdauer [Monate] – Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)								
Mean	36,81	32,57	38,82	34,33	36,81	33,37	35,81	31,07
Min; Max	0,0; 56,7	0,0: 56,7	0,7; 90,1	0,0: 88,3	0,0; 56,7	0,0; 56,7	0,9; 90,1	0,0; 88,3
Median	50,45	46,26	38,24	25,79	50,46	49,58	28,62	19,19
Q1; Q3	16;00; 52,16	8,31; 51,75	11,10; 63,77	7,95; 61,63	16,07; 52,27	8,80; 51,81	8,77; 63,51	5,85; 59,40
SD	19,87	21,17	27,13	27,56	19,87	21,08	27,17	27,63

	Gesamte Studienpopulation				Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC			
	CA209-238		CA184-029		CA209-238		CA184-029	
	Nivolumab N= 452	Ipilimumab N= 453	Ipilimumab N= 471	Placebo N= 474	Nivolumab N= 367	Ipilimumab N= 367	Ipilimumab N= 373	Placebo N= 377
Krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30								
CA209-238: Behandlungsdauer (siehe oben) plus 114 Tage Nachbeobachtung CA184-029: 2 Jahre unabhängig von der Behandlungsdauer (siehe oben)								
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende								
Behandlungsdauer (siehe oben) plus 100 Tage Nachbeobachtung								

Die mittleren und medianen Behandlungsdauern des Nivolumab-Arms der Studie **CA209-238** für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC unterscheiden sich nicht (Mittelwert: 8,95 Monate vs. 8,97 Monate; Median: 11,50 Monate vs. 11,50 Monate). Die mittlere Behandlungsdauer des Ipilimumab-Arms der Studie **CA209-238** für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC lag bei 5,17 Monaten bzw. 5,25 Monaten und war damit etwas kürzer als die mittleren Behandlungsdauern des Ipilimumab-Arms der Studie **CA184-029** mit 9,62 Monaten für die Gesamtpopulation und 9,31 Monaten für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC. Hinsichtlich der medianen Behandlungsdauer unterscheiden sich die Ipilimumab-Arme zwischen den beiden Studien nicht (Gesamtpopulation und Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: 2,73 Monate vs. 2,10 Monate). Es liegen für den Ipilimumab-Arm zwischen beiden Studien somit hinreichend ähnliche Behandlungsdauern vor.

Die Analyse der mittleren und medianen Beobachtungsdauern für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte hinreichend vergleichbare Werte zwischen der Gesamtpopulation und der Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC sowie zwischen den Studien **CA209-238** und **CA184-029**. So lagen die mittleren Beobachtungsdauern für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation der Studie **CA209-238** für den Nivolumab-Arm bei 44,16 Monaten vs. 43,94 Monaten und die mediane Beobachtungsdauer für beide Populationen bei 51,09 Monaten. Die mittleren Beobachtungsdauern des Ipilimumab-Arms der Studien **CA209-238** und **CA184-029** zeigten mit 42,82 Monaten vs. 48,82 Monaten hinreichend ähnlich Werte für die Gesamtpopulation. Für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC lagen die mittleren Beobachtungsdauern mit 43,03 Monaten vs. 46,65 Monaten ebenfalls auf vergleichbaren Niveaus. Die medianen Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben des Ipilimumab-Arms der Studien **CA209-238** und **CA184-029** lag bei 50,89 Monaten vs. 57,13 Monaten für die Gesamtpopulation und 50,89 Monaten vs. 55,52 Monaten für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC.

Die Analyse der mittleren und medianen Beobachtungsdauern für den Endpunkt rezidivfreies Überleben zeigte hinreichend vergleichbare Werte zwischen der Gesamtpopulation und der Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC sowie zwischen den Studien **CA209-238** und **CA184-029**. So lagen die mittleren Beobachtungsdauern für die Gesamtpopulation und der Teilpopulation der Studie **CA209-238** für den Nivolumab-Arm bei 33,17 Monaten vs. 33,79 Monaten und die mediane Beobachtungsdauer bei 49,61 Monaten vs. 49,54 Monaten. Die mittlere Beobachtungsdauer des Ipilimumab-Arms der Studie **CA209-238** für die Gesamtpopulation lag bei 27,40 Monaten im Vergleich zu 27,82 Monaten für die Teilpopulation und war damit etwas kürzer als die mittleren Beobachtungsdauern des Ipilimumab-Arms der Studie **CA184-029** mit 34,74 Monaten und 31,66 Monaten. Die medianen Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben des Ipilimumab-Arms beider Studien für die Gesamtpopulation lag bei 21,68 Monaten vs. 27,10 Monaten und 24,02 Monaten vs. 20,83 Monaten für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC.

Die Analyse der mittlere Beobachtungsdauern für den Endpunkt DMFS für zeigte hinreichend vergleichbare Werte zwischen den Studien **CA209-238** und **CA184-029** für die Population im

Krankheitsstadium IIIB/IIIC. So lagen die mittleren Beobachtungsdauern für die Studie **CA209-238** für den Nivolumab-Arm bei 36,81 Monaten und die mediane Beobachtungsdauer bei 50,46 Monaten. Die mittlere Beobachtungsdauer des Ipilimumab-Arms der Studie **CA209-238** lag bei 33,37 Monaten im Vergleich zu 35,81 Monaten für den Ipilimumab-Arm der Studie **CA184-029**. Die medianen Beobachtungsdauern für den Endpunkt DMFS des Ipilimumab-Arms der Studie CA209-238 war mit 49,58 Monaten länger als die mediane Behandlungsdauer des Ipilimumab-Arms der Studie **CA184-029** mit 28,62 Monaten.

Für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 setzte sich die Beobachtungsdauer für die Studie **CA209-238** aus der angegebenen Behandlungsdauer plus 114 Tage Nachbeobachtung zusammen. Für die Studie **CA184-029** wurden die Patienten über einen Zeitraum von 2 Jahren unabhängig von der Behandlungsdauer für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 beobachtet.

In beiden Studien betrug die Beobachtungsdauer für den Endpunkt UE die angegebene Behandlungsdauer plus 100 Tage Nachbeobachtung.

Da die entsprechenden Beobachtungszeiten für die Endpunkte OS, RFS, DMFS und UE hinreichend ähnlich sind (siehe Tabelle 4-43) und zudem die Ähnlichkeit der Studiendauern mit einem *Follow-up* von mindestens 48 Monaten (CA209-238) und mindestens 53 Monaten (CA184-029) gegeben ist, sind die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysezeitpunkte geeignet, um für einen indirekten Vergleich herangezogen zu werden.

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

Insgesamt zeigt sich über beide Studien ein homogenes Set patientenrelevanter Endpunkte. Im vorliegenden Dossier wird jedoch auf die Berechnung eines indirekten Vergleichs für die Endpunkte krankheitsbedingte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität aufgrund unterschiedlicher Erhebungsstrategien in den Studien **CA209-238** und **CA184-029** verzichtet und die Ergebnisse ausschließlich auf Einzelstudienebene dargestellt. 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 Abschnitt 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 Anpassung der Definition des rezidivfreien Überlebens der Studie **CA184-029** für beide Studien Rechnung getragen. Weitere Informationen finden sich unter Abschnitt 4.3.2.1.3.1.2.

Zusammenfassung

Die beiden Studien 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** IIIB, 46,6 % im Stadium IIIC und 18,7 % im Stadium IV. In der Studie **CA184-029** waren es zu Studienbeginn 19,6 % im Stadium IIIA, 44,2 % im Stadium IIIB und 36,3 % im Stadium IIIC.

- Beide Studien sind hinsichtlich der **Behandlung (Brückenkomparator)** 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 IIIB und IIIC 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. Es liegen für alle patientenrelevante Endpunkte hinreichend ähnliche **Beobachtungsdauern** vor.

- 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 wurde 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 in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: 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 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Mortalität – OS**	**Morbidität - RFS**	**Morbidität - DMFS**	**Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30**	**Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30**	**Verträglichkeit**
CA209-238	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CA184-029	ja	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Indirekter Vergleich	ja	ja	ja	nein	nein	ja	ja (1)

(1) Dargestellt als jegliche unerwünschten Ereignisse (UE), UE Grad ≥ 3, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE.

Tabelle 4-46: Datenschnitte der beiden Studien CA209-238 und CA184-029

Studie	**Endpunktkategorie**					
	Mortalität	**Morbidität**			**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**Verträglichkeit**
	Gesamt-überleben (OS)	Rezidiv-freies Überleben (RFS)	Fernmetastasen-freies Überleben (DMFS)	Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30	EORTC QLQ-C30	UE, UE Grad 1-2, UE Grad ≥ 3, SUE, Therapieabbruch wegen UE, UE von besonderem Interesse
CA209-238	-	12.06.2017 - Geplanter Mindestzeitraum für die Interimsanalyse des RFS				
	-	14.12.2017 - RFS- und DMFS Auswertung auf Anforderung der Zulassungsbehörden		-	-	-
	29.01.2020 - Finale Auswertung des RFS und OS					
CA184-029	17.12.2013 - Finale primäre RFS-Auswertung - Formale Interimsanalyse für OS und DMFS; Daten gegenüber BMS und EORTC nicht offen gelegt.					
	13.05.2016 - Finale Auswertung des OS und DMFS - Follow-Up Auswertung für RFS					
Indirekter Vergleich						
CA209-238	29.01.2020	29.01.2020	29.01.2020	n.d.	n.d.	29.01.2020
CA184-029	13.05.2016	13.05.2016	13.05.2016	n.d.	n.d.	13.05.2016

n.d. = nicht durchgeführt; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis

4.3.2.1.3.1 Endpunkte – indirekte Vergleiche aus RCT

4.3.2.1.3.1.1 Endpunkt Mortalität – Gesamtüberleben (OS) – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-47: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Gesamtüberleben 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.

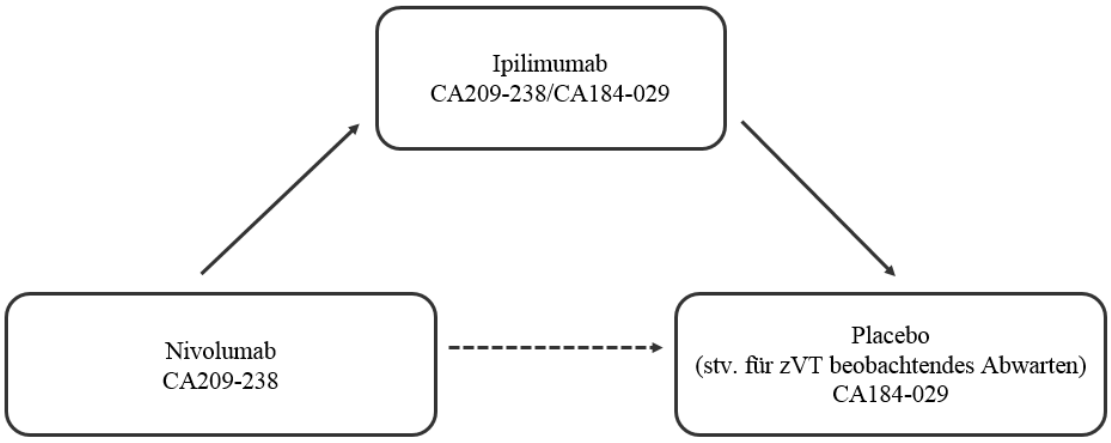


Abbildung 4-8: Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs

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-Option „beobachtendes Abwarten“ operationalisiert durch 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 4-48: Operationalisierung von Mortalität – Gesamtüberleben (OS)

Studie	Operationalisierung
CA209-238	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. Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt und ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzen. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt. Weiterhin hat BMS eine Analyse durchgeführt, die das Überleben nach dem Rezidiv für Patienten mit Folgetherapie in der Studie CA184-029 dem der Studie CA209-238 anpasst, um den Effekt der Verfügbarkeit moderner Folgetherapien zu simulieren [10].
CA184-029	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. Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt und ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzen. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt. Weiterhin hat BMS eine Analyse durchgeführt, die das Überleben nach dem Rezidiv für Patienten mit Folgetherapie in der Studie CA184-029 dem der Studie CA209-238 anpasst, um den Effekt der Verfügbarkeit moderner Folgetherapien zu simulieren [10].

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) 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 4-46 aufgeführt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben 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. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Die Datenschnitte sind in Tabelle 4-46 aufgeführt.

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

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

Tabelle 4-50: Ergebnisse für Gesamtüberleben (OS) – CA209-238 – aus RCT für indirekte Vergleiche

Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
Gesamtpopulation - Datenschnitt 29.01.2020							
453	100 (22,1)	N.A. [N.A; N.A.]	453	111 (24,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,871 [0,665; 1,141]	0,3148
Sensitivitätsanalyse							
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Datenschnitt 29.01.2020							
368	85 (23,1)	N.A. [N.A; N.A.]	367	89 (24,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,930 [0,691; 1,253]	0,6341

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) Gesamtpopulation: Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS; Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Cox-Modell unstratifiziert.
(3) Gesamtpopulation: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS; Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Log-rank Test unstratifiziert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich in der Studie **CA209-238** kein Unterschied hinsichtlich der Verlängerung des Gesamtüberlebens für einen der beiden Studienarme sowohl in der Gesamtpopulation (HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,871 (95 %-KI: [0,665; 1,141], p = 0,3148)) als auch in der Teilpopulation der Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,930 (95 %-KI: [0,691; 1,253], p= 0,6341)). In der Gesamtpopulation verstarben zum Datenschnitt am 29.01.2020 im Nivolumab-Arm 22,1 % der Patienten und im Ipilimumab-Arm 24,5 % der Patienten. In der Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC verstarben zum Datenschnitt am 29.01.2020 im Nivolumab-Arm 23,1 % der Patienten und im Ipilimumab-Arm 24,3 % der Patienten. Eine Schätzung der medianen Überlebenszeit ist in beiden Behandlungsarmen noch nicht möglich.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche

Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab v. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Gesamtpopulation - Datenschnitt 13.05.2016							
475	162 (34,1)	86,60 [86,60; N.A.]	476	214 (45,0)	N.A. [59,30.; N.A.]	0,716 [0,583; 0,878]	0,0013
Sensitivitätsanalyse							
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Datenschnitt 13.05.2016							
377	144 (38,2)	N.A. [79,41; N.A.]	378	189 (50,0)	59,14 [48,39; N.A.]	0,720 [0,580; 0,894]	0,0029

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) Gesamtpopulation: Cox-Modell stratifiziert AJCC Stadium lt. IVRS; Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Cox-Modell unstratifiziert.
(3) Gesamtpopulation: Log-rank Test stratifiziert AJCC Stadium lt. IVRS; Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Log-rank Test unstratifiziert.

Die Analyse des Endpunkts Gesamtüberleben der Studie **CA184-029** zeigte, dass das Sterberisiko unter einer Therapie mit Ipilimumab für die Gesamtpopulation um 28,4 % gegenüber Placebo signifikant reduziert werden konnte (HR Ipilimumab vs. Placebo: 0,716 (95 %-KI: [0,583; 0,878], p = 0,0013)). Für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC konnte das Sterberisiko unter einer Therapie mit Ipilimumab um 28,0 % gegenüber Placebo ebenfalls signifikant reduziert werden (HR: Ipilimumab vs. Placebo: 0,720 (95 %-KI: [0,580; 0,894], p = 0,0029). Die mediane Überlebenszeit in der Gesamtpopulation beträgt unter Nivolumab 86,60 Monate (95 %-KI [86,60; N.A.]). Im Placebo-Arm wurden für die Gesamtpopulation nicht ausreichend Ereignisse erreicht, um eine mediane Überlebenszeit abzuschätzen. Die mediane Überlebenszeit in der Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC beträgt unter Placebo 59,14 Monate (95 %-KI: [48,29; N.A.]), für Patienten im Ipilimumab-Arm wurde das mediane Überleben noch nicht erreicht.

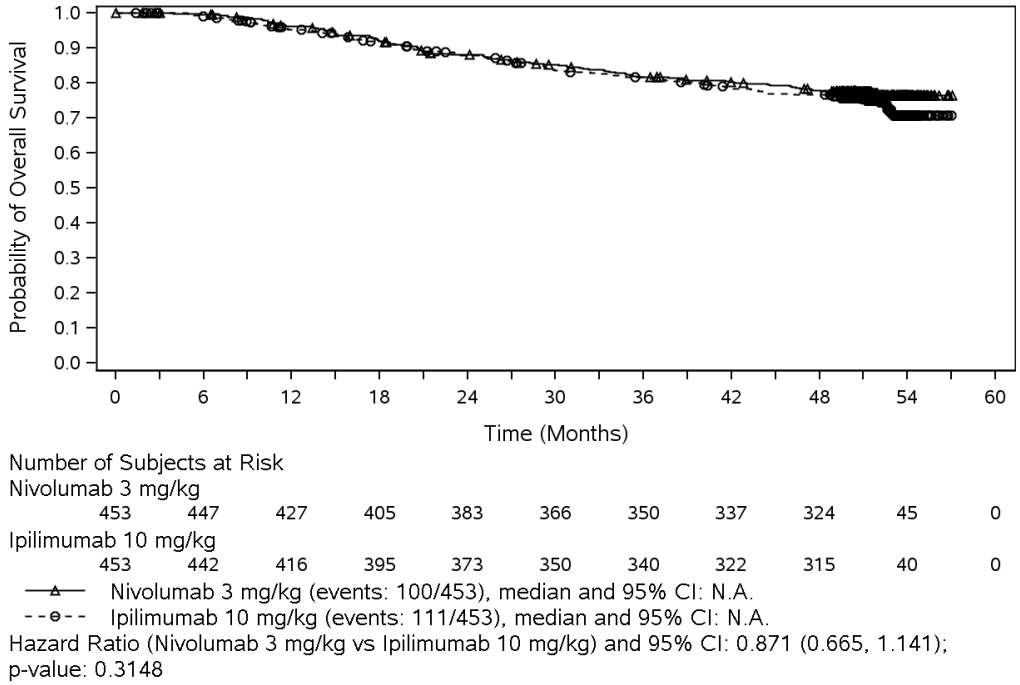


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

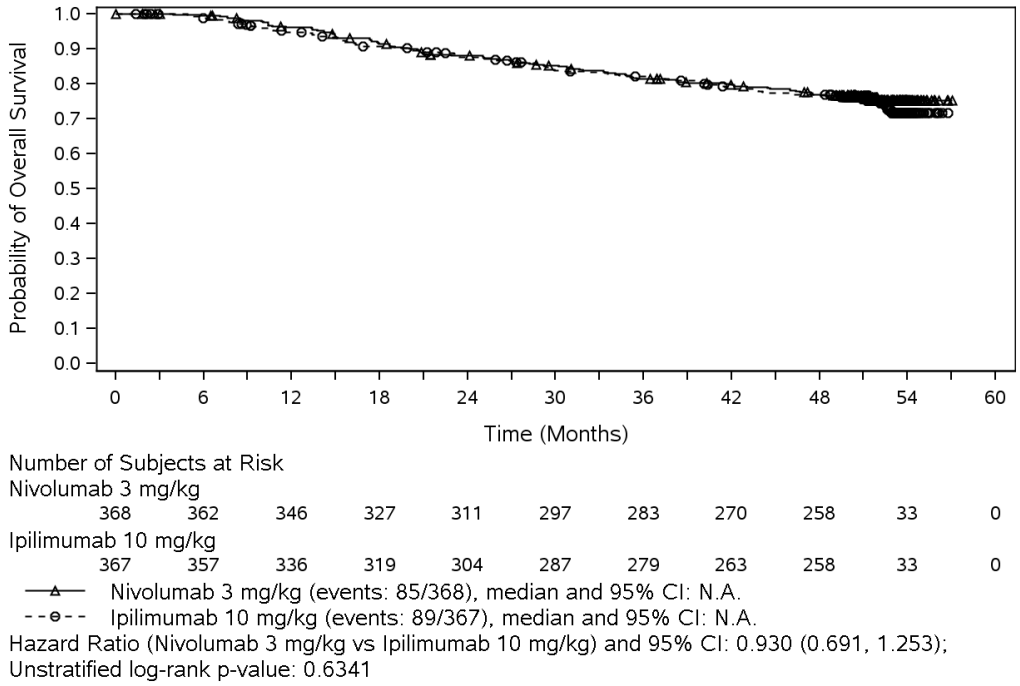


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA209-238 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse)

Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven zeigten in **CA209-238** keinen Vorteil hinsichtlich des Gesamtüberlebens für einen der beiden Studienarme sowohl für die Gesamtpopulation (siehe Abbildung 4-9) als auch für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (siehe

Abbildung 4-10).

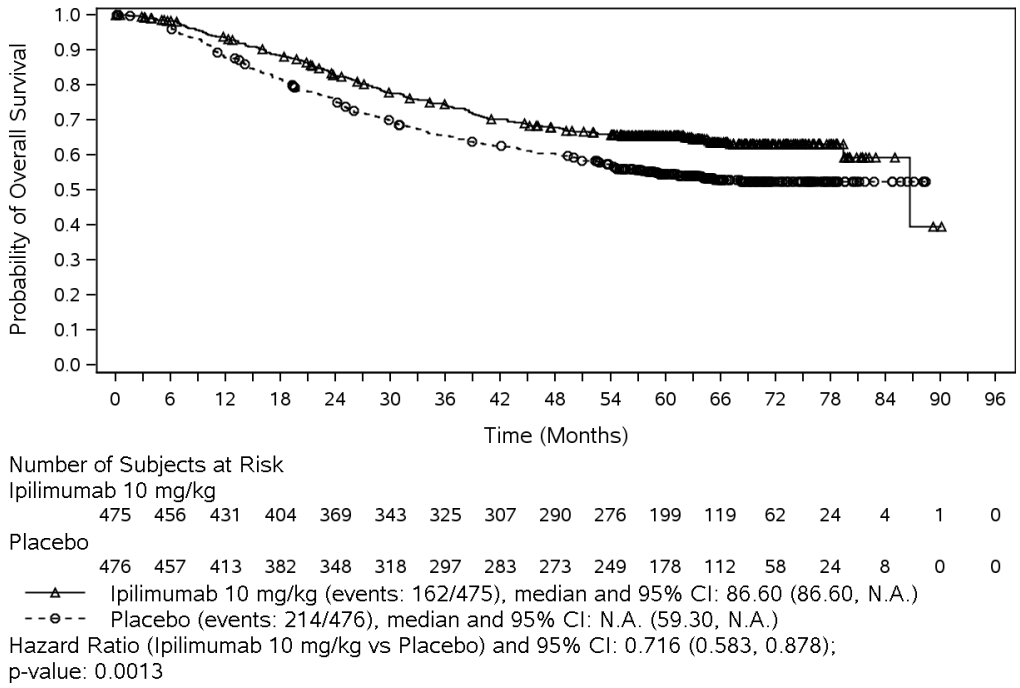


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (OS) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

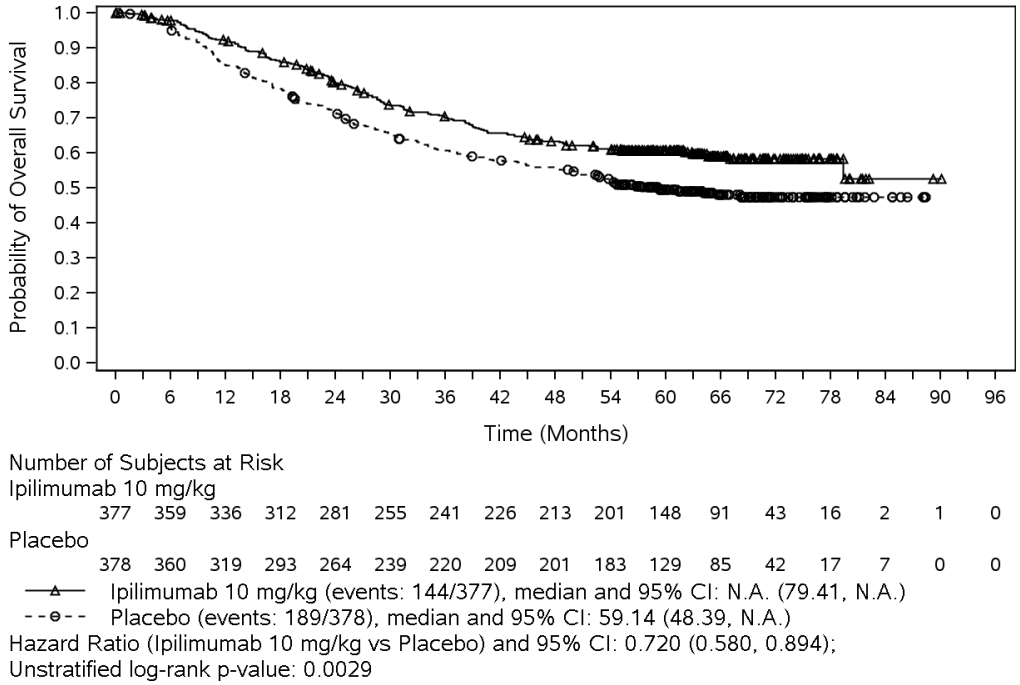


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (OS) aus CA184-029 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse)

Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für CA184-029 zeigten einen deutlichen Überlebensvorteil für Ipilimumab gegenüber Placebo sowohl für die Gesamtpopulation (siehe Abbildung 4-11) als auch für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (siehe Abbildung 4-12).

Tabelle 4-52 Ergebnisse für Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-238 (Gesamtpopulation)

	Nivolumab N = 453	**Ipilimumab N = 453**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	99,6 [98,2; 99,9]	99,1 [97,6; 99,7]
12 Monate	96,2 [93,9; 97,6]	95,3 [92,8; 96,9]
18 Monate	91,9 [88,9; 94,1]	91,8 [88,8; 94,0]
24 Monate	88,0 [84,6; 90,7]	87,8 [84,4; 90,6]
30 Monate	85,2 [81,6; 88,2]	83,5 [79,7; 86,7]
36 Monate	81,7 [77,8; 85,1]	81,6 [77,6; 85,0]
42 Monate	80,3 [76,3; 83,8]	78,3 [74,0; 81,9]
48 Monate	77,9 [73,7; 81,5]	76,6 [72,2; 80,3]

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

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA209-238 (Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC - Sensitivitätsanalyse)

	Nivolumab N = 368	**Ipilimumab N = 367**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	99,5 [97,8; 99,9]	98,9 [97,1; 99,6]
12 Monate	96,1 [93,5; 97,7]	94,7 [91,8; 96,6]
18 Monate	91,4 [88,0; 93,9]	90,7 [87,2; 93,3]
24 Monate	88,0 [84,2; 91,0]	87,6 [83,7; 90,6]
30 Monate	85,2 [81,1; 88,5]	83,8 [79,5; 87,3]
36 Monate	81,4 [77,0; 85,1]	82,1 [77,6; 85,7]
42 Monate	79,7 [75,1; 83,5]	78,5 [73,8; 82,5]
48 Monate	77,0 [72,2; 81,1]	77,0 [72,2; 81,1]

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

Für CA209-238 zeigte sich weder für die Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-52) noch für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (s. Tabelle 4-53) ein aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteter nummerischer Vorteil für das Gesamtüberleben für einen der beiden Studienarme.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA184-029 (Gesamtpopulation)

	Ipilimumab N = 475	**Placebo N = 476**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	98,3 [96,6; 99,1]	96,6 [94,5; 97,9]
12 Monate	93,5 [90,9; 95,4]	87,7 [84,4; 90,4]
18 Monate	88,3 [85,0; 90,9]	81,7 [77,9; 84,9]
24 Monate	82,6 [78,8; 85,7]	75,3 [71,1; 78,9]
30 Monate	77,6 [73,5; 81,2]	69,6 [65,2; 73,6]
36 Monate	74,2 [69,9; 78,0]	65,4 [60,9; 69,6]
42 Monate	70,3 [65,9; 74,3]	62,6 [58,0; 66,8]
48 Monate	67,8 [63,2; 71,9]	60,3 [55,7; 64,6]
54 Monate	65,7 [61,1; 69,9]	57,4 [52,8; 61,8]
60 Monate	65,4 [60,8; 69,6]	54,4 [49,7; 58,9]

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Kaplan-Meier-Schätzer für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) aus CA184-029 (Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC - Sensitivitätsanalyse)

	Ipilimumab N = 377	**Placebo N = 378**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	97,8 [95,7; 98,9]	95,7 [93,1; 97,4]
12 Monate	92,1 [88,8; 94,4]	85,1 [81,1; 88,3]
18 Monate	86,0 [82,1; 89,2]	78,4 [73,9; 82,2]
24 Monate	79,9 [75,4; 83,7]	71,4 [66,5; 75,7]
30 Monate	73,6 [68,7; 77,8]	65,4 [60,3; 70,0]
36 Monate	70,1 [65,1; 74,6]	60,7 [55,5; 65,5]
42 Monate	65,8 [60,6; 70,4]	57,9 [52,7; 62,8]
48 Monate	63,4 [58,2; 68,2]	55,7 [50,5; 60,6]
54 Monate	61,0 [55,7; 65,9]	52,6 [47,4; 57,6]
60 Monate	60,7 [55,4; 65,6]	49,5 [44,3; 54,6]

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

Für **CA184-029** zeigte sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten Gesamtüberlebensraten ein Vorteil zugunsten von Ipilimumab gegenüber Placebo für die Gesamtpopulation (s. Tabelle 4-54) und für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (siehe Tabelle 4-55).

So lagen die 12-Monats-, 24-Monats-, 36-Monats- und 48-Monats-Gesamtüberlebensraten für die Gesamtpopulation im Ipilimumab-Arm der Studie **CA209-238** vs. des Ipilimumab-Arms der Studie **CA184-029** bei 95,3 % vs. 93,5 %, 87,8 % vs. 82,6 %, 81,6 % vs. 74,2 % und 76,6 % vs. 67,8 % (siehe Tabelle 4-52 und Tabelle 4-54).

Die 12-Monats-, 24-Monats-, 36-Monats- und 48-Monats-Gesamtüberlebensraten für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC im Ipilimumab-Arm der Studie **CA209-238** vs. des Ipilimumab-Arms der Studie **CA184-029** lagen bei 94,7 % vs. 92,1 %, 87,6 % vs. 79,9 %, 82,1 % vs. 70,1 % und 77,0 % vs. 63,4 % (siehe Tabelle 4-53 und Tabelle 4-55).

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

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

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

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

Tabelle 4-56 Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben (OS) – 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**
Hauptanalyse (Gesamtpopulation)									
453	100 (22,1)	453	111 (24,5)	475	162 (34,1)	476	214 (45,0)	0,62 [0,44; 0,88]	0,0063
Sensitivitätsanalyse (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)									
368	85 (23,1)	367	89 (24,3)	377	144 (38,2)	378	189 (50,0)	0,67 [0,46; 0,97]	0,0328

ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; HR = Hazard Ratio ; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo zeigten, dass das Gesamtüberleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,62 (95 %-KI: [0,44; 0,88]), p = 0,0063)) . Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo belegen damit eine rund 38 %-ige Reduktion des Sterberisikos bei erwachsenen Melanom-Patienten im Krankheitsstadium III und IV nach einer Komplett-resektion.

Innerhalb der Einzelstudien CA209-238 und CA184-029 waren Folgetherapien in allen Studienarmen gleichermaßen möglich, welche sich jedoch zwischen den Studien aufgrund des zeitlichen Unterschiedes der Studiendurchführung und des damit verbundenen Wandels der therapeutischen Versorgung unterscheiden. Der im vorliegenden Dossier berechnete indirekte Vergleich nach Bucher et al. beruht auf dem Vergleich von relativen Effektmaßen innerhalb der Einzelstudien, so dass Studieneffekte wie die beschriebenen Unterschiede in den möglichen Folgetherapien zu keiner relevanten Verzerrung führen. Um die Robustheit des Effektes dennoch zu überprüfen, hat BMS eine Analyse durchgeführt, die das Überleben nach dem Rezidiv für Patienten mit Folgetherapien in der Studie 029 dem der Studie 238 anpasst und so den Effekt der Verfügbarkeit modernerer Folgetherapien simuliert. Selbst unter sehr konservativen Annahmen, die eine noch deutlichere Verlängerung des Überlebens nach dem Rezidiv der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Ipilimumab-Gruppe berücksichtigen, zeigen sich im Gesamtüberleben konsistent signifikante Ergebnisse zugunsten von Nivolumab [10].

Darüber hinaus wurde der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab in der Sensitivitätsanalyse für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC bestätigt:

- Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR = 0,67 (95 %-KI: [0,46; 0,97]), p= 0,0328

Da Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben ausschließlich den Studien **CA209-238** und **CA184-029** für die Berechnung des indirekten Vergleichs entnommen werden konnten, waren keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen. Ebenfalls liegen aus der direkt vergleichenden RCT IMMUNED für Nivolumab gegenüber Placebo keine Ergebnisse zum Gesamtüberleben vor. Es entfallen dadurch die weiteren Analysen zur 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.

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

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

Tabelle 4-57: 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		●	●

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS)

Studie	Operationalisierung
CA209-238	Im vorliegenden Dossier wird für die Studie CA209-238 die Operationalisierung der Zensierungsregel und Definition gemäß der Studie CA184-029 verwendet. Das RFS ist dementsprechend definiert als Zeit zwischen Datum der Randomisierung und dem Auftreten des ersten Rezidivs (lokal-, regional- oder fernmetastasiert) 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. Die Krankheit wurde im 1. Jahr zu Studienbeginn (*Baseline*) und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) mittels Computertomographie (*Computed Tomography*, CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen (± 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. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt und ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzen. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Studie	Operationalisierung
CA184-029	Rezidivfreies Überleben (*Recurrence-free Survival*, 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 (*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 (± 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. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt und ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzen. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Indirekter Vergleich

Um größtmögliche Robustheit bei der Durchführung eines ITCs zu erreichen, wurden die Operationalisierungen, soweit möglich, angeglichen. So wurde die primäre Operationalisierung der Zensierungsregel und Definition der Rezidive gemäß der Studie **CA184-029** für beide Studien verwendet.

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

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

Tabelle 4-59: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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 4-46 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. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Die Datenschnitte sind in Tabelle 4-46 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 zusammenfassen*d.

Tabelle 4-60: 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][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Gesamtpopulation - Datenschnitt 29.01.2020							
453	206 (45,5)	52,37 [44,65; N.A.]	453	254 (56,1)	24,87 [16,76; 35,12]	0,701 (0,583; 0,843)	< 0,0001
Sensitivitätsanalyse							
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Datenschnitt 29.01.2020							
368	166 (45,1)	52,37 (43,96; N.A.)	367	205 (55,9)	26,87 (17,08; 38,01)	0,711 (0,579; 0,872)	< 0,001

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) Gesamtpopulation: Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS; Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Cox-Modell unstratifiziert.
(3) Gesamtpopulation: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS; Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Log-rank Test unstratifiziert.

Für den Endpunkt RFS zeigte sich in der Studie **CA209-238** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab für die Gesamtpopulation: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,701 (95 %-KI: [0,583; 0,843], p < 0,0001). Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Nivolumab wurde in der Sensitivitätsanalyse für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC bestätigt: HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,711 (95 %-KI: [0,579; 0,872], p < 0,001).

Das mediane rezidivfreie Überleben betrug im Ipilimumab-Arm für die Gesamtpopulation 24,87 Monate (95 %-KI: [16,76; 35,12]), im Nivolumab-Arm 52,37 Monate (95 %-KI: [44,65; N.A.]) und wurde somit durch Nivolumab um mindestens 27,5 Monate verlängert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte mit Nivolumab um 29,9 % gesenkt werden.

Das mediane rezidivfreie Überleben für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC ist vergleichbar mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation. So betrugt das mediane rezidivfreie Überleben im Ipilimumab-Arm 26,87 Monate (95 %-KI: [17,08; 38,01]), im

Nivolumab-Arm 52,37 Monate (95 %-KI: [43,96; N.A.]) und wurde somit durch Nivolumab um 25,5 Monate verlängert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC mit Nivolumab um 28,9 % gesenkt werden.

Im Nivolumab-Arm trat in der Gesamtpopulation bei 45,5 % der Patienten ein Rezidiv auf, im Ipilimumab-Arm bei 56,1 % der Patienten. Bei 45,1 % der Patienten im Nivolumab-Arm der Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC trat ein Rezidiv auf, im Ipilimumab-Arm bei 55,9 % der Patienten.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche

Ipilimumab			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab v. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Gesamtpopulation - Datenschnitt 13.05.2016							
475	265 (55,8)	30,06 [21,88; 38,24]	476	319 (67,0)	17,05 [14,03; 21,82]	0,755 [0,641; 0,889]	0,0007
Sensitivitätsanalyse							
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Datenschnitt 13.05.2016							
377	227 (60,2)	21,19 [16,46; 28,12]	378	274 (72,5)	11,63 [10,32; 16,20]	0,749 [0,628; 0,893]	0,0012

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) Gesamtpopulation: Cox-Modell stratifiziert AJCC Stadium lt. IVRS; Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Cox-Modell unstratifiziert.
(3) Gesamtpopulation: Log-rank Test stratifiziert AJCC Stadium lt. IVRS; Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Log-rank Test unstratifiziert.

Für den Endpunkt RFS zeigte sich in der Studie **CA184-029** ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Ipilimumab für die Gesamtpopulation: HR Ipilimumab vs. Placebo: 0,755 (95 %-KI: [0,641; 0,889]; p = 0,0007). Der statistisch signifikante Effekt zugunsten von Ipilimumab wurde in der Sensitivitätsanalyse für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC bestätigt: HR Ipilimumab vs. Placebo: 0,749 (95 %-KI: [0,628; 0,893]; p = 0,0012).

Das mediane rezidivfreie Überleben betrug im Placebo-Arm für die Gesamtpopulation 17,05 Monate (95 %-KI: [14,03; 21,82]), im Ipilimumab-Arm 30,06 Monate (95 %-KI: [21,88; 38,24]) und wurde somit durch Ipilimumab statistisch signifikant um 13,01 Monate verlängert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte mit Ipilimumab um 24,5 % gesenkt werden.

Das mediane rezidivfreie Überleben für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC ist vergleichbar mit den Ergebnissen für die Gesamtpopulation. So betrugt das mediane rezidivfreie Überleben im Placebo-Arm 11,63 Monate (95 %-KI: [10,32; 16,20]), im Ipilimumab-Arm 21,19 Monate (95 %-KI: [16,46; 28,12]) und wurde somit durch Ipilimumab statistisch signifikant um 9,56 Monate verlängert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC mit Ipilimumab um 25,1 % gesenkt werden.

Im Ipilimumab-Arm trat in der Gesamtpopulation bei 55,8 % der Patienten ein Rezidiv auf, im Placebo-Arm bei 67,0 % der Patienten. Bei 60,2 % der Patienten im Ipilimumab-Arm der Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC trat ein Rezidiv auf, im Placebo-Arm bei 72,5 % der Patienten.

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

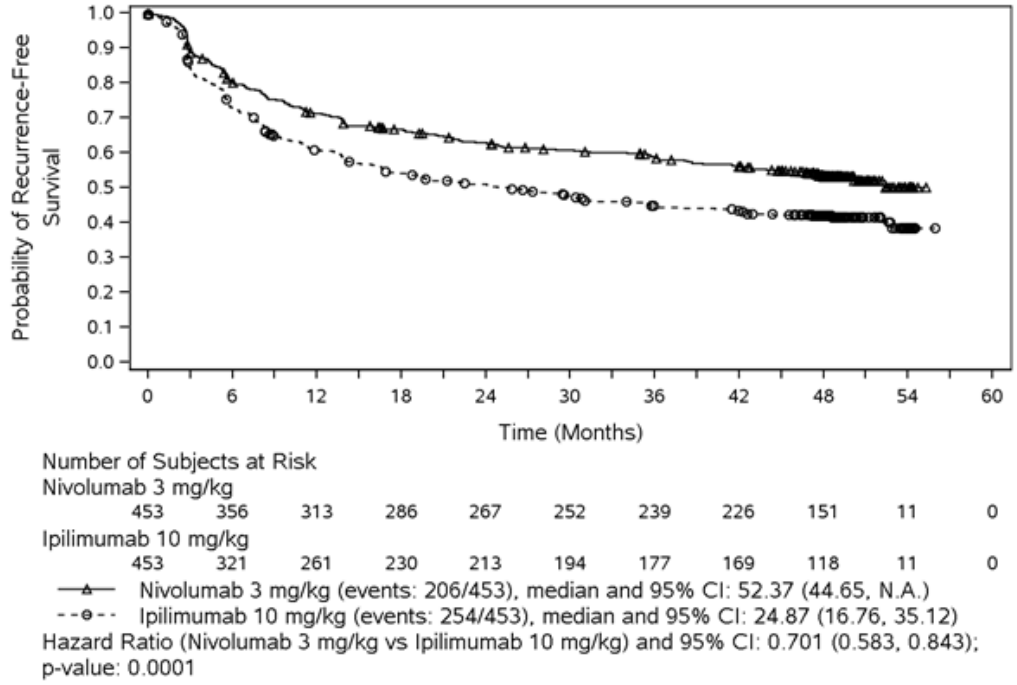


Abbildung 4-13 : Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

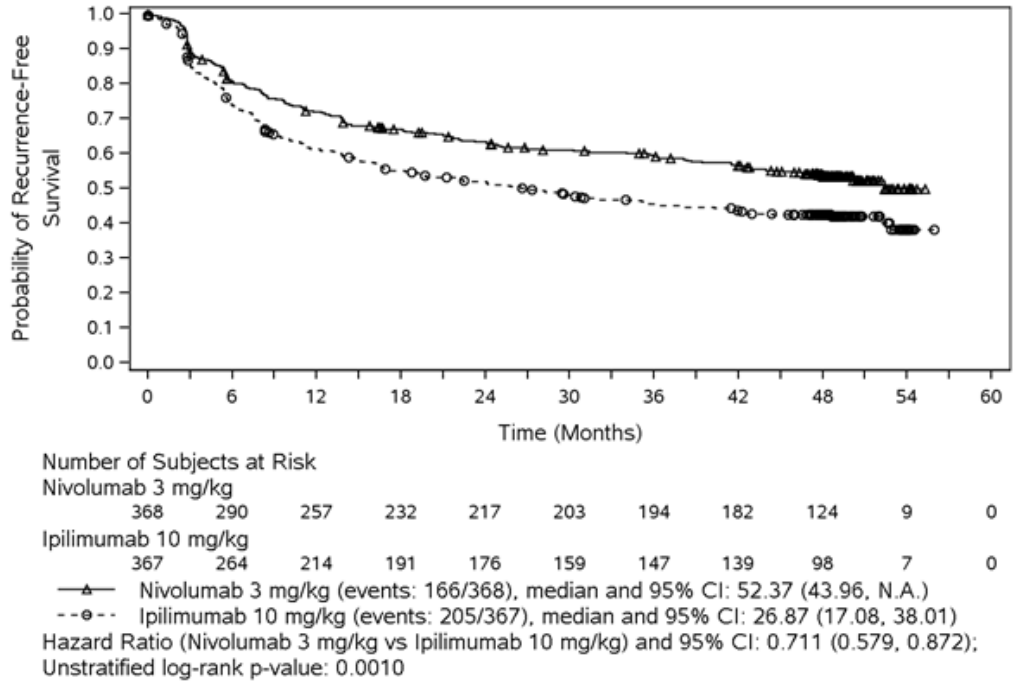


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens aus CA209-238 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse)

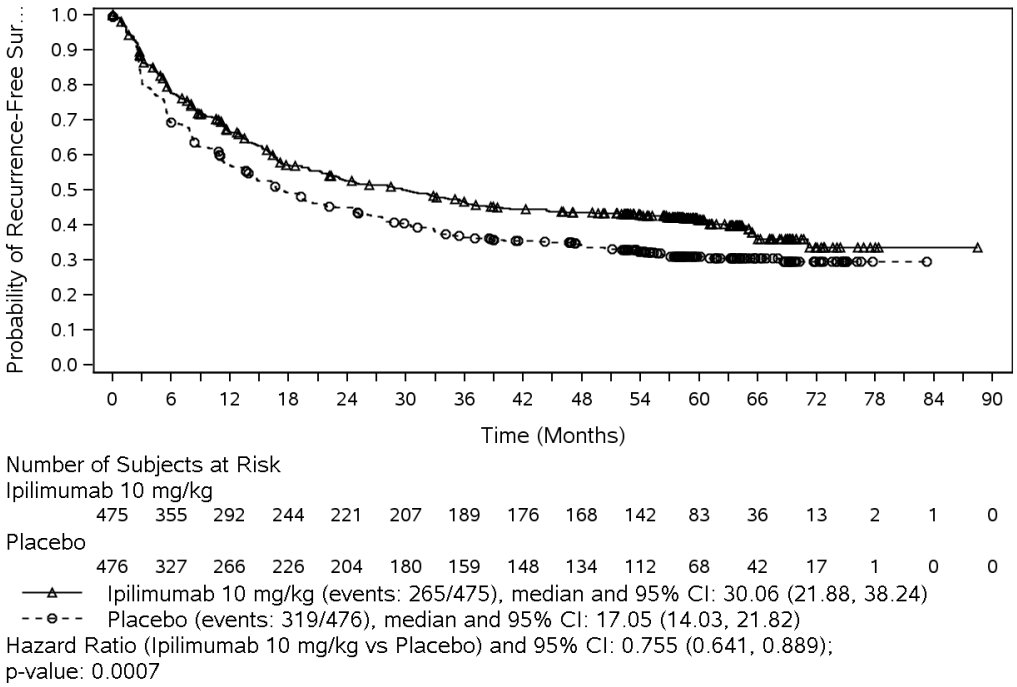


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

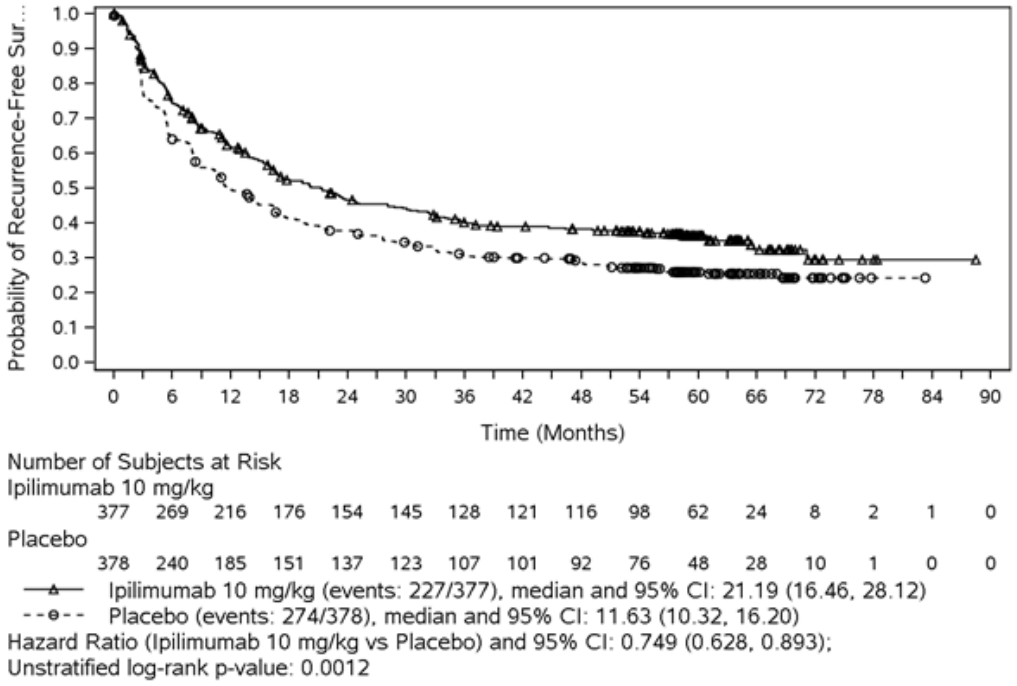


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve des rezidivfreien Überlebens aus CA184-029 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse)

Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven zeigten sowohl in **CA209-238** als auch in **CA184-029** einen rezidivfreien Überlebensvorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bzw. Ipilimumab gegenüber Placebo für die Gesamtpopulation (siehe Abbildung 4-13 und Abbildung 4-15).

Die dargestellten Kaplan-Meier-Kurven für die Sensitivitätsanalyse der Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC zeigten konsistente Ergebnisse (siehe Abbildung 4-14 und Abbildung 4-16).

Sowohl für **CA209-238** als auch **CA184-029** zeigte sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten rezidivfreien Überlebensraten ein Vorteil zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab bzw. Ipilimumab gegenüber Placebo sowohl für die Gesamtpopulation als auch für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC.

So lagen die 12-Monats-rezidivfeien Überlebensraten im Nivolumab-Arm bei 71,2 % und im Placebo-Arm bei 57,2 % für die Gesamtpopulation. Die 12-Monats-rezidivfreien Überlebensraten der Ipilimumab-Gruppen der Studien CA209-238 und CA184-029 lagen bei 60,8 % und 66,7 % für die Gesamtpopulation. Die 24-, 36- und 48-Monats-rezidivfreien Überlebensraten lagen im Nivolumab-Arm bei 62,8 %, 58,5 % und 56,0 % und im Placebo-Arm bei 45,0 %, 36,5 % und 34,1 %. Die 24-, 36- und 48-Monats-rezidivfreien Überlebensraten in beiden Ipilimumab-Gruppen der Studien CA209-238 und CA184-029 lagen bei 50,9 %, 44,8 %, 42,0 % bzw. 52,7 %, 46,7 % und 43,7 %. Es zeigen sich für die Gesamtpopulation über die Zeit insgesamt stetig vergrößernde Unterschiede der rezidivfreien Überlebensraten zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab (siehe Tabelle 4-62 und Tabelle 4-64).

Für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC lagen die 12-Monats-rezidivfreien Überlebensraten im Nivolumab-Arm bei 71,9 % und im Placebo-Arm bei 49,9 %. Die 12-Monats-rezidivfreien Überlebensraten der Ipilimumab-Gruppen der Studien CA209-238 und CA184-029 lagen bei 61,1 % und 62,0 % für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC. Die 24-, 36- und 48-Monats-rezidivfreien Überlebensraten lagen im Nivolumab-Arm bei 63,3 %, 59,1 % und 53,4 % und im Placebo-Arm bei 37,9 %, 30,6 % und 28,8 %. Die 24-, 36- und 48-Monats-rezidivfreien Überlebensraten lagen in beiden Ipilimumab-Gruppen der Studien CA209-238 und CA184-029 lagen bei 51,9 %, 45,6 %, 42,4 % bzw. 46,7 %, 40,2 % und 38,3 %. Es zeigten sich für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC über die Zeit insgesamt stetig vergrößernde Unterschiede der rezidivfreien Überlebensraten zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab (siehe Tabelle 4-63 und Tabelle 4-65).

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebens aus CA209-238 (Gesamtpopulation)

	Nivolumab N = 453	**Ipilimumab N = 453**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	80,2 [76,2; 83,6]	72,9 [68,5; 76,8]
12 Monate	71,2 [66,7; 75,1]	60,8 [56,0; 65,2]
18 Monate	66,6 [62,0; 70,8]	54,0 [49,2; 58,5]
24 Monate	62,8 [58,2; 67,2]	50,9 [46,1; 55,5]
30 Monate	60,7 [56,0; 65,1]	47,5 [42,8; 52,2]
36 Monate	58,5 [53,7; 63,0]	44,8 [40,1; 49,5]
42 Monate	56,0 [51,2; 60,6]	43,3 [38,6; 47,9]
48 Monate	53,1 [48,2; 57,7]	42,0 [37,2; 46,6]

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

Tabelle 4-63: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebens aus CA209-238 (Sensitivitätsanalyse Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

	Nivolumab N = 368	**Ipilimumab N = 367**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	80,8 [76,4; 84,5]	74,1 [69,2; 78,3]
12 Monate	71,9 [66,9; 76,2]	61,1 [55,8; 65,9]
18 Monate	66,8 [61,7; 71,4]	55,1 [49,8; 60,1]
24 Monate	63,3 [58,1; 68,1]	51,9 [46,5; 56,9]
30 Monate	61,0 [55,7; 65,8]	48,0 [42,7; 53,1]
36 Monate	59,1 [53,8; 64,1]	45,6 [40,3; 50,7]
42 Monate	56,4 [51,0; 61,4]	43,7 [38,4; 48,8]
48 Monate	53,4 [47,9; 58,5]	42,4 [37,2; 47,6]

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

Tabelle 4-64: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebens aus CA184-029 (Gesamtpopulation)

	Ipilimumab N = 475	**Placebo N = 476**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	77,6 [73,5; 81,1]	69,3 [65,0; 73,3]
12 Monate	66,7 [62,2; 70,8]	57,2 [52,6; 61,5]
18 Monate	57,2 [52,5; 61,6]	49,4 [44,8; 53,8]
24 Monate	52,7 [48,0; 57,2]	45,0 [40,4; 49,5]
30 Monate	50,1 [45,3; 54,6]	40,6 [36,1; 45,0]
36 Monate	46,7 [41,9; 51,3]	36,5 [32,1; 40,9]
42 Monate	44,4 [39,7; 49,0]	35,5 [31,2; 39,9]
48 Monate	43,7 [39,0; 48,3]	34,1 [29,7; 38,4]
54 Monate	42,8 [38,1; 47,5]	32,5 [28,2; 36,8]
60 Monate	41,3 [36,6; 46,0]	30,9 [26,6; 35,3]

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

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Kaplan-Meier-rezidivfreien Überlebens aus CA184-029 (Sensitivitätsanalyse Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

	Ipilimumab N = 377	**Placebo N = 378**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	74,4 [69,6; 78,5]	64,1 [59,0; 68,7]
12 Monate	62,0 [56,8; 66,8]	49,9 [44,7; 54,8]
18 Monate	52,4 [47,0; 57,4]	41,4 [36,4; 46,4]
24 Monate	46,7 [41,4; 51,8]	37,9 [33,0; 42,8]
30 Monate	44,2 [39,0; 49,4]	34,5 [29,7; 39,4]
36 Monate	40,2 [35,0; 45,4]	30,6 [25,9; 35,3]
42 Monate	39,0 [33,8; 44,1]	30,0 [25,4; 34,7]
48 Monate	38,3 [33,2; 43,4]	28,8 [24,2; 33,5]
54 Monate	37,7 [32,5; 42,8]	27,2 [22,7; 31,9]
60 Monate	36,4 [31,2; 41,5]	26,0 [21,6; 30,7]

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

Tabelle 4-66: Ereignisse rezidivfreies Überleben (RFS) getrennt nach Einzelkomponenten aus CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche

Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab vs. Ipilimumab
N	**Ereignis n (%)**	**N**	**Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][(1)]** **OR [95 %-KI][(1)]** **RD [95 %-KI][(2)]**
Gesamtpopulation - Datenschnitt 29.01.2020				
453	Rezidiv: 203 (44,8) • Erkrankung zu Studienbeginn: 1 (0,2) • lokales Rezidiv: 39 (8,6) • regionales Rezidiv: 38 (8,4) • Fernmetastase: 125 (27,6) Tod: 3 (0,7)	453	Rezidiv: 243 (53,6) • Erkrankung zu Studienbeginn: 2 (0,4) • lokales Rezidiv: 50 (11,0) • regionales Rezidiv: 43 (9,5) • Fernmetastase: 148 (32,7) Tod: 11 (2,4)	0,81 [0,71; 0,92] 0,65 [0,50; 0,85] -0,11 [-0,17; -0,04]
Sensitivitätsanalyse				
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Datenschnitt 29.01.2020				
368	Rezidiv: 163 (44,3) • Erkrankung zu Studienbeginn: 1 (0,3) • lokales Rezidiv: 32 (8,7) • regionales Rezidiv: 33 (9,0) • Fernmetastase:97 (26,4) Tod: 3 (0,8)	367	Rezidiv: 194 (52,9) • Erkrankung zu Studienbeginn: 2 (0,5) • lokales Rezidiv: 42 (11,4) • regionales Rezidiv: 39 (10,6) • Fernmetastase: 111 (30,2) Tod: 11 (3,0)	0,81 [0,70; 0,93] 0,65 [0,49; 0,87] -0,11 [-0,18; -0,04]

KI = Konfidenzintervall; OR= Odds Ratio; RD= Risikodifferenz; RR= Relatives Risiko

(1) Die Berechnung des RR und OR sowie der korrespondierenden 95 %-KI wurde mittels Normal-Approximation berechnet.
(2) Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe.

Die Analyse der Einzelkomponenten des rezidivfreien Überlebens (Erkrankung zu Studienbeginn, lokal, regional, fernmetastasiert, Tod) der **Studie CA209-238** für die Gesamtpopulation zeigte, dass der Anteil an neuen Erkrankungen zu Studienbeginn im Nivolumab-Arm bei 0,2 % liegt und sich auf dem Niveau des Ipilimumab-Arms mit 0,4 % bewegt. Hinsichtlich der Entwicklung von lokalen und regionalen Rezidiven zeigte sich, dass der Anteil an Ereignissen im Nivolumab-Arm mit 8,6 % und 8,4 % etwas geringer ist im Vergleich zum Ipilimumab-Arm mit 11,0 % und 9,5 %. Das Auftreten von Fernmetastasen stellt in beiden Studienarmen den höchsten Anteil an Rezidiv-Ereignissen mit 27,6 % im Nivolumab-Arm und mit 32,7 % im Ipilimumab-Arm dar. Insgesamt verstarben in der Gesamtpopulation drei Patienten im Nivolumab-Arm (0,7 %) und 11 Patienten (2,4 %) im Ipilimumab-Arm. Die Analyse der Rezidivraten entspricht einem RR im Vergleich von Nivolumab zu Ipilimumab von 0,81 (95 %-KI: [0,71; 0,92]) sowie einer RD von -0,11 (95 %-KI: [-0,17; -0,04]) (siehe Tabelle 4-66).

Der Sensitivitätsanalyse für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC der **Studie CA209-238** können vergleichbare Anteilsverteilungen an Einzelkomponenten des rezidivfreien Überlebens (Erkrankung zu Studienbeginn, lokal, regional, fernmetastasiert, Tod) entnommen werden. So zeigte sich, dass der Anteil an neuen Erkrankungen zu Studienbeginn im Nivolumab-Arm bei 0,3 % liegt und sich auf dem Niveau des Ipilimumab-Arms mit 0,5 % bewegt. Hinsichtlich der Entwicklung von lokalen und regionalen Rezidiven zeigte sich, dass der Anteil an Ereignissen im Nivolumab-Arm mit 8,7 % und 9,0 % etwas geringer ist als im Ipilimumab-Arm mit 11,4 % und 10,6 %. Das Auftreten von Fernmetastasen stellt in beiden Studienarmen den höchsten Anteil an Rezidiv-Ereignissen mit 26,4 % im Nivolumab-Arm und 30,2 % im Ipilimumab-Arm dar. Insgesamt verstarben in der Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC 3 Patienten im Nivolumab-Arm (0,8 %) und 11 Patienten (3,0 %) im Ipilimumab-Arm. Die Analyse der Rezidivraten entspricht einem RR im Vergleich von Nivolumab zu Ipilimumab von 0,81 (95 %-KI: [0,70; 0,93]) sowie einer RD von -0,11 (95 %-KI: [-0,18; -0,04]) (siehe Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ereignisse rezidivfreies Überleben (RFS) getrennt nach Einzelkomponenten aus CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche

Ipilimumab		Placebo		Ipilimumab vs. Placebo
N	**Ereignisse n (%)**	**N**	**Ereignisse n (%)**	**RR [95 %-KI][(1)]** **OR [95 %-KI][(1)]** **RD [95 %-KI][(2)]**
Gesamtpopulation - Datenschnitt 13.05.2016				
475	Rezidiv: 248 (52,2) • Erkrankung zu Studienbeginn: 0 • lokales Rezidiv: 16 (3,4) • *In-transit* Metastasen: 27 (5,7) • regionales Rezidiv: 46 (9,7) • Fernmetastase: 159 (33,5) Tod: 17 (3,6)	476	Rezidiv: 310 (65,1) • Erkrankung zu Studienbeginn: 0 • lokales Rezidiv: 13 (2,7) • *In-transit* Metastasen: 33 (6,9) • regionales Rezidiv: 68 (14,3) • Fernmetastase: 196 (41,2) Tod: 9 (1,9)	0,83 [0,75; 0,92] 0,62 [0,48; 0,81] -0,11 [-0,17; -0,05]
Sensitivitätsanalyse				
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Datenschnitt 13.05.2016				
377	Rezidiv: 211 (56,0) • Erkrankung zu Studienbeginn: 0 • lokales Rezidiv: 13 (3,4) • *In-transit* Metastasen: 23 (6,1) • regionales Rezidiv: 39 (10,3) • Fernmetastase: 136 (36,1) Tod: 16 (4,2)	378	Rezidiv: 265 (70,1) • Erkrankung zu Studienbeginn: 0 • lokales Rezidiv: 10 (2,6) • *In-transit* Metastasen: 28 (7,4) • regionales Rezidiv: 57 (15,1) • Fernmetastase: 170 (45,0) Tod: 9 (2,4)	0,83 [0,75; 0,92] 0,57 [0,42; 0,78] -0,12 [-0,19; -0,06]

KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

(1) Die Berechnung des RR und OR sowie der korrespondierenden 95 %-KI wurde mittels Normal-Approximation berechnet.
(2) Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe.

Die Analyse der Einzelkomponenten des rezidivfreien Überlebens (lokal, *In-transit* Metastasen, regional, fernmetastasiert, Tod) der **Studie CA184-029** für die Gesamtpopulation zeigte, dass der Anteil an lokalen Rezidiven im Ipilimumab-Arm bei 3,4 % liegt und sich auf dem Niveau des Placebo-Arms mit 2,7 % bewegt. Hinsichtlich der Entwicklung von *In-transit* Metastasen und regionalen Rezidiven zeigte sich, dass der Anteil an Ereignissen im Ipilimumab-Arm mit 5,7 % und 9,7 % etwas geringer ist als im Placebo-Arm mit 6,9 % und 14,3 %. Das Auftreten von Fernmetastasen stellt in beiden Studienarmen den höchsten Anteil an Rezidiv-Ereignissen dar. Im Ipilimumab-Arm liegt der Anteil mit 33,5 % niedriger als im Placebo-Arm mit 41,2 %. In der Gesamtpopulation verstarben 17 Patienten im Ipilimumab-Arm (3,6 %) und 9 Patienten (1,9 %) im Placebo-Arm. Die Analyse der Rezidivraten entspricht einem RR im Vergleich von Ipilimumab zu Placebo von 0,83 (95 %-KI: [0,75; 0,92]) sowie einer RD von -0,11 (95 %-KI: [-0,17; -0,05]) (siehe Tabelle 4-67).

Der Sensitivitätsanalyse für Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC der **Studie CA184-029** können vergleichbare Anteilsverteilverteilungen an Einzelkomponenten der Rezidive (lokal, *In-transit* Metastasen, regional, fernmetastasiert, Tod) entnommen werden. So zeigte sich, dass der Anteil an lokalen Rezidiven im Ipilimumab-Arm bei 3,4 % liegt und sich auf dem Niveau des Placebo-Arms mit 2,6 % bewegt. Hinsichtlich der Entwicklung von *In-transit* Metastasen und regionalen Rezidiven zeigte sich, dass der Anteil an Ereignissen im Ipilimumab-Arm mit 6,1 % und 10,3 % etwas geringer ist als im Placebo-Arm mit 7,4 % und 15,1 %. Das Auftreten von Fernmetastasen stellt in beiden Studienarmen den höchsten Anteil an Rezidiv-Ereignissen dar. Im Ipilimumab-Arm liegt der Anteil mit 36,1 % niedriger als im Placebo-Arm mit 45,0 %. In der Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC verstarben 16 Patienten im Ipilimumab-Arm (4,2 %) und 9 Patienten (2,4 %) im Placebo-Arm. Die Analyse der Rezidivraten entspricht einem RR im Vergleich von Ipilimumab zu Placebo von 0,83 (95 %-KI: [0,75; 0,92]) sowie einer RD von -0,12 (95 %-KI: [-0,19; -0,06]) (siehe Tabelle 4-67).

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

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

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

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt rezidivfreies Überleben (RFS) – Indirekter Vergleich

CA209-238				CA184-029				Indirekter Vergleich[(1)]	
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**
Hauptanalyse (Gesamtpopulation)									
453	206 (45,5)	453	254 (56,1)	475	265 (55,8)	476	319 (67,0)	0,54 [0,43; 0,69]	< 0,0001
Sensitivitätsanalyse (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)									
368	166 (45,1)	367	205 (55,9)	377	227 (60,2)	378	274 (72,5)	0,53 [0,41; 0,70]	< 0,0001

ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; HR = Hazard Ratio ; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten;
(1) Die primäre Operationalisierung der Zensierungsregel und Definition der Rezidive wurde gemäß der Studie CA184-029 für beide Studien verwendet.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo zeigten, dass das rezidivfreie Überleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR: 0,54 (95 %-KI: [0,43; 0,69]), p < 0,0001). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte durch Nivolumab gegenüber Placebo um 46 % reduziert werden.

Darüber hinaus wurde der statistisch signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab in der Sensitivitätsanalyse und damit die Robustheit der Effekte gegenüber potenziellen Effektmodifikationen bestätigt.

Da die Studien **CA209-238** und **CA184-029** die einzigen für den indirekten Vergleich verfügbaren Studien sind, welche die gesamte Patientenpopulation im Krankheitsstadium III und IV im vorliegenden Anwendungsgebiet beschreiben, waren keine Metaanalysen möglich um Effektschätzer zusammenzufassen. Die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse zum RFS aus der IMMUNED-Studie (siehe Tabelle 4-24) beziehen sich ausschließlich auf Patienten im Krankheitsstadium IV und eignen sich daher nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Effektschätzer. Die Ergebnisse zum RFS der IMMUNED-Studie und die Sensitivitätsanalyse des indirekten Vergleichs zeigten konsistente Vorteile von Nivolumab gegenüber Placebo:

- IMMUNED-Studie: HR= 0,56 (95 %-KI: [0,35; 0,89]), p = 0,011
- Indirekter Vergleich – Gesamtpopulation: HR = 0,54 (95 %-KI: [0,43; 0,69]), p < 0,0001
- Indirekter Vergleich – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: HR = 0,53 (95 %-KI: [0,41; 0,70]), p < 0,0001

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.

4.3.2.1.3.1.3 Endpunkt Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – indirekter Vergleich aus RCT

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

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

Tabelle 4-69: 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 4-70: Operationalisierung von Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Studie	Operationalisierung
CA209-238	Das fernmetastasenfreie Überleben (*Distant Metastases-free Survival*, 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. 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 (± 7 Tage) im 1. Jahr bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen (± 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. <u>Darstellung im Dossier</u> Die DMFS-Analyse wurde unter Einbeziehung aller randomisierten Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC durchgeführt. Die Analyseergebnisse (einschließlich der p-Werte) sind rein deskriptiv. Die Analyse bezog alle randomisierten Patienten nach dem ITT-Prinzip ein.
CA184-029	Das fernmetastasenfreie Überleben (*Distant Metastases-free Survival*, 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 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 (± 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 <u>Darstellung im Dossier</u> Die DMFS-Analyse wurde unter Einbeziehung aller randomisierten Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC durchgeführt. Die Analyseergebnisse (einschließlich der p-Werte) sind rein deskriptiv.

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 4-71: 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

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 4-46 aufgeführt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DMFS 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. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Die Datenschnitte sind in Tabelle 4-46 aufgeführt.

In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt DMFS 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.

Tabelle 4-72: 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][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC - Datenschnitt 29.01.2020							
368	141 (38,3)	N.A. [52,37; N.A.]	367	159 (43,3)	52,86 [42,45; N.A.]	0,801 (0,639; 1,006)	0,0556

HR = Hazard Ratio; 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.

Für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben zeigte sich in der Studie **CA209-238** kein Unterschied hinsichtlich der Verlängerung des fernmetastasenfreien Überlebens für einen der beiden Studienarm (HR Nivolumab vs. Ipilimumab: 0,801 (95 %-KI: [0,639; 1,006], p = 0,0556)). Zum Datenschnitt am 29.01.2020 ist bei 38,3 % der Patienten im Nivolumab-Arm ein Fernrezidiv aufgetreten. Im Ipilimumab-Arm konnte bei 43,3 % der Patienten ein Fernrezidiv verzeichnet werden. Eine Schätzung des medianen DMFS und den zugehörigen 95 %-KI ist damit nicht möglich.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) – CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche

Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab v. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
N	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI](1)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI](1)**	**HR [95 %-KI](2)**	**p-Wert(3)**
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Datenschnitt 13.05.2016							
377	207 (54,9)	32,26 [23,26; 39,26]	378	246 (65,1)	19,25 [14,65; 25,79]	0,777 [0,646; 0,935]	0,0074

HR = Hazard Ratio; 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.

Für den Endpunkt DMFS zeigte sich in der Studie **CA184-029** ein statistisch signifikanter Vorteil von Ipilimumab gegenüber Placebo (HR Ipilimumab vs. Placebo = 0,777 (95 %-KI: [0,646; 0,935]), p = 0,0074). Das mediane DMFS betrug im Ipilimumab-Arm 32,26 Monate (95 %-KI: [23,26;39,26]) und im Placebo-Arm 19,25 Monate (95 %-KI: [14,65;25,79]) und wurde statistisch signifikant um 13,0 Monate durch Ipilimumab verlängert. Das Risiko des Auftretens eines Fernrezidivs konnte um 22,3 % durch Ipilimumab gesenkt werden. Es erlitten im Ipilimumab-Arm 54,9 % der Patienten ein Fernrezidiv, im Placebo-Arm 56,1 % der Patienten.

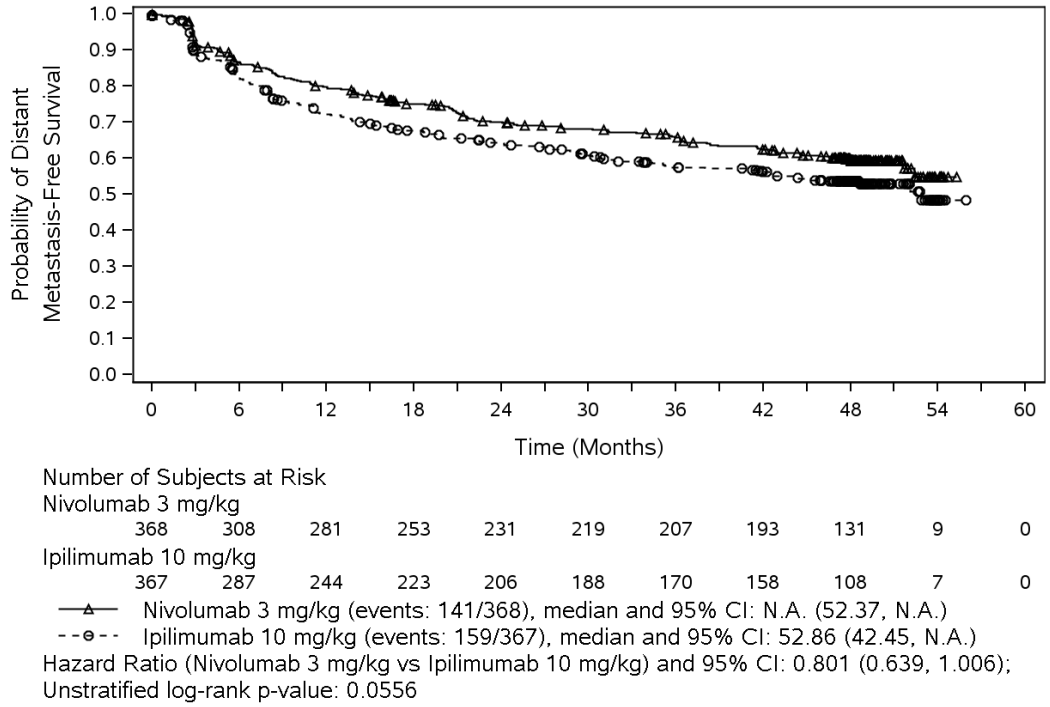


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) aus CA209-238

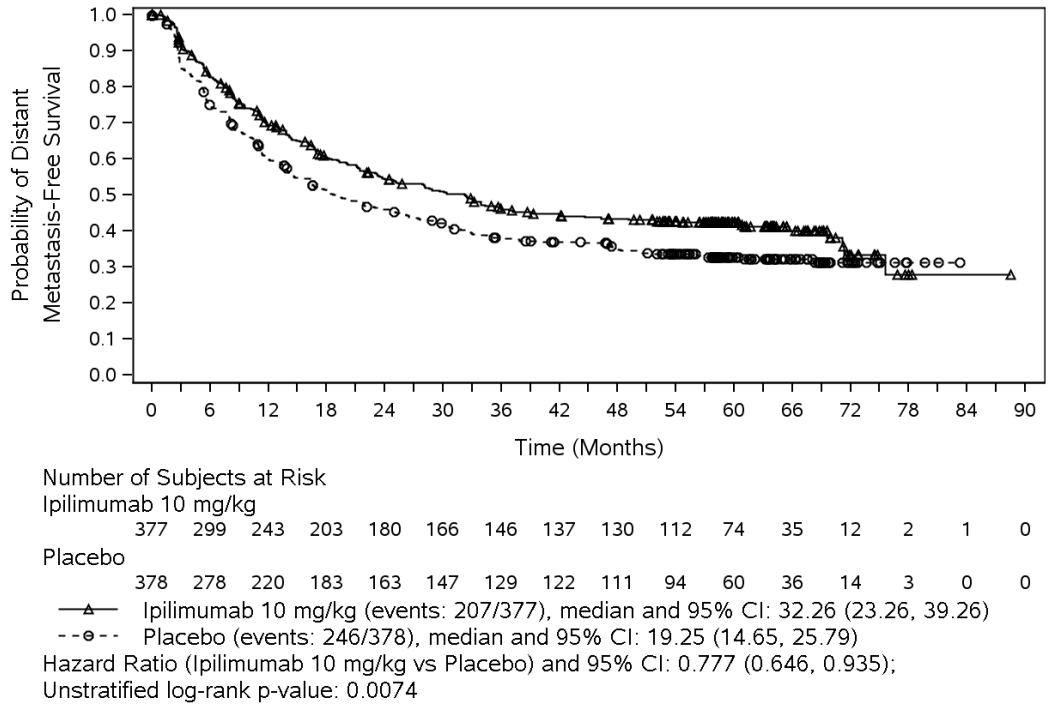


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve des fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) aus CA184-029

Für **CA209-238** zeigte sich kein aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteter Vorteil für das fernmetastasenfreie Überleben für einen der beiden Studienarme (siehe Abbildung 4-17).

Für **CA184-029** zeigte sich bei den aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleiteten fernmetastasenfreien Überlebensraten ein nummerischer Vorteil zugunsten von Ipilimumab gegenüber Placebo (siehe Abbildung 4-18).

So lagen die 12-Monats-fernmetastasenfreien Überlebensraten im Nivolumab-Arm bei 79,7 % und im Placebo-Arm bei 60,1 %. Die 12-Monats-fernmetastasenfreien Überlebensraten für beide Ipilimumab-Gruppen der Studien **CA209-238** und **CA184-029** lagen bei 72,1 % und 69,3 %. Die 24-, 36- und 48-Monats-rezidivfreien Überlebensraten lagen im Nivolumab-Arm bei 70,0 %, 65,6 % und 59,2 % und im Placebo-Arm bei 45,9 %, 37,9 % und 35,1 %. Die 24-, 36- und 48-Monats-fernmetastasenfreien Überlebensraten lagen im Ipilimumab-Arm der Studie **CA209-238** bei 64,3 %, 57,5 % und 53,6 % und im Ipilimumab-Arm der Studie **CA184-029** bei 54,3 %, 46,3 % und 43,4 %. Es zeigten sich über die Zeit insgesamt stetig vergrößernde Unterschiede der fernmetastasenfreien Überlebensraten zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Nivolumab (siehe Tabelle 4-74 und Tabelle 4-75).

Tabelle 4-74: Ergebnisse für Kaplan-Meier-fernmetastasenfreien Überlebensraten aus CA209-238

	Nivolumab N = 368	**Ipilimumab N = 367**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	86,8 [82,8; 89,8]	82,3 [77,9; 85,9]
12 Monate	79,7 [75,1; 83,5]	72,1 [67,1; 76,5]
18 Monate	75,1 [70,3; 79,3]	67,6 [62,4; 72,3]
24 Monate	70,0 [64,9; 74,5]	64,3 [59,0; 69,1]
30 Monate	68,1 [63,0; 72,7]	60,8 [55,4; 65,8]
36 Monate	65,6 [60,3; 70,4]	57,5 [52,0; 62,6]
42 Monate	62,4 [57,0; 67,3]	56,1 [50,6; 61,2]
48 Monate	59,2 [53,7; 64,3]	53,6 [48,0; 58,8]

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

Tabelle 4-75: Ergebnisse für Kaplan-Meier-fernmetastasenfreien Überlebensraten aus CA184-029

	Ipilimumab N = 377	**Placebo N = 378**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
6 Monate	82,5 [78,2; 86,1]	74,7 [69,9; 78,8]
12 Monate	69,3 [64,3; 73,8]	60,1 [54,9; 64,8]

	Ipilimumab N = 377	**Placebo N = 378**
Erhebungszeitpunkte	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**	**Überlebensrate in % [95 %-KI][(1)]**
18 Monate	60,3 [55,0; 65,2]	51,2 [46,0; 56,2]
24 Monate	54,3 [49,0; 59,4]	45,9 [40,7; 50,9]
30 Monate	51,0 [45,6; 56,1]	42,2 [37,1; 47,2]
36 Monate	46,3 [41,0; 51,5]	37,9 [32,9; 42,9]
42 Monate	44,4 [39,1; 49,6]	37,0 [32,0; 42,0]
48 Monate	43,4 [38,1; 48,6]	35,1 [30,2; 40,1]
54 Monate	42,7 [37,4; 48,0]	33,5 [28,7; 38,5]
60 Monate	42,4 [37,0; 47,6]	32,7 [27,9; 37,7]

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

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben getrennt nach Einzelkomponenten aus CA209-238 – RCT für indirekte Vergleiche

Nivolumab		Ipilimumab		Nivolumab vs. Ipilimumab
N	**Ereignis n (%)**	**N**	**Ereignis n (%)**	**RR [95 %-KI][(1)]** **OR [95 %-KI][(1)]** **RD [95 %-KI][(2)]**
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Datenschnitt 29.01.2020				
368	Rezidiv: 127 (34,5) • Erkrankungen zu Studienbeginn: 1 (0,3) • Fernmetastasen: 126 (34,2) Tod: 14 (3,8)	367	Rezidiv: 142 (38,7) • Erkrankungen zu Studienbeginn: 2 (0,5) • Fernmetastasen: 140 (38,1) Tod: 17 (4,6)	0,88 [0,74; 1,05] 0,81 [0,61; 1,09] -0,05 [-0,12; 0,02]

KI = Konfidenzintervall; OR = Odds Ratio; RD = Risikodifferenz; RR = Relatives Risiko

(1) Die Berechnung des RR und OR sowie der korrespondierenden 95 %-KI wurde mittels Normal-Approximation berechnet.

(2) Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe.

Die Analyse der Einzelkomponenten des fernmetastasenfreien Überlebens (Erkrankung zu Studienbeginn, Fernrezidiv, Tod) der Studie **CA209-238** zeigte, dass der Anteil an neuen Erkrankungen zu Studienbeginn im Nivolumab-Arm bei 0,3 % lag und sich auf dem Niveau des Ipilimumab-Arms mit 0,5 % bewegte. Hinsichtlich der Entwicklung von Fernrezidiven zeigte sich, dass der Anteil an Ereignissen im Nivolumab-Arm mit 34,2 % etwas geringer ist als im Ipilimumab-Arm mit 38,1 %. Insgesamt verstarben 14 Patienten im Nivolumab-Arm (3,8 %) und im Ipilimumab-Arm insgesamt 17 Patienten (4,6 %). Die Analyse der Rezidivraten entspricht einem RR im Vergleich von Nivolumab zu Ipilimumab von 0,88 (95 %-KI: [0,74; 1,05]) sowie einer RD von -0,05 (95 %-KI: [- 0,12; 0,02]) (siehe Tabelle 4-76).

Tabelle 4-77: Ergebnisse für fernmetastasenfreies Überleben getrennt nach Einzelkomponenten aus CA184-029 – RCT für indirekte Vergleiche

Ipilimumab		Placebo		Ipilimumab vs. Placebo
N	**Ereignisse n (%)**	**N**	**Ereignisse n (%)**	**RR [95 %-KI][(1)]** **OR [95 %-KI][(1)]** **RD [95 %-KI][(2)]**
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Datenschnitt 13.05.2016				
377	Rezidiv: 190 (50,4) • Erkrankung zu Studienbeginn: 0 • Fernrezidiv: 190 (50,4) Tod: 17 (4,5)	378	Rezidiv: 230 (60,8) • Erkrankung zu Studienbeginn: 0 • Fernrezidiv: 230 (60,8) Tod: 16 (4,2)	0,84 [0,75; 0,95] 0,65 [0,49; 0,88] -0,10 [-0,17; -0,03]

KI = Konfidenzintervall; OR= Odds Ratio; RD= Risikodifferenz; RR= Relatives Risiko

(1) Die Berechnung des RR und OR sowie der korrespondierenden 95 %-KI wurde mittels Normal-Approximation berechnet.
(2) Die Berechnung der RD und der korrespondierenden 95%-KI erfolgte anhand der Methode nach Newcombe.

Die Analyse der Einzelkomponenten des fernmetastasenfreien Überlebens (Fernrezidiv, Tod) der **Studie CA184-029** zeigte, dass der Anteil an Fernrezidiven im Ipilimumab-Arm mit 50,4 % niedriger liegt im Vergleich zum Placebo-Arm mit 60,8 %. Insgesamt verstarben 17 Patienten im Ipilimumab-Arm (4,5 %) und 16 Patienten (4,2 %) im Placebo-Arm. Die Analyse der Rezidivraten entspricht einem RR im Vergleich von Ipilimumab zu Placebo von 0,84 (95 %-KI: [0,75; 0,95]) sowie einer RD von -0,10 (95 %-KI: [-0,17; -0,03]) (siehe Tabelle 4-77).

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

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

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

Tabelle 4-78: 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**
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC									
368	141 (38,3)	367	159 (43,3)	377	207 (54,9)	378	246 (65,1)	0,62 [0,46; 0,83]	0,0015
HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten									

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo zeigten, dass das fernmetastasenfreie Überleben mit Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR: 0,62 (95 %-KI: [0,46; 0,83]), p = 0,0015). Das Risiko des Auftretens eines Fernrezidivs konnte durch Nivolumab um 38 % reduziert werden.

Da die Studien **CA209-238** und **CA184-029** die einzigen für den indirekten Vergleich verfügbaren Studien sind, welche eine Bewertung des Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben zulassen, waren keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen. Es entfallen dadurch ebenfalls weitere 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.

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

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

Tabelle 4-79: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien C209-238 und CA184-029

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 4-80: Operationalisierung von Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-238	Bewertung der krankheitsbedingten Symptome 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 dem statistischen Analyseplan berücksichtigt: • Dyspnoe (Frage 8) • Schmerz (Frage 9 und 19) • Fatigue (Frage 10, 12 und 18) • Schlaflosigkeit (Frage 11) • Appetitminderung (Frage 13) • Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28): nicht berücksichtigt im Dossier Die Erhebung der Symptome erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu folgenden definierten Zeitpunkten: • Tag 1 der Wochen 1, 5, 7, 11, 17, 25, 37 und 49 sowie • während der Nachbeobachtungs-Visiten:

Studie	Operationalisierung
	○ *Follow-up* 1 (30 Tage [± 7 Tage] nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei Studienabbruch [± 7 Tage], wenn der Studienabbruch mehr als 37 Tage nach der letzten Dosis stattfand) und ○ *Follow-up* 2 (84 Tage [± 7 Tage] nach *Follow-up* 1). 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 Symptomatik hin. Eine Verringerung gegenüber des Ausgangsscores (*Baseline*) auf den Symptomskalen bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik. Eine Differenz von 10 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen auf der 100 Punkte-Skala wird als klinisch relevanter Unterschied angesehen (gemäß *Osoba*-Kriterien). 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). 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 HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Änderung der krankheitsbedingten Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Nivolumab vs. Ipilimumab und mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab vs. Ipilimumab werden jeweils standardisierte Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges'g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt.
CA184-029	Bewertung der krankheitsbedingten Symptome anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Folgende Skalen wurden gemäß dem statistischen Analyseplan berücksichtigt: • Dyspnoe (Frage 8) • Schmerz (Frage 9 und 19) • Fatigue (Frage 10, 12 und 18) • Schlaflosigkeit (Frage 11) • Appetitminderung (Frage 13) • Übelkeit und Erbrechen (Frage 14 und 15) • Obstipation (Frage 16) • Diarrhoe (Frage 17) • Finanzielle Schwierigkeiten (Frage 28): nicht berücksichtigt im Dossier

Studie	Operationalisierung
	Die Erhebung der Symptomatik erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu folgenden definierten Zeitpunkten: • Innerhalb 1 Woche vor der ersten Behandlung, an Tag 22, 43 und 64 (± 3 Tage), in Woche 24 und anschließend alle 12 Wochen (Erhaltungstherapie) bis maximal 2 Jahre unabhängig vom Krankheitsverlauf. Bei den Symptomskalen weist ein niedriger Score auf einen besseren Status der Symptomatik hin. Eine Verringerung gegenüber des Ausgangsscores (*Baseline*) auf den Symptomskalen bedeutet eine Verbesserung der Symptomatik. Eine Differenz von 10 Punkten zwischen den beiden Behandlungsarmen auf der 100 Punkte-Skala wird als klinisch signifikant angesehen (gemäß *Osoba*-Kriterien). 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. 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 HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Änderung der krankheitsbedingten Symptomatik gemäß EORTC QLQ-C30 wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Ipilimumab vs. „beobachtendes Abwarten“ und mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine negative Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein negativer Effektschätzer einen Vorteil für Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Ipilimumab vs. „beobachtendes Abwarten werden jeweils standardisierte Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Indirekter Vergleich

Im vorliegenden Dossier wird auf die Berechnung eines indirekten Vergleichs für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 verzichtet und es werden ausschließlich die Ergebnisse auf Einzelstudienebene dargestellt. In seinem Beschluss vom 21.09.2019 zum Erstverfahren von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet erachtete der G-BA die vorgelegten Daten zur Krankheitssymptomatik im Rahmen des indirekten Vergleichs als nicht verwertbar, da sich die Erhebungen der Daten zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 unterscheiden. So wurde in der Studie CA209-238 die Symptomatik regelmäßig während der Behandlung und nach dem Therapieende oder -abbruch zu zwei Nachbeobachtungsvisiten erhoben. Demgegenüber erfolgte die Erhebung der Symptomatik in der Studie CA184-029 regelmäßig über 2 Jahre, unabhängig vom Therapieende oder -abbruch.

Im vorliegenden Dossier wird auf die Berechnung eines indirekten Vergleichs für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus o.g. Gründen verzichtet.

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

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 (s. 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 eine 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. Der EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument und die MID für Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung ist validiert (s. 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.

Tabelle 4-82: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkten in CA209-238 für die Gesamtpopulation

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	440	423 (96,1)	377	352 (93,4)
Woche 11	425	402 (94,6)	290	265 (91,4)
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)
Follow-Up 1	449	378 (84,2)	445	349 (78,4)
Follow-Up 2	438	334 (76,7)	441	316 (71,7)

Der Anteil der ausgefüllten Fragebögen lag sowohl unter Nivolumab als auch unter Ipilimumab zu allen Erhebungszeitpunkten über 70 % (siehe Tabelle 4-82).

Tabelle 4-83: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30-Fragebogens nach Erhebungszeitpunkten in CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

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)	368	360 (97,8)	367	355 (96,7)
Woche 5	361	335 (92,8)	338	314 (92,9)
Woche 7	357	347 (97,2)	303	283 (93,4)
Woche 11	346	328 (94,8)	234	214 (91,5)
Woche 17	311	284 (91,3)	171	158 (92,4)
Woche 25	286	263 (92,0)	148	133 (89,9)
Woche 37	252	219 (86,9)	123	106 (86,2)
Woche 49	227	200 (88,1)	105	89 (84,8)
Follow-Up 1	365	312 (85,5)	361	291 (80,6)
Follow-Up 2	354	278 (78,5)	357	256 (71,7)

Der Anteil der ausgefüllten Fragebögen lag sowohl unter Nivolumab als auch unter Ipilimumab zu allen Erhebungszeitpunkten über 70 % (siehe Tabelle 4-83).

Tabelle 4-84: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA184-029 für die Gesamtpopulation

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)	471	449 (95,3)	474	444 (93,7)
Woche 4	471	423 (89,8)	474	449 (94,7)
Woche 7	470	380 (80,9)	473	441 (93,2)
Woche 10	470	377 (80,2)	471	433 (91,9)
Woche 24	458	318 (69,4)	460	375 (81,5)
Woche 36	443	310 (70,0)	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	409	234 (57,2)	390	267 (68,5)
Woche 84	399	218 (54,6)	377	246 (65,3)
Woche 96	383	212 (55,4)	359	228 (63,5)
Woche 108	366	169 (46,2)	342	189 (55,3)

In der Studie CA184-029 lag der Anteil der auswertbaren Patienten der Gesamtpopulation des EORTC QLQ-C30-Fragebogens unter Ipilimumab bis Woche 36 über 70 %. Unter Placebo lag der Anteil der auswertbaren Patienten bis Woche 48 bei über 70 %.

Tabelle 4-85: Berücksichtigungsanteil des EORTC QLQ-C30 Fragebogens nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

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)	373	357 (95,7)	377	355 (94,2)
Woche 4	373	336 (90,1)	377	356 (94,4)
Woche 7	372	303 (81,5)	376	348 (92,6)
Woche 10	372	299 (80,4)	374	342 (91,4)
Woche 24	360	244 (67,8)	363	284 (78,2)
Woche 36	348	240 (69,0)	346	248 (71,7)
Woche 48	338	226 (66,9)	327	215 (65,7)
Woche 60	328	198 (60,4)	314	198 (63,1)
Woche 72	317	178 (56,2)	301	192 (63,8)
Woche 84	308	166 (53,9)	288	174 (60,4)
Woche 96	295	159 (53,9)	273	163 (59,7)
Woche 108	278	120 (43,2)	259	137 (52,9)

In der Studie CA184-029 lag der Anteil der auswertbaren Patienten der Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC des EORTC QLQ-C30-Fragebogens unter Ipilimumab bis Woche 10 bei über 70 %. Unter Placebo lag der Anteil der auswertbaren Patienten bis Woche 36 bei über 70 %.

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aufs CA209-238 für die Gesamtpopulation

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Fatigue	440	329 (74,8)	2,33 [1,58; 2,37]	427	343 (80,3)	1,41 [1,41; 1,45]	0,723 [0,619; 0,843]	< 0,0001
Übelkeit und Erbrechen	441	157 (35,7)	N.A. [15,61; N.A.]	427	179 (41,9)	15,24 [8,54; N.A.]	0,669 [0,538; 0,831]	0,0003
Schmerz	440	245 (55,6)	8,38 [5,62; 11,10]	427	248 (58,1)	3,98 [3,65; 5,62]	0,741 [0,620; 0,887]	0,0013
Dyspnoe	440	182 (41,4)	N.A. [15,24; N.A.]	427	174 (41,0)	15,21 [11,10; N.A.]	0,813 [0,659; 1,004]	0,0605
Schlaflosigkeit	440	202 (45,9)	16,69 [11,14; N.A.]	426	175 (58,2)	4,14 [3,65; 5,55]	0,586 [0,485; 0,708]	< 0,0001
Appetitminderung	440	161 (36,6)	N.A. [15,51; N.A.]	427	200 (46,8)	9,20 [5,62; N.A.]	0,572 [0,463; 0,706]	< 0,0001
Obstipation	439	141 (32,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	426	124 (29,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,945 [0,741; 1,206]	0,6240
Diarrhoe	440	162 (36,8)	16,72 [15,61; N.A]	425	205 (48,2)	11,07 [5,32; 14,69]	0,572 [0,464; 0,706]	< 0,0001

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 und dem *Baseline-Score* als Kovariate.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS.

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aufs CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Fatigue	358	263 (73,5)	2,33 [1,61; 2,50]	350	285 (81,4)	1,41 [1,35; 1,45]	0,652 [0,550; 0,773]	< 0,0001
Übelkeit und Erbrechen	358	125 (34,9)	N.A. [15,61; N.A.]	350	152 (43,4)	12,68 [8,28; N.A.]	0,597 [0,470; 0,759]	< 0,0001
Schmerz	359	198 (55,2)	8,38 [5,65; 12,42]	350	200 (57,1)	5,52 [3,71; 5,82]	0,745 [0,611; 0,908]	0,0040
Dyspnoe	358	146 (40,8)	N.A. [15,47; N.A.]	350	141 (40,3)	15,44 [11,10; N.A.]	0,801 [0,634; 1,011]	0,0725
Schlaflosigkeit	358	163 (45,5)	16,69 [11,24; N.A.]	349	202 (57,9)	4,90 [3,58; 5,62]	0,572 [0,464; 0,705]	< 0,0001
Appetitminderung	358	133 (37,2)	N.A. [15,51; N.A.]	350	165 (47,1)	9,20 [5,59; N.A.]	0,565 [0,449; 0,712]	< 0,0001
Obstipation	357	113 (31,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	349	106 (30,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,848 [0,649; 1,107]	0,2315
Diarrhoe	358	130 (36,3)	N.A. [15,61; N.A]	348	167 (48,0)	11,17 [3,75; N.A.]	0,577 [0,457; 0,727]	< 0,0001

EORTC QLQ-C30 = *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module*; HR = Hazard Ratio; 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, *Baseline-Score* als Kovariate.
(3) Log-rank Test unstratifiziert.

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 in der Gesamtpopulation (s. Tabelle 4-86) und in der Teilpopulation mit Krankheitsstadium IIIB/IIIC (s. Tabelle 4-87) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab:

- Gesamtpopulation: Fatigue: HR = 0,723 (95 %-KI: [0,619; 0,843]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Fatigue: HR = 0,652 (95 %-KI: [0,550; 0,773]), p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Übelkeit und Erbrechen: HR = 0,669 (95 %-KI: [0,538; 0,831]), p = 0,0003
- Teilpopulation: Übelkeit und Erbrechen: HR = 0,597 (95 %-KI: [0,470; 0,759]), p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Schmerz: HR = 0,741 (95 %-KI: [0,620; 0,887]), p = 0,0013
- Teilpopulation: Schmerz: HR = 0,745 (95 %-KI: [0,611; 0,908]), p = 0,0040
- Gesamtpopulation: Schlaflosigkeit: HR = 0,586 (95 %-KI: [0,485; 0,708]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Schlaflosigkeit: HR = 0,572 (95 %-KI: [0,464; 0,705]), p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Appetitminderung: HR = 0,572 (95 %-KI: [0,463; 0,706]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Appetitminderung: HR = 0,565 (95 %-KI: [0,449; 0,712]), p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Diarrhoe: HR = 0,572 (95 %-KI: [0,464; 0,706]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Diarrhoe: HR = 0,577 (95 %-KI: [0,457; 0,727]), p < 0,0001

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

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für krankheitsbedingte Symptome (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID: 10 Punkte) gemäß EORTC QLQ-C30 der Studie **CA209-238** für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC sind im Anhang 4-H dargestellt. Die Änderung der krankheitsbedingten Symptome im Studienverlauf (MMRM-Analyse) gemäß EORTC QLQ-C30 sind für Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC der Studie **CA209-238** im Anhang 4-I dargestellt. Eine grafische Darstellung findet sich in den nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 4-19 bis Abbildung 4-34).

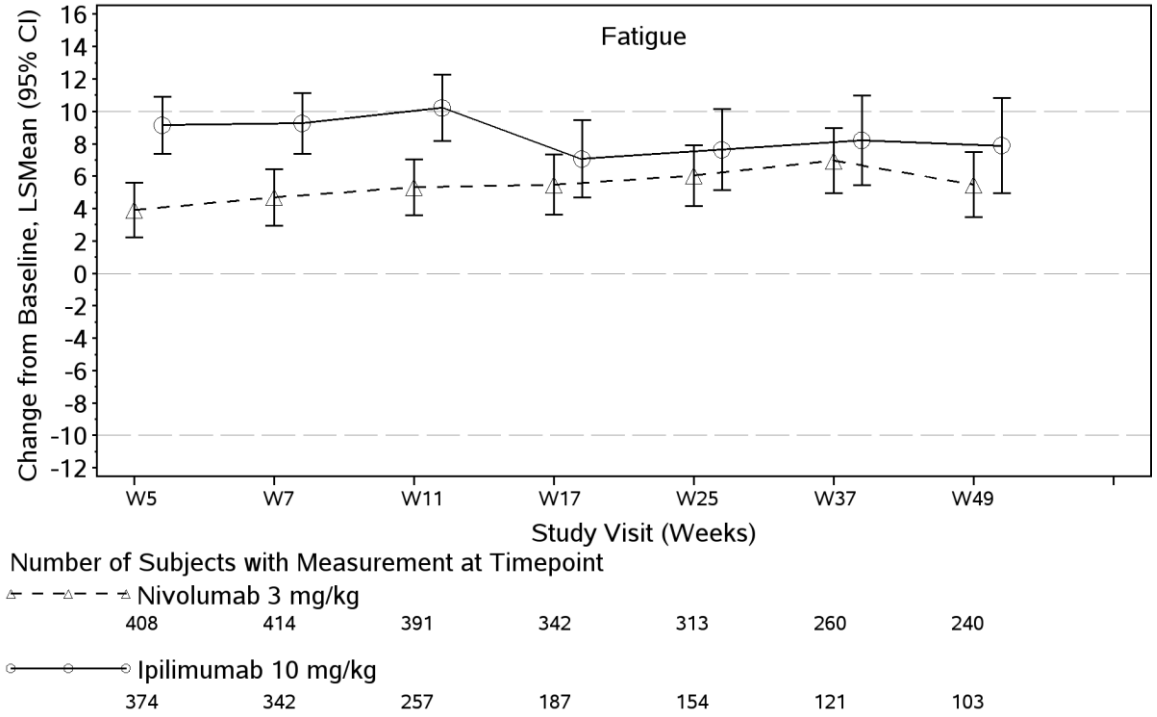


Abbildung 4-19: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

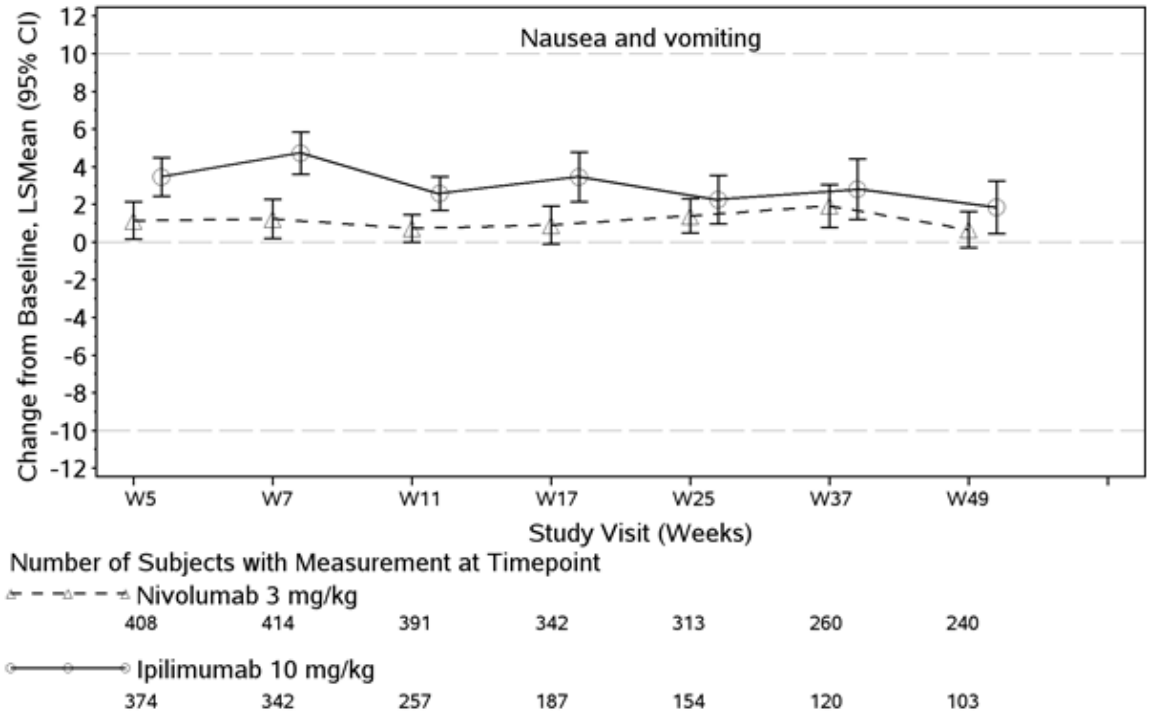


Abbildung 4-20: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

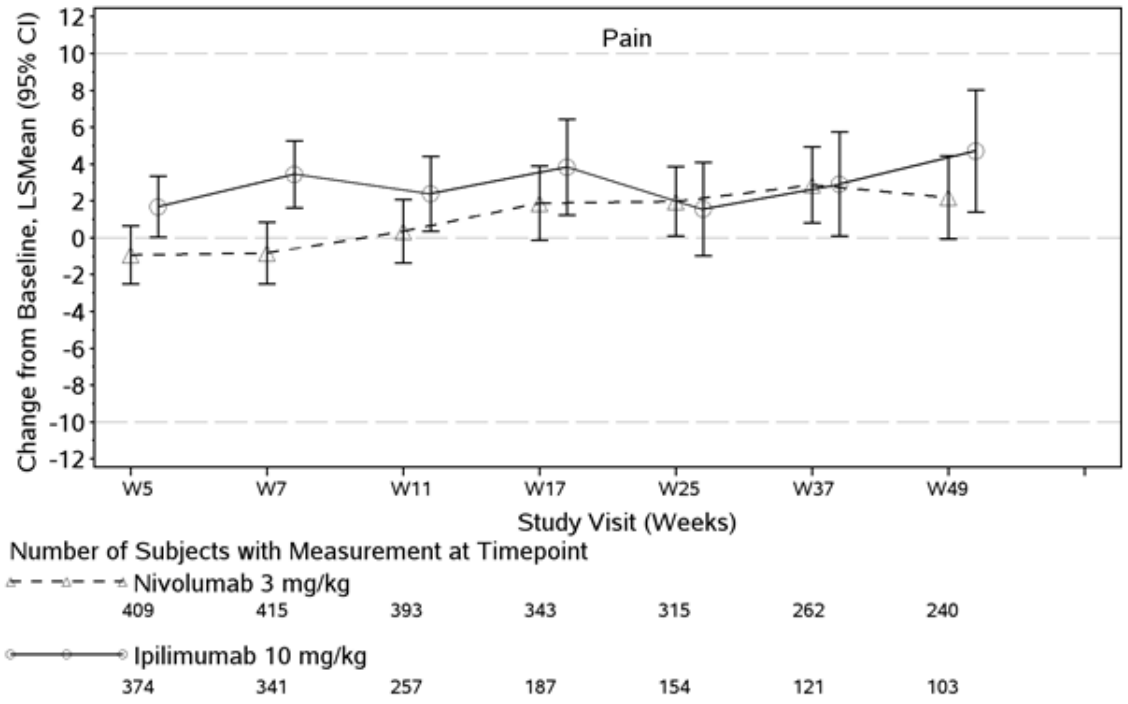


Abbildung 4-21: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

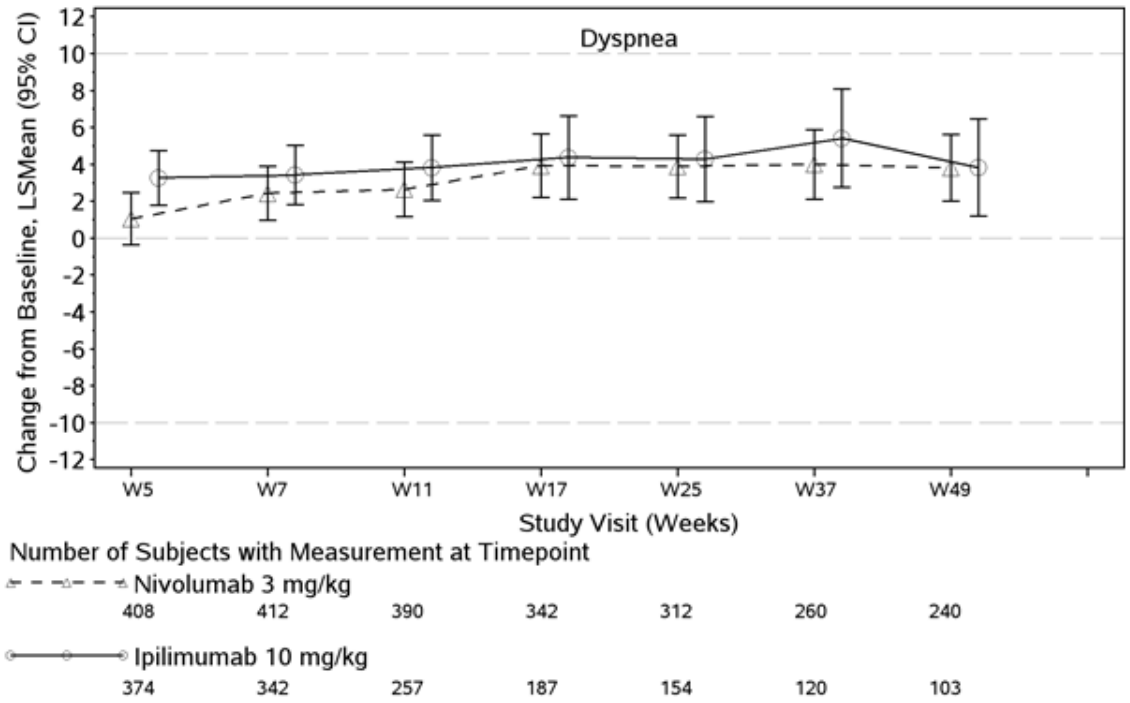


Abbildung 4-22: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

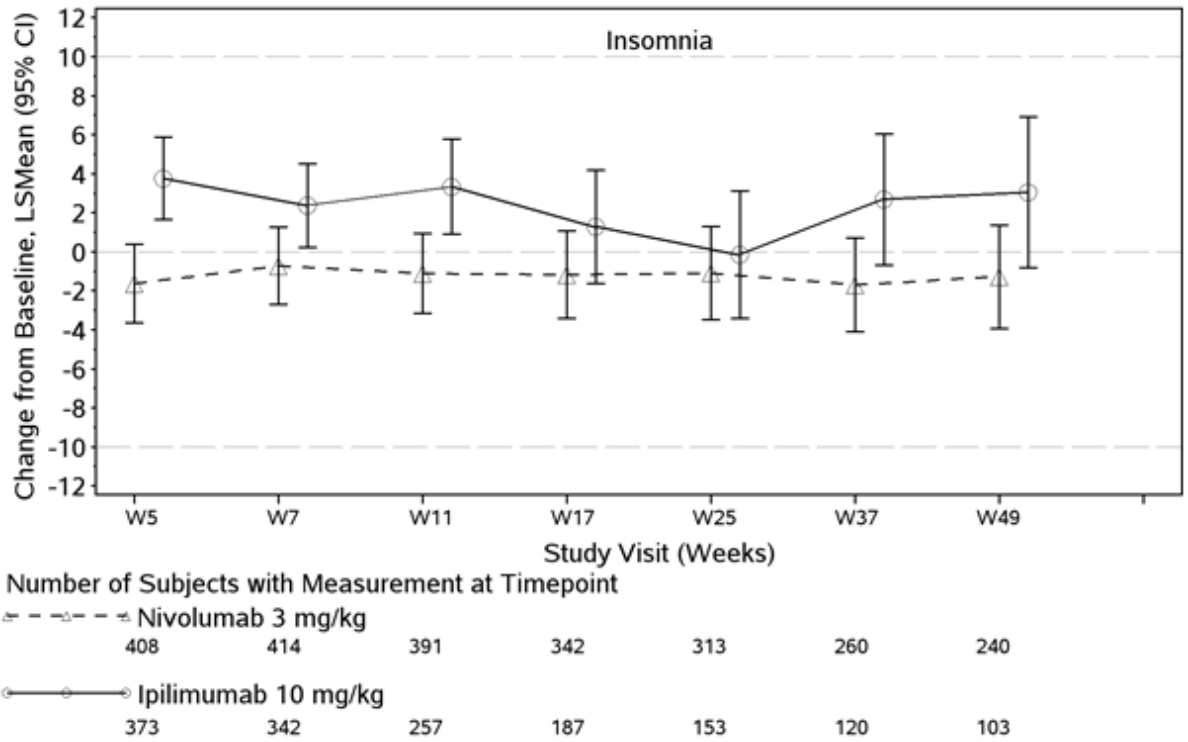


Abbildung 4-23: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

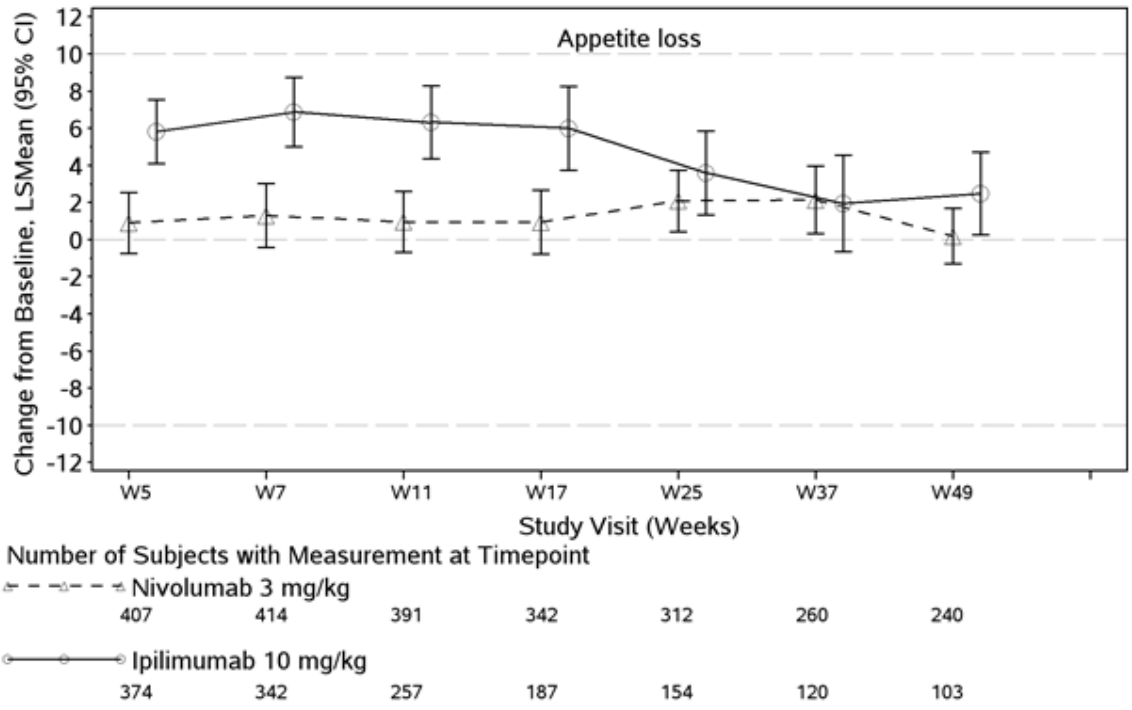


Abbildung 4-24: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

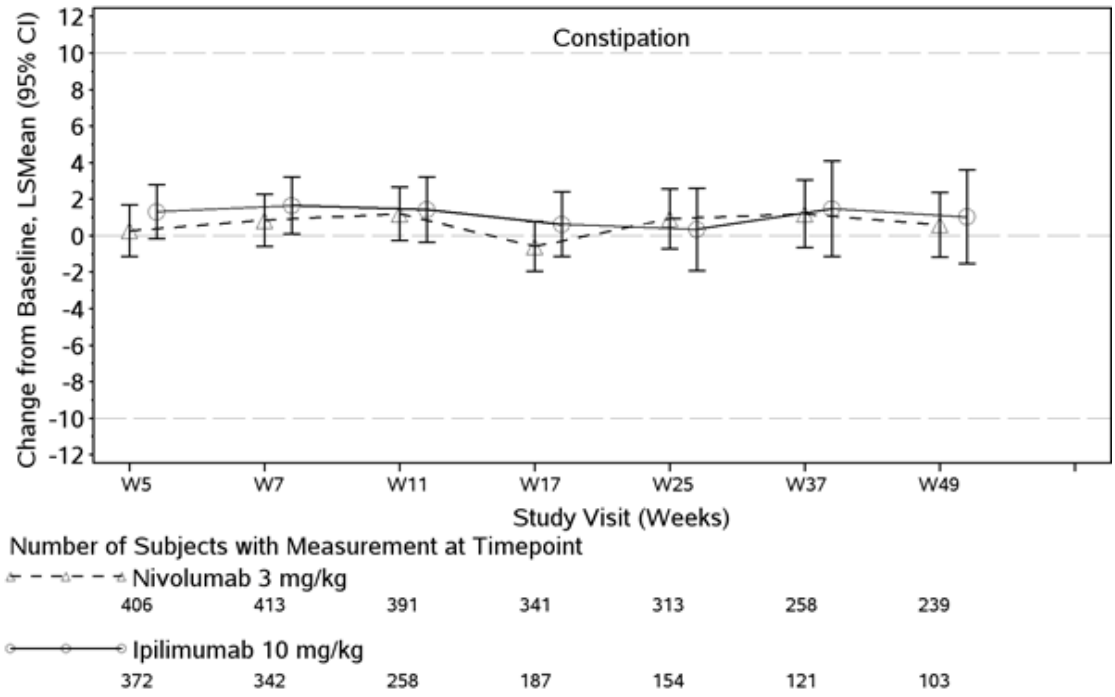


Abbildung 4-25: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

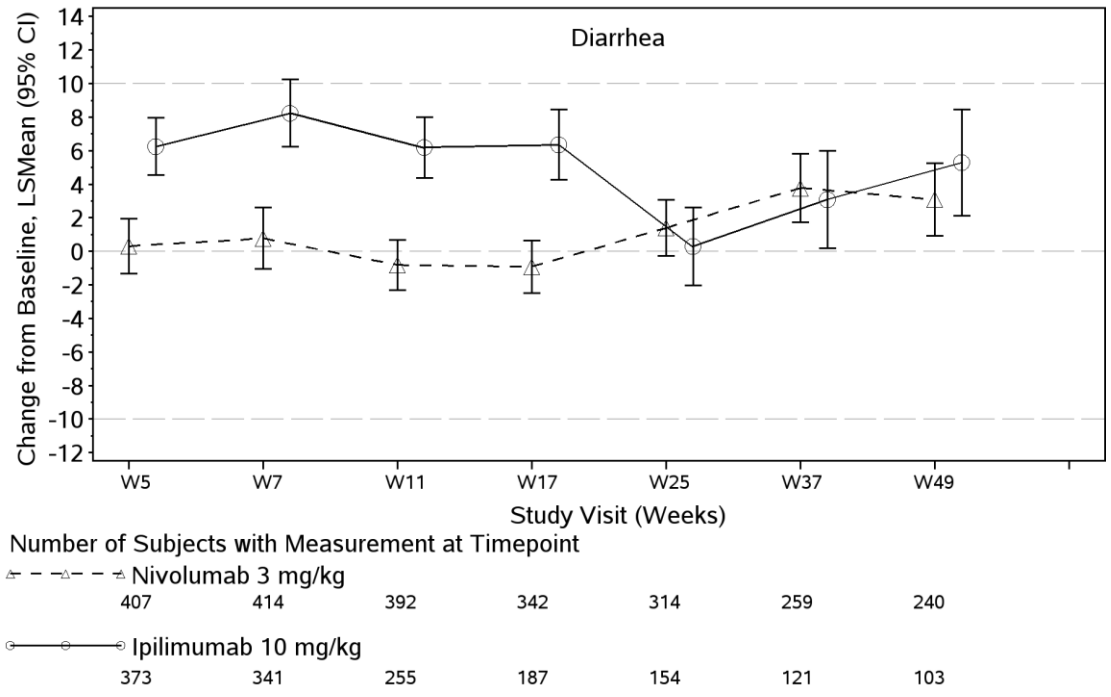


Abbildung 4-26: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

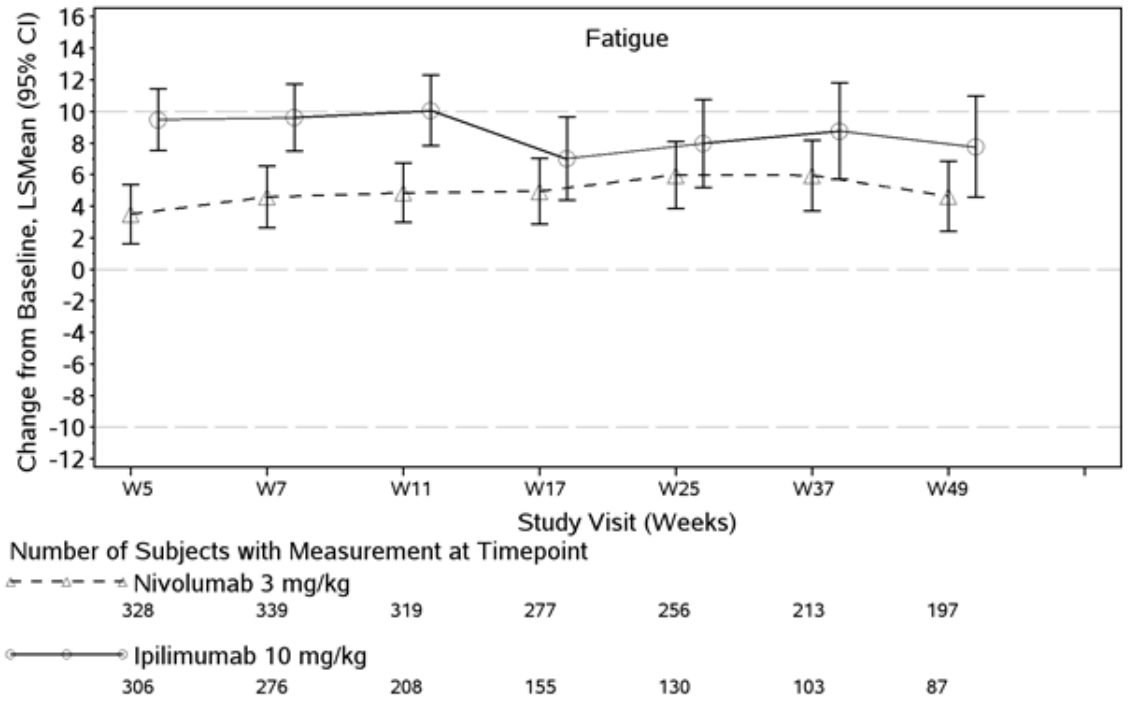


Abbildung 4-27: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

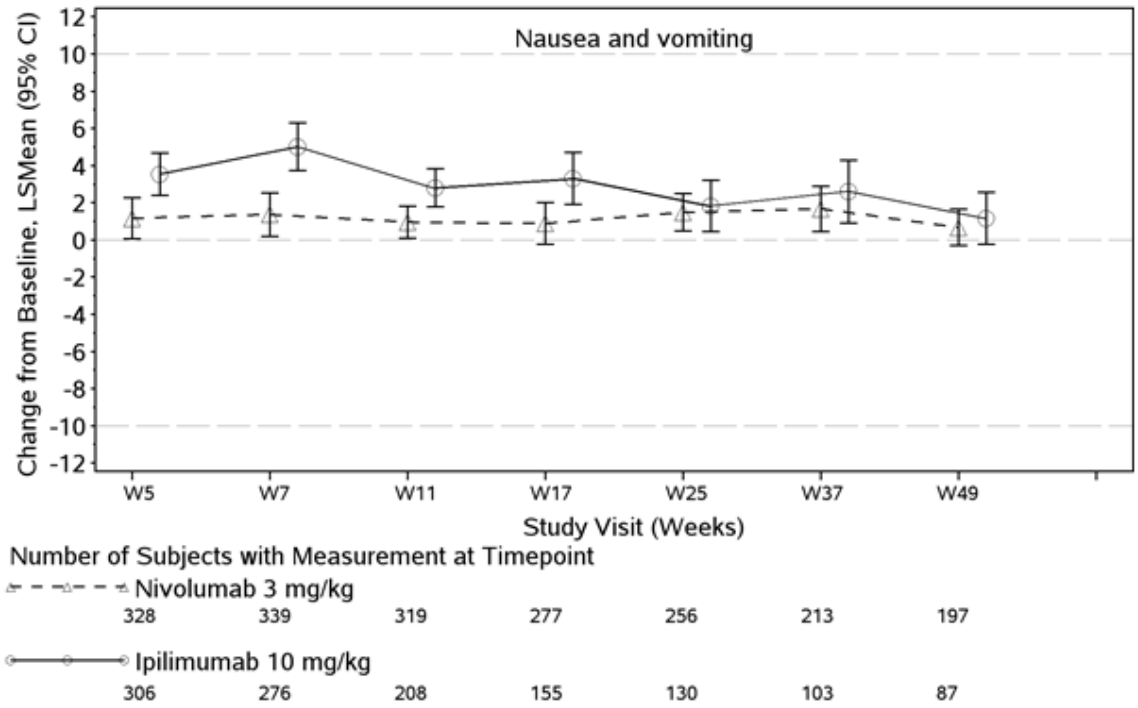


Abbildung 4-28: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

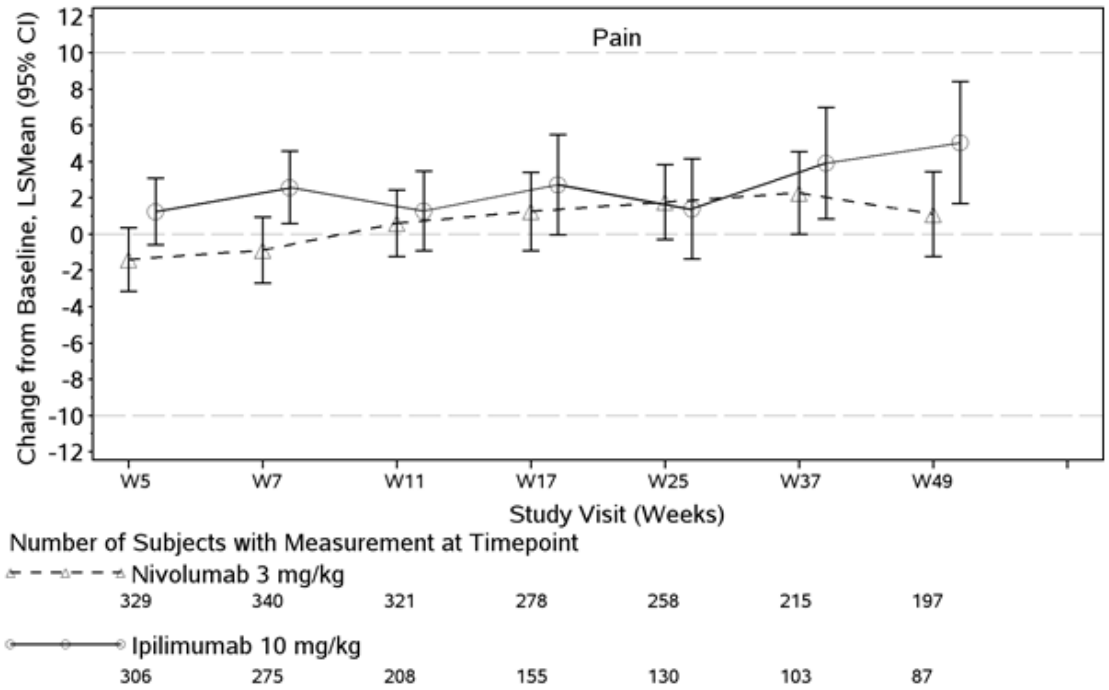


Abbildung 4-29: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

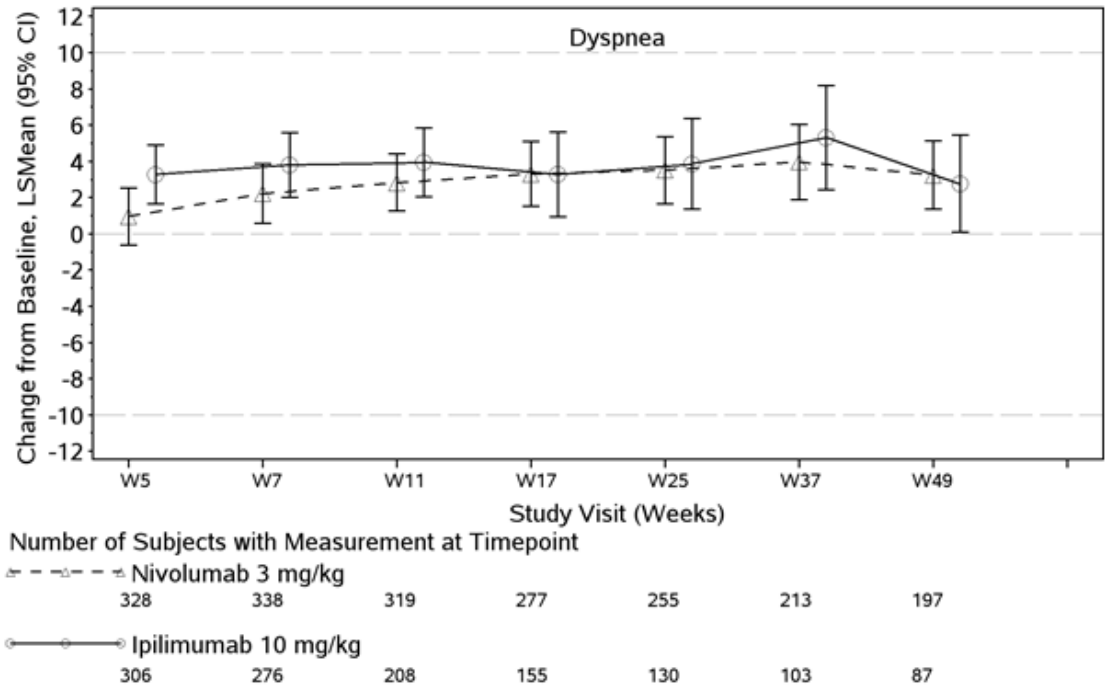


Abbildung 4-30: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

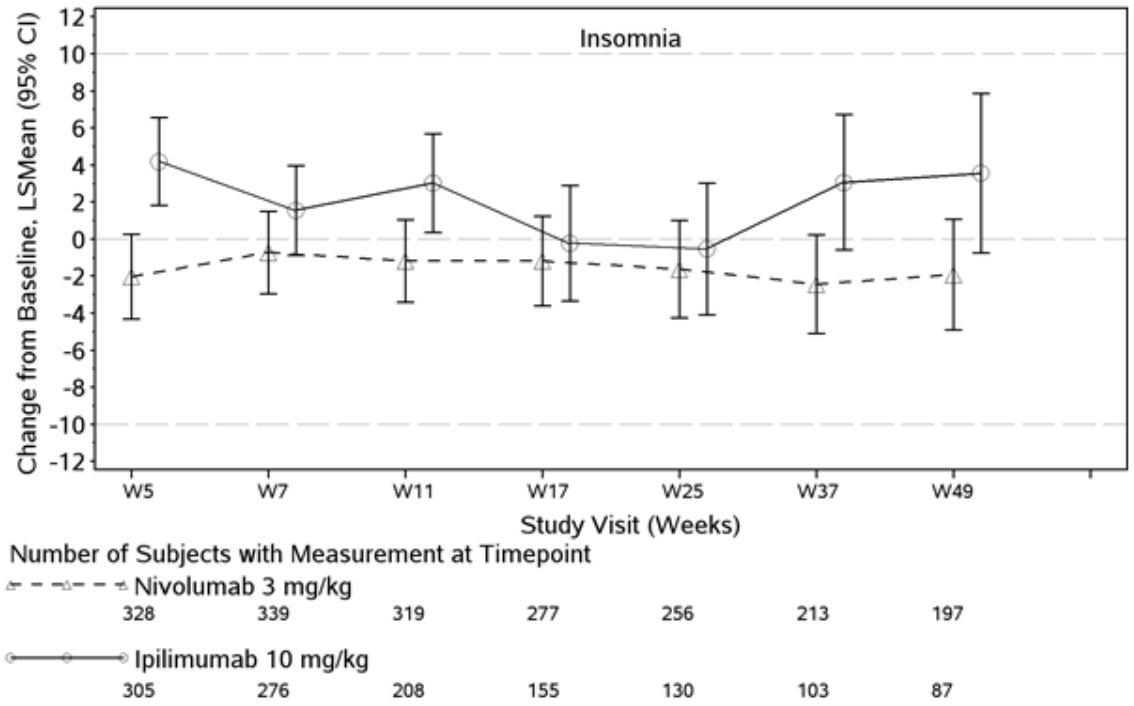


Abbildung 4-31: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

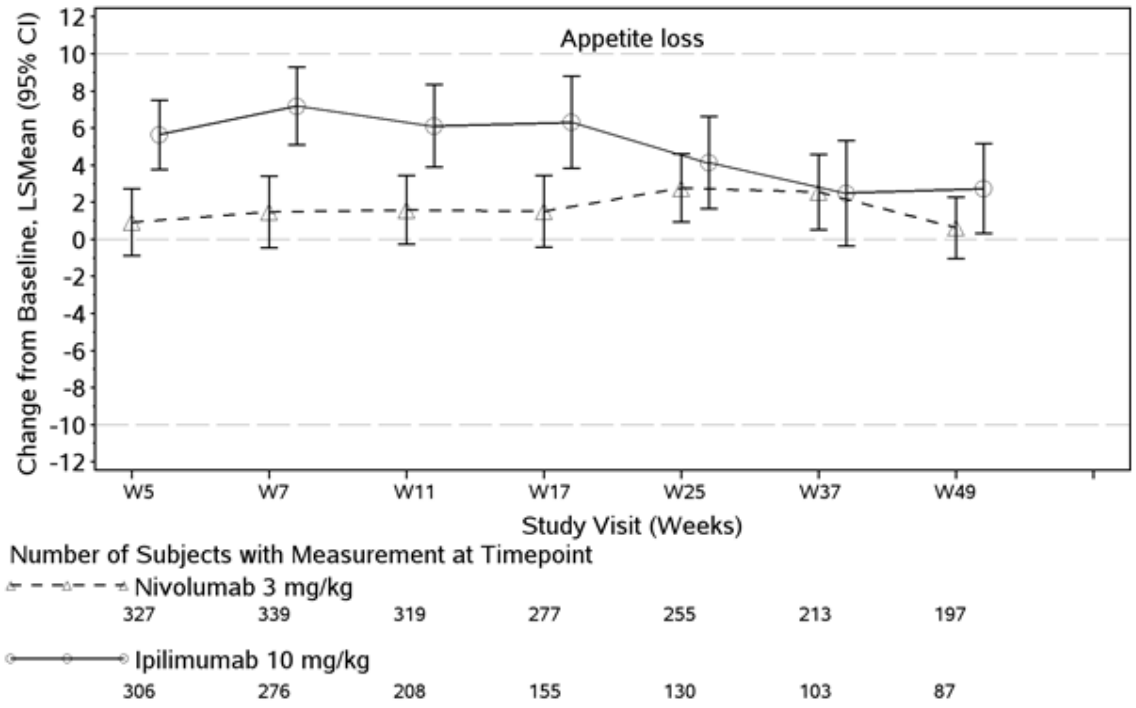


Abbildung 4-32: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Appetitminderung EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

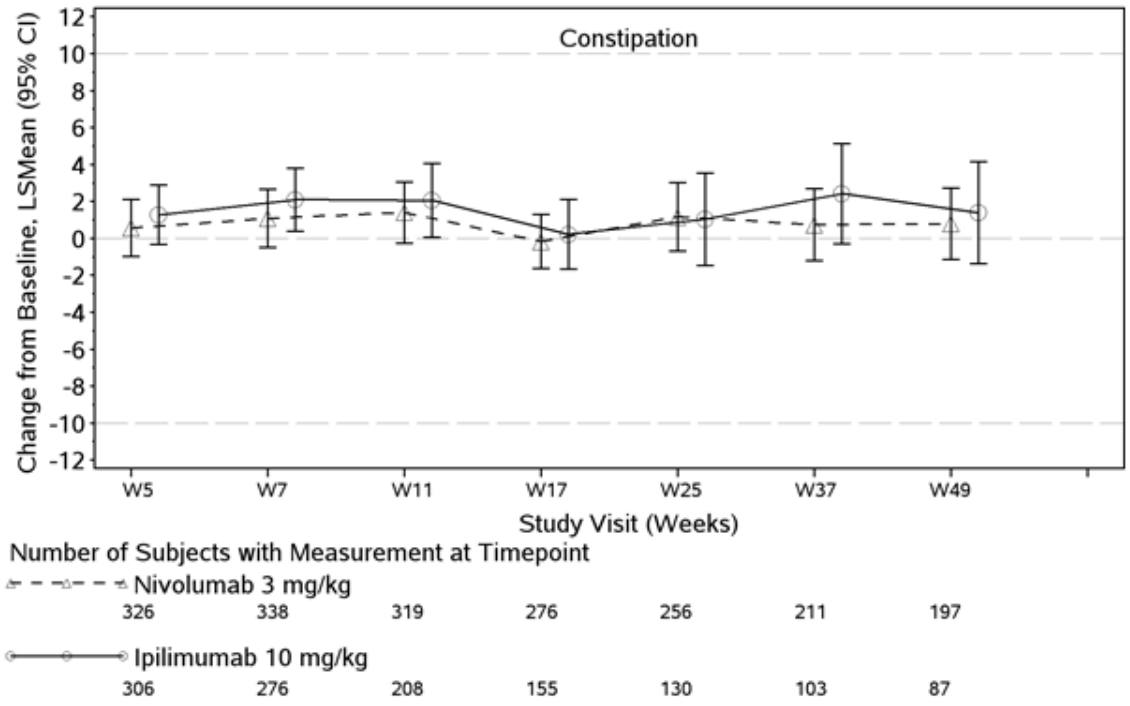


Abbildung 4-33: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Obstipation EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

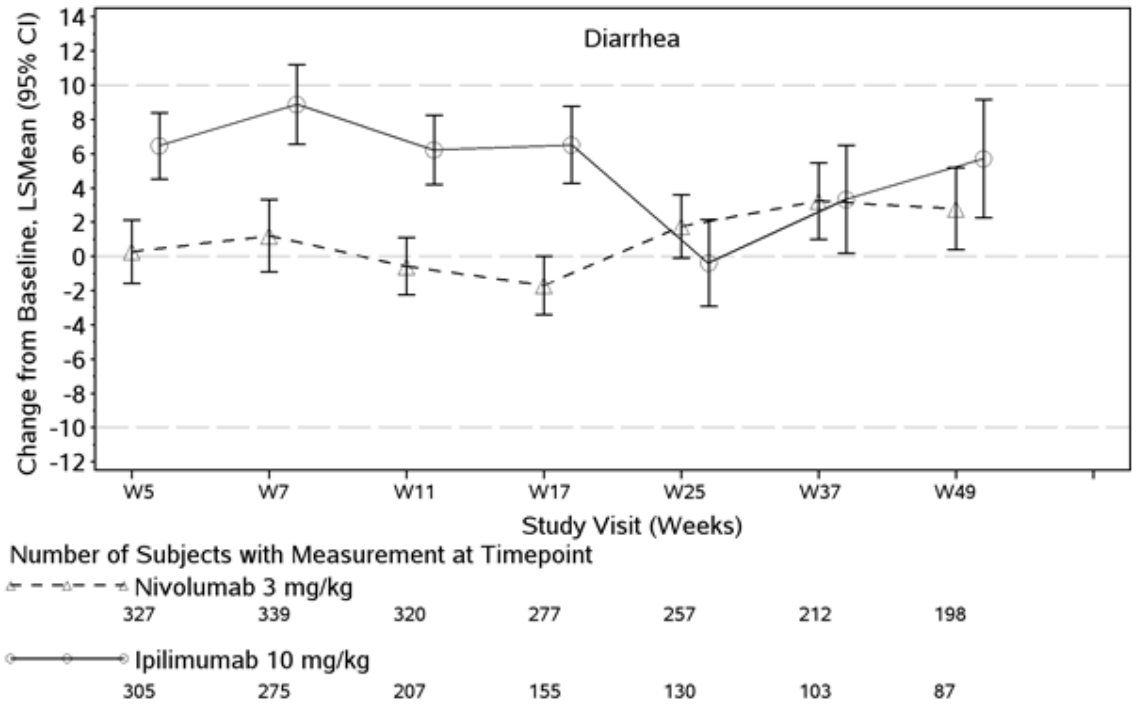


Abbildung 4-34: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Diarrhoe EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
Fatigue	441	362 (82,1)	1,45 [1,41; 1,51]	440	294 (66,8)	2,17 [2,10; 5,55]	1,535 [1,315; 1,792]	< 0,0001
Übelkeit und Erbrechen	441	199 (45,1)	25,53 [14,69; N.A.]	440	142 (32,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,508 [1,215; 1,871]	0,0002
Schmerz	441	262 (59,4)	8,34 [5,59; 10,74]	440	225 (51,1)	14,03 [10,78; 22,57]	1,276 [1,067; 1,525]	0,0105
Dyspnoe	441	210 (47,6)	19,15 [13,83; 25,10]	439	140 (31,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,677 [1,353; 2,078]	< 0,0001
Schlaflosigkeit	441	253 (57,4)	11,04 [5,62; 13,60]	440	190 (43,2)	N.A. [17,05; N.A.]	1,498 [1,240; 1,808]	< 0,0001
Appetitminderung	440	217 (49,3)	17,12 [11,10; 24,48]	440	127 (28,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,015 [1,618; 2,509]	< 0,0001
Obstipation	440	126 (28,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	440	133 (30,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,926 [0,726; 1,182]	0,5573
Diarrhoe	436	243 (55,7)	8,57 [5,42; 13,93]	439	183 (41,7)	N.A. [22,11; N.A.]	1,599 [1,319; 1,939]	< 0,0001

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 stratifiziert nach AJCC Stadium lt. IVRS und dem *Baseline-Score* als Kovariate.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach AJCC Stadium lt. IVRS.

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Zeit bis zur Verschlechterung für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
Fatigue	351	288 (82,1)	1,45 [1,41; 1,64]	351	234 (66,7)	2,20 [2,07; 5,59]	1,540 [1,295; 1,832]	< 0,0001
Übelkeit und Erbrechen	351	160 (45,6)	22,05 [14,62; N.A.]	351	111 (31,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,561 [1,225; 1,989]	0,0003
Schmerz	351	211 (60,1)	8,28 [5,32; 10,74]	351	180 (51,3)	13,83 [10,51; 22,08]	1,315 [1,077; 1,605]	0,0119
Dyspnoe	351	166 (47,3)	17,12 [11,60; 24,94]	350	108 (30,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,762 [1,382; 2,274]	< 0,0001
Schlaflosigkeit	351	198 (56,4)	11,07 [5,59; 16,49]	351	148 (42,2)	N.A. [17,02; N.A.]	1,484 [1,199; 1,837]	0,0002
Appetitminderung	350	166 (47,4)	19,15 [11,47; N.A.]	351	99 (28,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,932 [1,506; 2,479]	< 0,0001
Obstipation	351	94 (26,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	351	100 (28,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,920 [0,694; 1,219]	0,5574
Diarrhoe	347	192 (55,3)	8,51 [5,32; 14,00]	350	146 (41,7)	25,30 [17,51; N.A.]	1,495 [1,205; 1,855]	0,0002

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.

Für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome in der Studie **CA184-029** für sieben der acht Symptome in der Gesamtpopulation (siehe Tabelle 4-88) und in der Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (siehe Tabelle 4-89) ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab gegenüber Placebo:

- Gesamtpopulation: Fatigue: HR = 1,535 (95 %-KI: [1,315; 1,792]), p < 0,0001.
- Teilpopulation: Fatigue: HR = 1,540 (95 %-KI: [1,295; 1,832]), p < 0,0001.
- Gesamtpopulation: Übelkeit und Erbrechen: HR = 1,508 (95 %-KI: [1,215; 1,871]), p = 0,0002
- Teilpopulation: Übelkeit und Erbrechen: HR = 1,561 (95 %-KI: [1,225; 1,989]), p = 0,0003
- Gesamtpopulation: Schmerz: HR = 1,276 (95 %-KI: [1,067; 1,525]), p = 0,0105
- Teilpopulation: Schmerz: HR = 1,315 (95 %-KI: [1,077; 1,605]), p = 0,0119
- Gesamtpopulation: Dyspnoe: HR = 1,677 (95%-KI: [1,353;2,078]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Dyspnoe: HR = 1,762 (95%-KI: [1,382; 2,274]), p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Schlaflosigkeit: HR = 1,498 (95 %-KI: [1,240; 1,808]), p < 0,001
- Teilpopulation: Schlaflosigkeit: HR = 1,484 (95 %-KI: [1,199; 1,837]), p = 0,0002
- Gesamtpopulation: Appetitminderung: HR = 2,015 (95 %-KI: [1,618; 2,509]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Appetitminderung: HR = 1,932 (95 %-KI: [1,506; 2,479]), p < 0,0001.
- Gesamtpopulation: Diarrhoe: HR = 1,599 (95 %-KI: [1,319; 1,939]), p < 0,0001.
- Teilpopulation: Diarrhoe: HR = 1,495 (95 %-KI: [1,205; 1,855]), p = 0,0002

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

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für krankheitsbedingte Symptome (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID: 10 Punkte) gemäß EORTC QLQ-C30 der Studie **CA184-029** für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC sind im Anhang 4-H dargestellt.

Die Änderung der krankheitsbedingten Symptome im Studienverlauf (MMRM-Analyse) gemäß EORTC QLQ-C30 sind für Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC der Studie **CA184-029** im Anhang 4-I dargestellt. Eine grafische Darstellung findet sich in den nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 4-35 bis Abbildung 4-50).

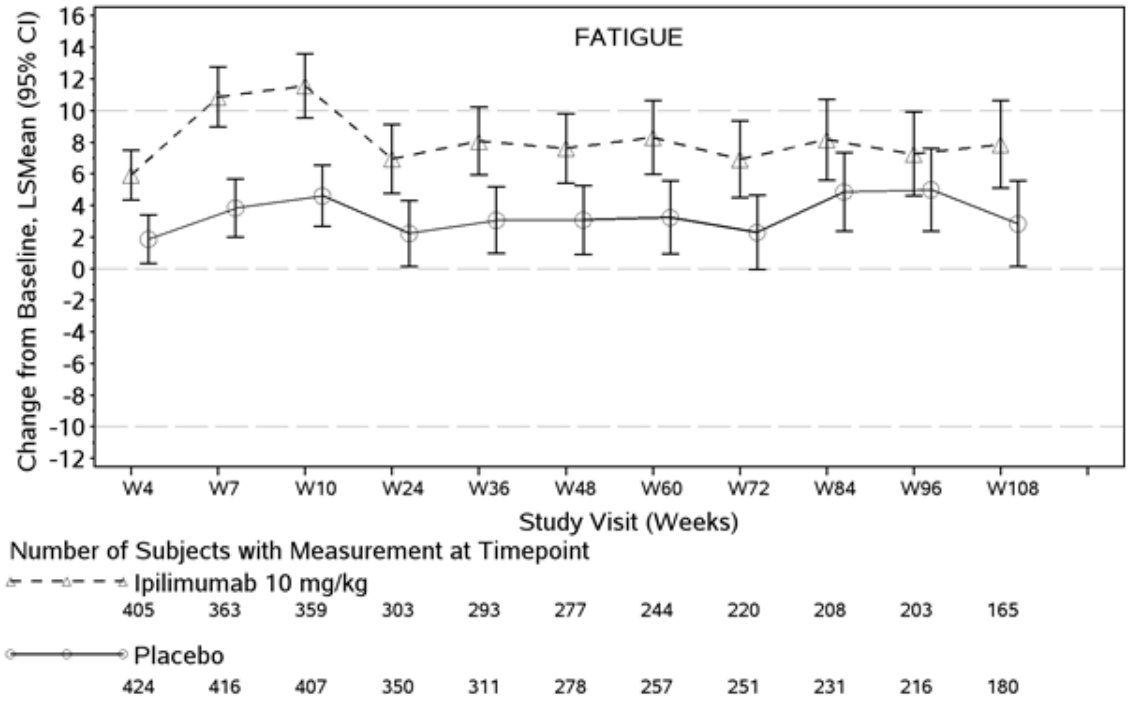


Abbildung 4-35: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

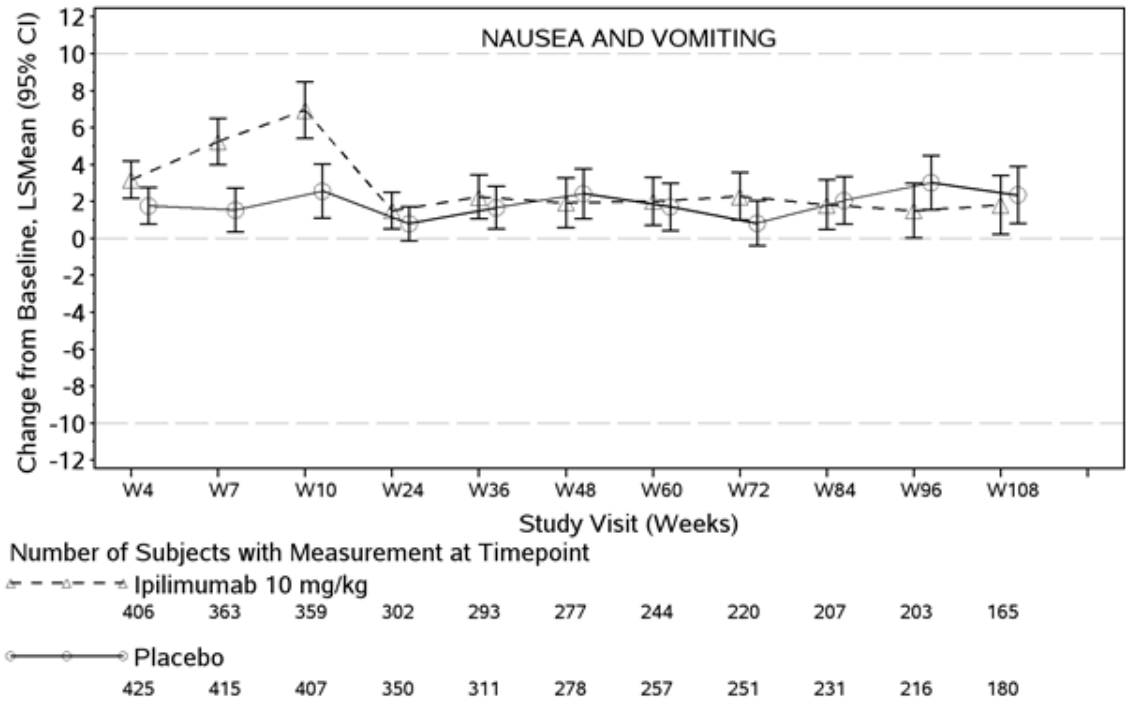


Abbildung 4-36: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

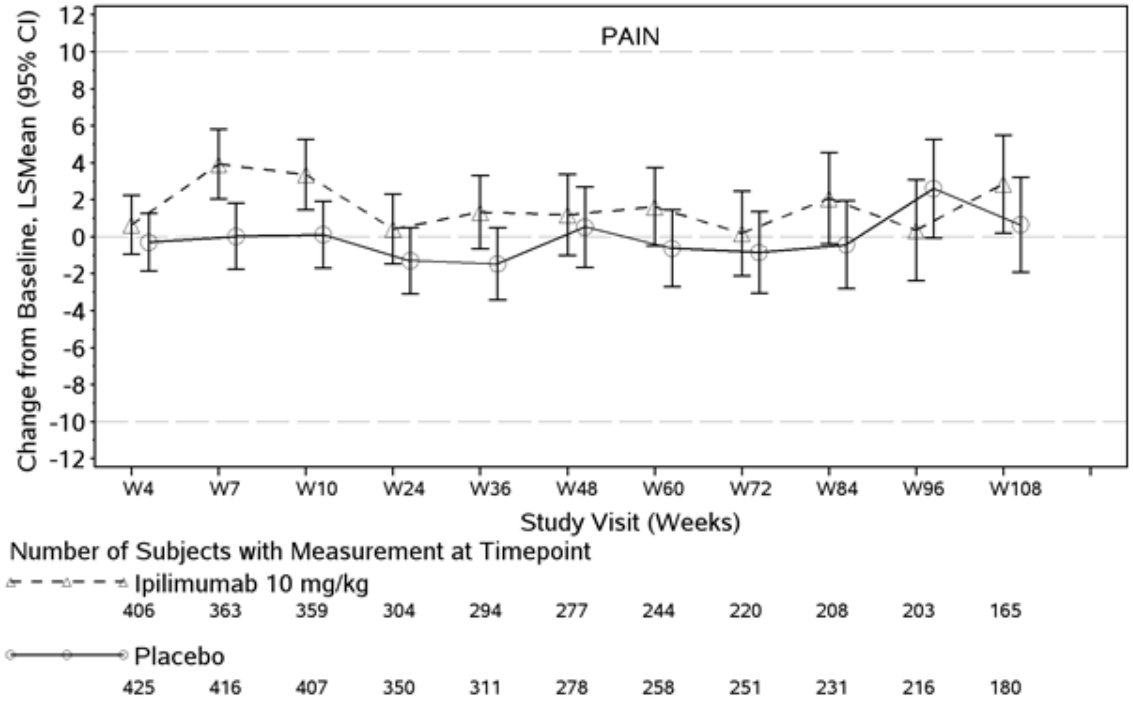


Abbildung 4-37: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

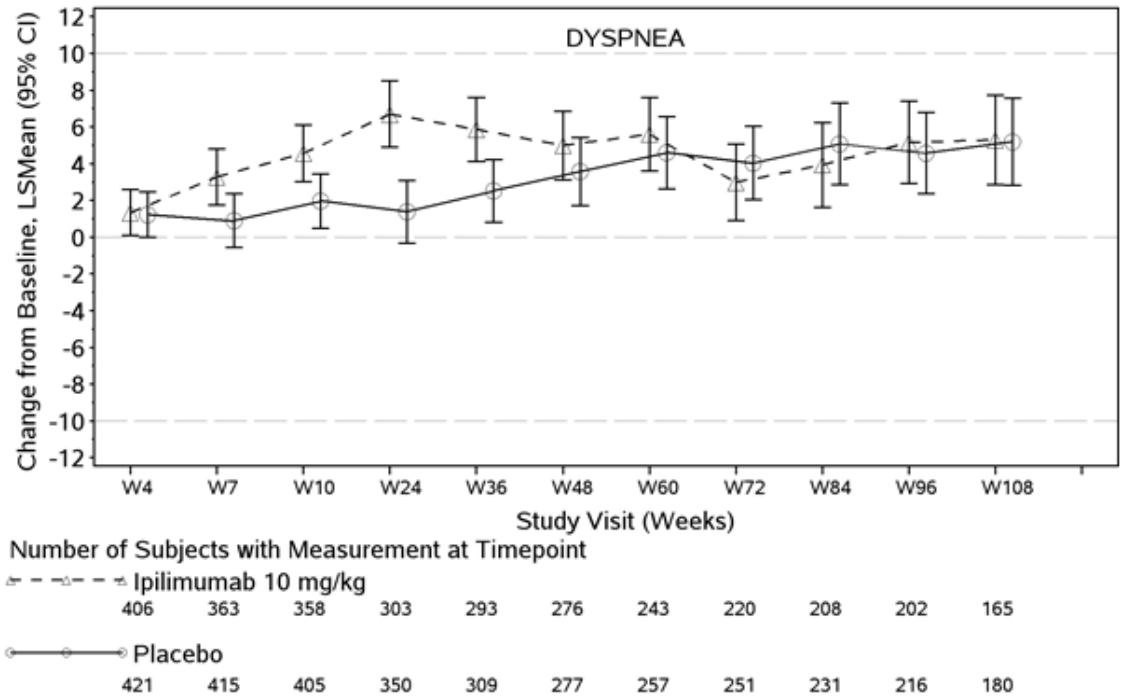


Abbildung 4-38: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

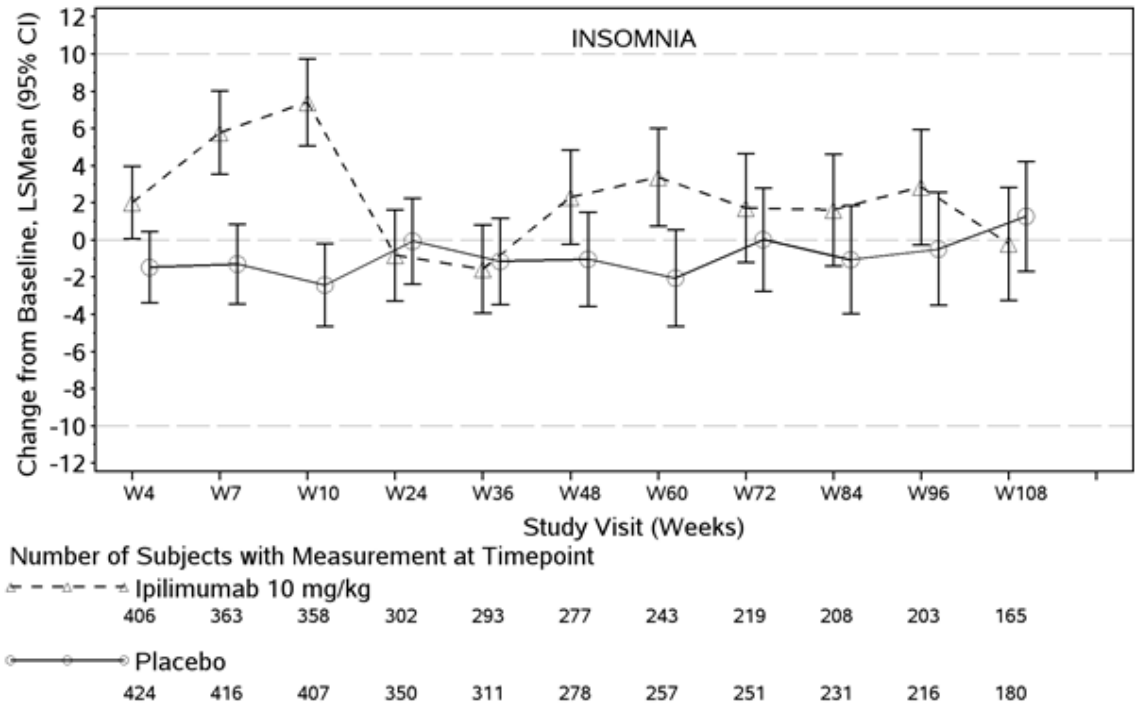


Abbildung 4-39: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

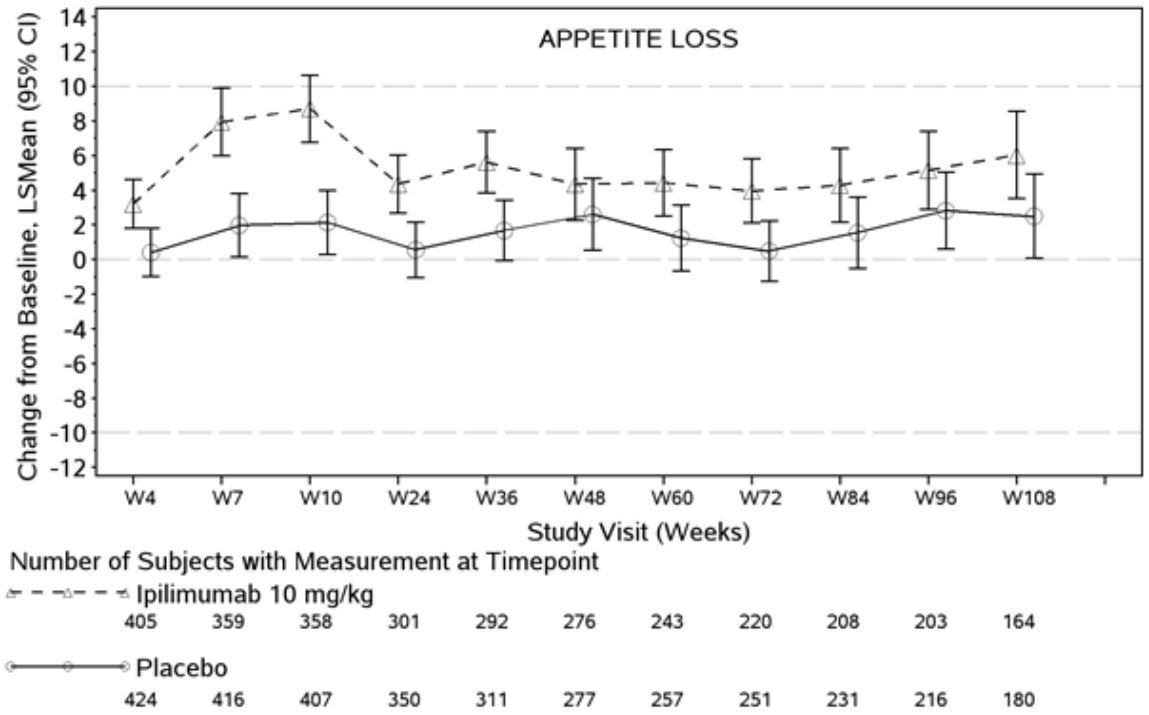


Abbildung 4-40: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

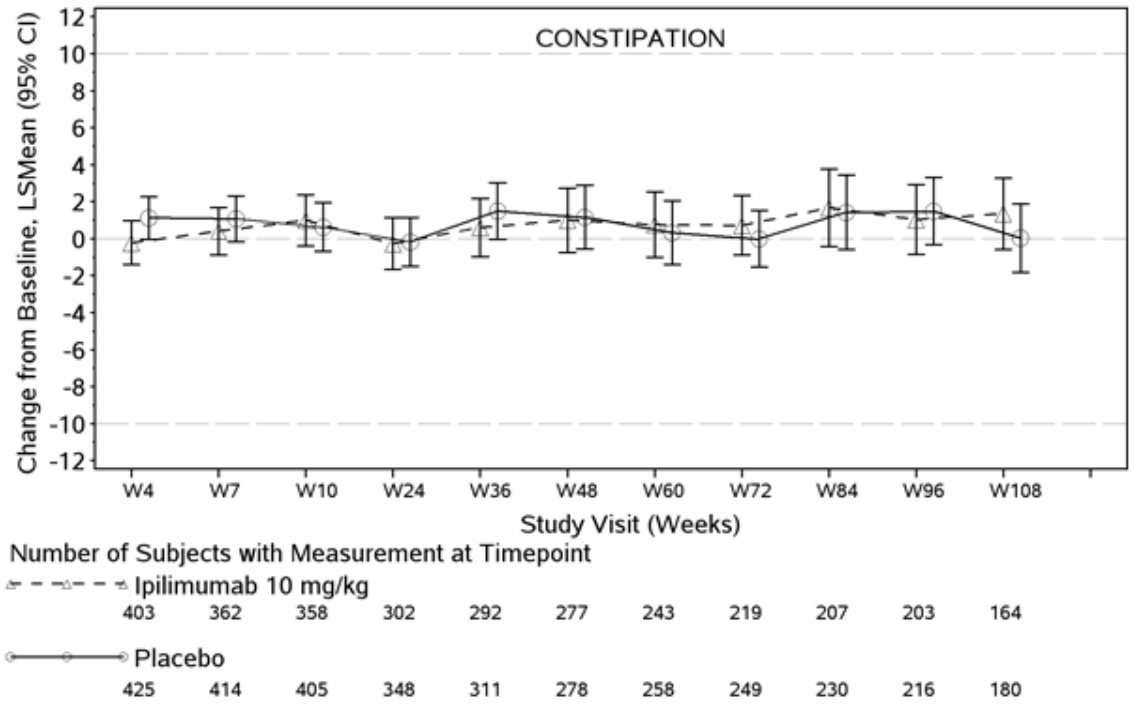


Abbildung 4-41: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

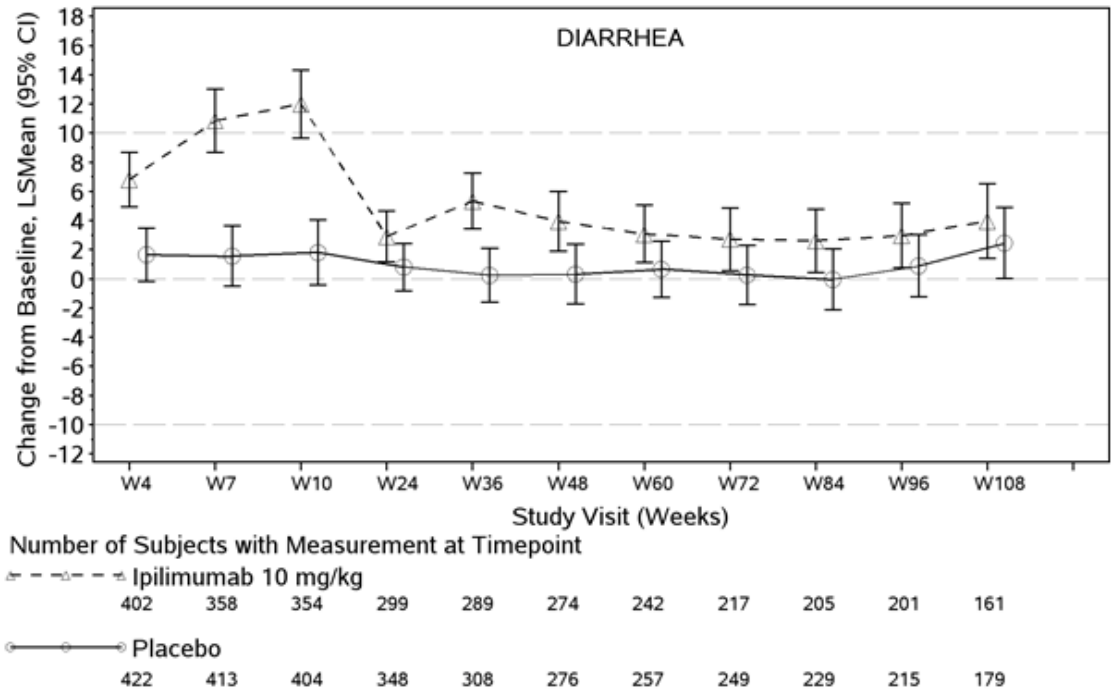


Abbildung 4-42: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

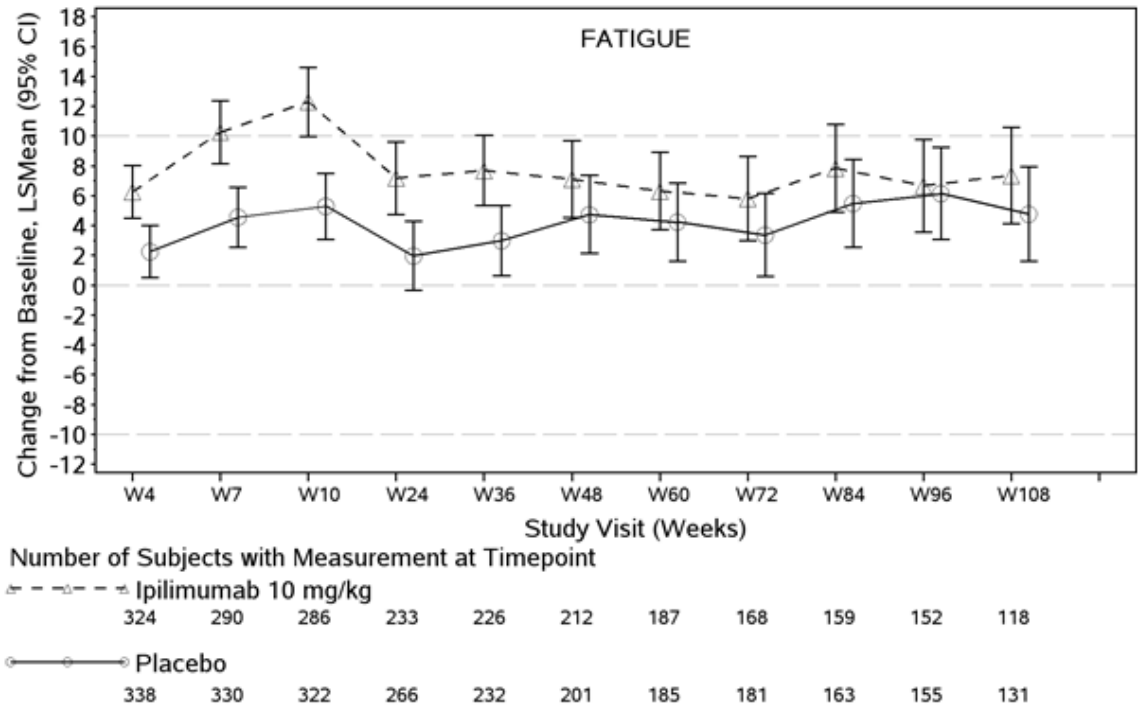


Abbildung 4-43: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

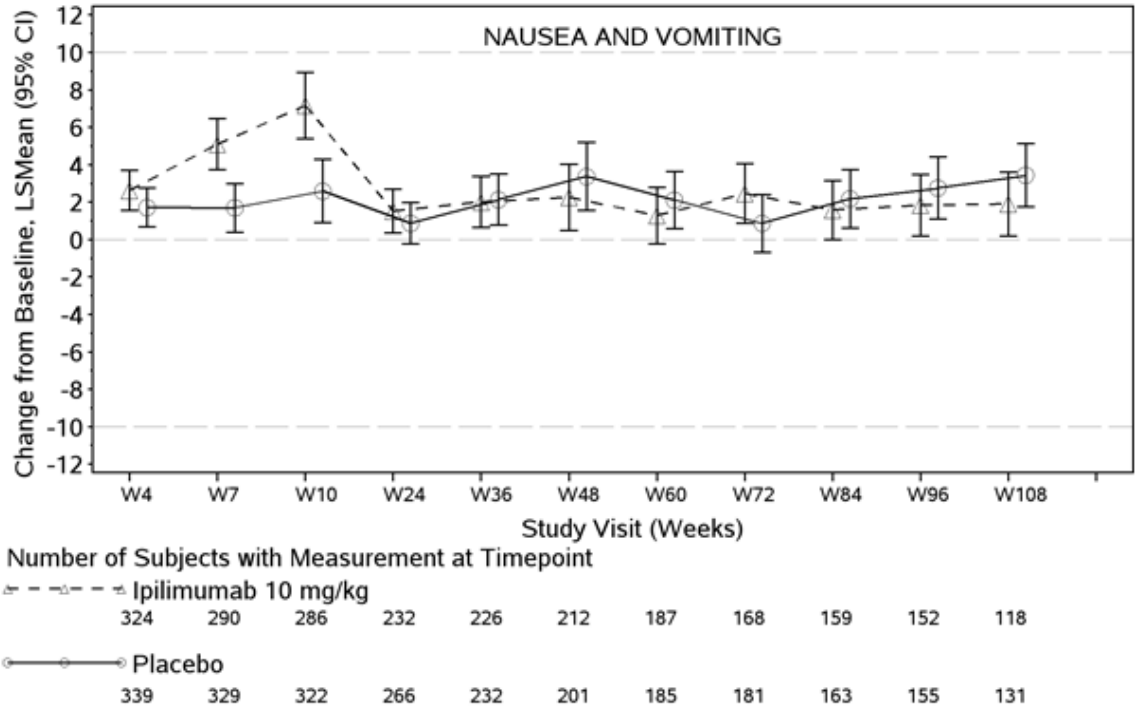


Abbildung 4-44: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

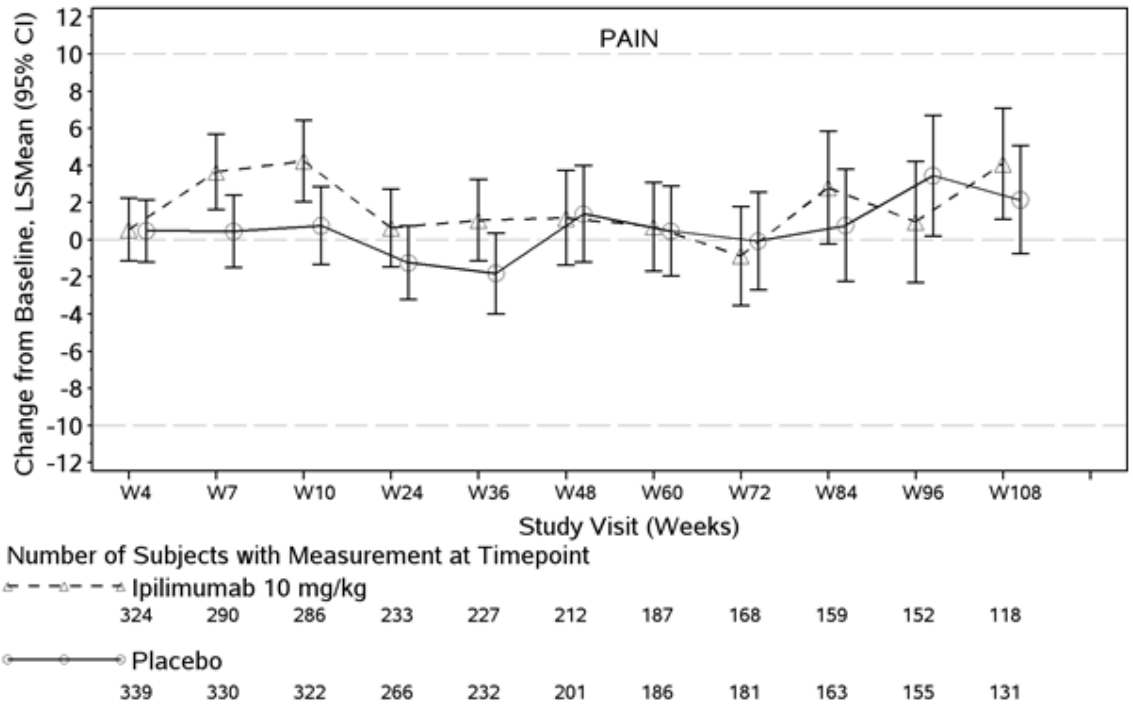


Abbildung 4-45: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

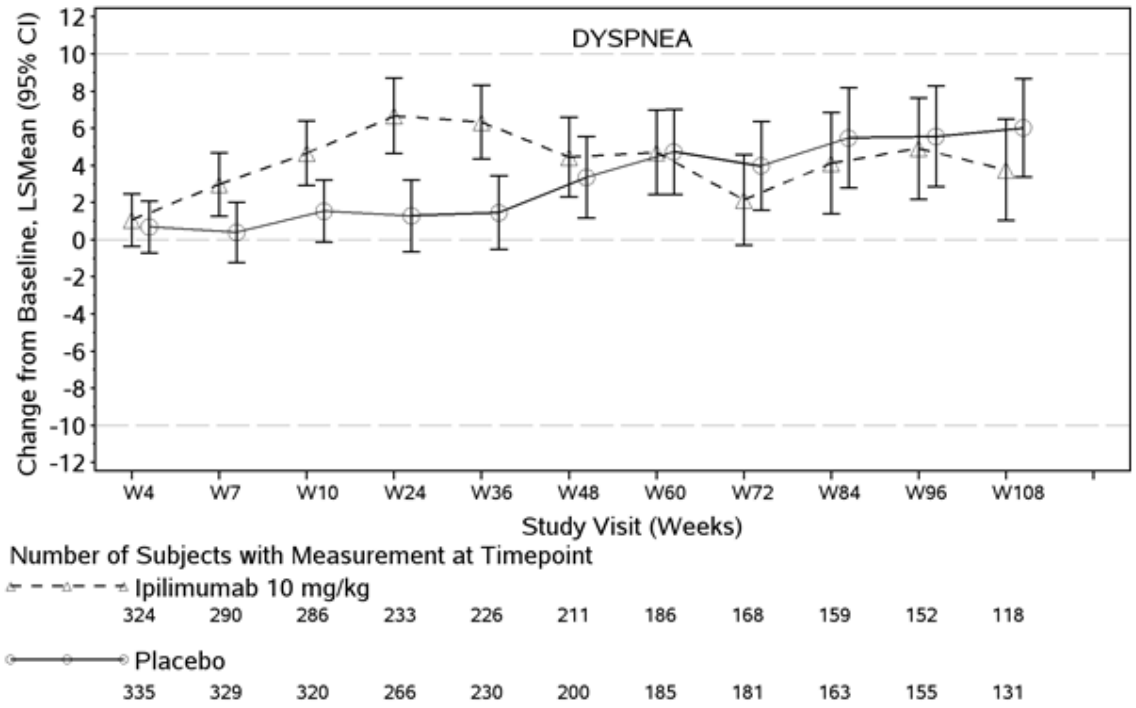


Abbildung 4-46: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

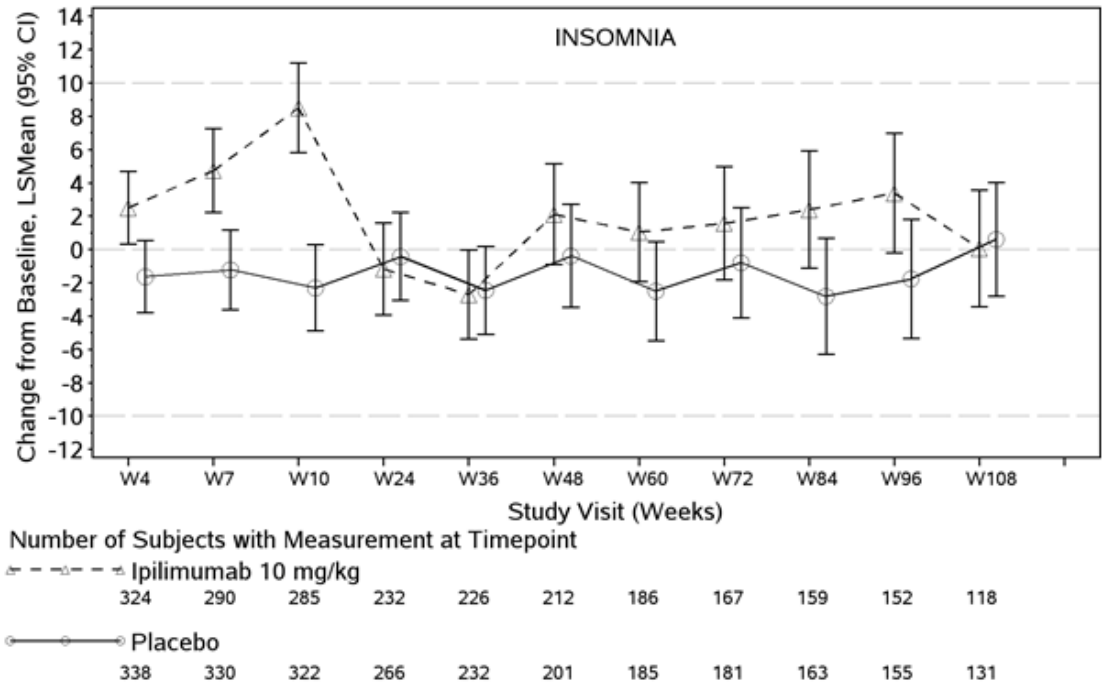


Abbildung 4-47: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

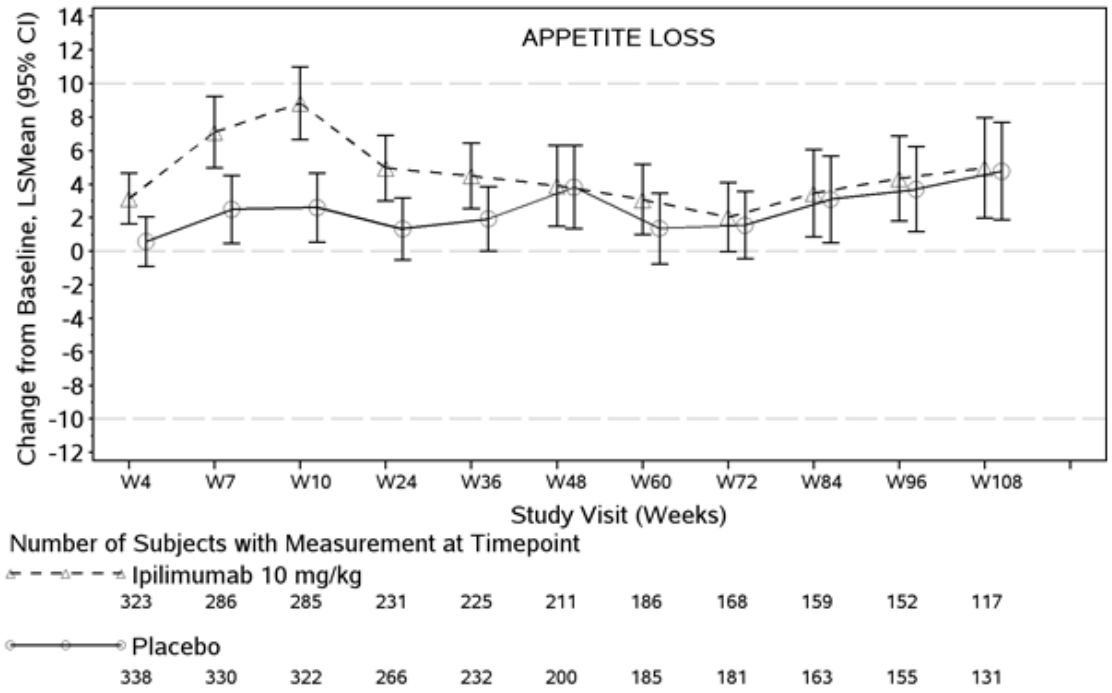


Abbildung 4-48: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

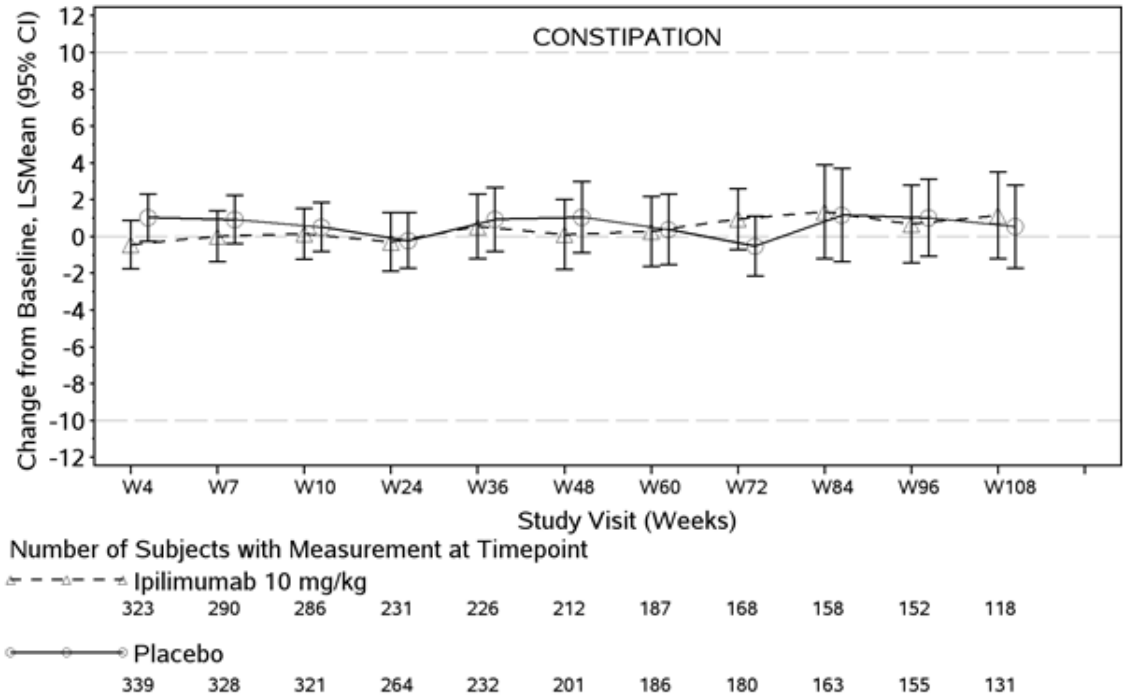


Abbildung 4-49: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

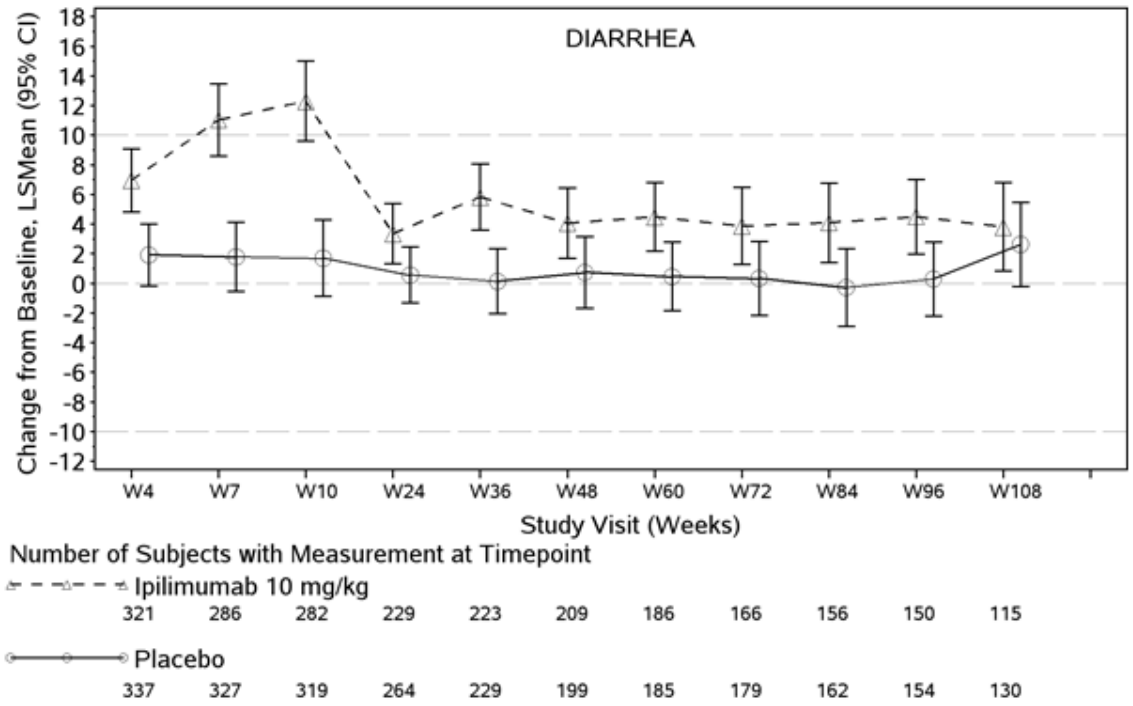


Abbildung 4-50: Zeitlicher Verlauf für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

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

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

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

Im vorliegenden Dossier wird auf die Berechnung eines indirekten Vergleichs für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 wird verzichtet.

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

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

Tabelle 4-90: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in den Studien

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 4-91: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-238	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 dem statistischen Analyseplan berücksichtigt: • Körperliche Funktion (Frage 1 bis 5) • Rollenfunktion (Frage 6 und 7) • Emotionale Funktion (Frage 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Frage 20 und 25) • Soziale Funktion (Frage 26 und 27) • Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität (Frage 29 und 30)

Studie	Operationalisierung
	Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu folgenden definierten Zeitpunkten: • Tag 1 der Wochen 1, 5, 7, 11, 17, 25, 37 und 49 sowie • während der Nachbeobachtungs-Visiten: o *Follow-up* 1 (30 Tage [± 7 Tage] nach der letzten Dosis der Studienmedikation oder bei Studienabbruch [± 7 Tage], wenn der Studienabbruch mehr als 37 Tage nach der letzten Dosis stattfand) und o *Follow-up* 2 (84 Tage [± 7 Tage] nach *Follow-up* 1). 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 (*Baseline*) 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 *Osoba*-Kriterien). 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). 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 HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Nivolumab vs. Ipilimumab und mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Nivolumab vs. Ipilimumab werden jeweils standardisierte Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges'g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Studie	Operationalisierung
CA184-029	Bewertung der HRQoL anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0. Folgende Skalen wurden gemäß dem statistischen Analyseplan berücksichtigt: • Körperliche Funktion (Frage 1 bis 5) • Rollenfunktion (Frage 6 und 7) • Emotionale Funktion (Frage 21 bis 24) • Kognitive Funktion (Frage 20 und 25) • Soziale Funktion (Frage 26 und 27) • Beurteilung des globalen Gesundheitsstatus/Lebensqualität (Frage 29 und 30) Die Erhebung der Lebensqualität erfolgte jeweils vor Verabreichung der Studienmedikation zu folgenden definierten Zeitpunkten: • Innerhalb 1 Woche vor der ersten Behandlung, an Tag 22, 43 und 64 (± 3 Tage), in Woche 24 und anschließend alle 12 Wochen (Erhaltungstherapie) bis maximal 2 Jahre unabhängig vom Krankheitsverlauf. Ein höherer Score auf allen Funktionsskalen und ein höherer globaler Gesundheitsstatus weisen auf eine bessere HRQoL hin. Ein Anstieg gegenüber des Ausgangsscores (*Baseline*) bedeutet eine Verbesserung der Lebensqualität. Bei den Symptomskalen weist ein niedriger Score auf einen besseren Status der HRQoL hin. Eine Verringerung gegenüber des Ausgangsscores (*Baseline*) 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 *Osoba*-Kriterien). 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. 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 HR < 1 bedeutet einen Vorteil für Nivolumab. Zusätzlich wurde die mediane Zeit bis zur Verschlechterung gemäß Kaplan-Meier-Methode analysiert. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird operationalisiert als Vergleich der mittleren Differenzen (*least square means*) unter Ipilimumab vs. „beobachtendes Abwarten“ und mit einem gemischten Modell für wiederholte Messungen (MMRM) ermittelt. Eine positive Änderung gegenüber Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer einen Vorteil für Ipilimumab. Zusätzlich zu den mittleren Differenzen unter Ipilimumab vs. „beobachtendes Abwarten“ werden jeweils standardisierte Differenzen (SMD) inkl. 95 %-KI in Form von Hedges’g zur Beurteilung der klinischen Relevanz der mittleren Differenz dargestellt. Die Analyse wurde ausgehend von allen randomisierten Patienten und unter Berücksichtigung der Rücklaufquote des Fragebogens durchgeführt. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt.

Indirekter Vergleich

Im vorliegenden Dossier wird auf die Berechnung eines indirekten Vergleichs für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 verzichtet und ausschließlich die Ergebnisse auf Einzelstudienebene dargestellt. In seinem Beschluss vom 21.09.2019 zum

Erstverfahren von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet, erachtete der G-BA die vorgelegten Daten zur Lebensqualität im Rahmen des indirekten Vergleichs als nicht verwertbar, da sich die Erhebung der Daten zwischen den Studien CA209-238 und CA184-029 unterscheidet [2]. So wurde in der Studie CA209-238 die gesundheitsbezogene Lebensqualität regelmäßig während der Behandlung und nach dem Therapieende oder -abbruch zu zwei Nachbeobachtungsvisiten erhoben. Demgegenüber erfolgte die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie CA184-029 regelmäßig über 2 Jahre, unabhängig vom Therapieende oder -abbruch.

Im vorliegenden Dossier wird auf die Berechnung eines indirekten Vergleichs für den Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus o.g. Gründen verzichtet.

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 4-92: Bewertung des Verzerrungspotenzials für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

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 (s. 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.

Die Berücksichtigungsanteile des EORTC QLQ-C30-Fragebogens sind in Tabelle 4-82 und Tabelle 4-83 unter dem Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 beschrieben.

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.

Tabelle 4-93: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
Körperliche Funktion	439	164 (37,4)	N.A. [15,61; N.A.]	427	201 (47,1)	8,84 [5,78; 12,68]	0,594 [0,482; 0,732]	< 0,0001
Rollenfunktion	441	226 (51,2)	11,07 [8,34; 15,28]	427	270 (63,2)	3,68 [2,46; 3,98]	0,583 [0,487; 0,697]	< 0,0001
Emotionale Funktion	440	186 (42,3)	15,80 [14,78; N.A.]	426	175 (41,1)	14,69 [11,04; N.A.]	0,825 [0,670; 1,016]	0,0697
Kognitive Funktion	440	220 (50,0)	11,96 [8,44; 15,47]	426	235 (55,2)	5,52 [3,71; 7,95]	0,698 [0,579; 0,841]	0,0001
Soziale Funktion	440	199 (45,2)	15,70 [11,10; N.A.]	425	233 (54,8)	5,36 [3,65; 6,97]	0,606 [0,500; 0,734]	< 0,0001
Gesundheitlicher Status insgesamt	441	259 (58,7)	8,31 [5,59; 11,07]	426	288 (67,6)	2,40 [2,33; 3,29]	0,600 [0,505; 0,712]	< 0,0001

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 und dem *Baseline-Score* als Kovariate.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt, IVRS.

Tabelle 4-94: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
Körperliche Funktion	357	132 (37,0)	N.A. [15,61; N.A.]	350	166 (47,4)	8,84 [5,59; 15,44]	0,569 [0,451; 0,718]	< 0,0001
Rollenfunktion	359	183 (51,0)	11,07 [8,31; 15,38]	350	225 (64,3)	3,58 [2,40; 3,88]	0,553 [0,454; 0,674]	< 0,0001
Emotionale Funktion	358	149 (41,6)	15,80 [14,78; N.A.]	349	144 (41,3)	12,68 [11,04; N.A.]	0,792 [0,629; 0,998]	0,0511
Kognitive Funktion	358	176 (49,2)	12,65 [9,13; 15,93]	349	190 (54,4)	5,55 [3,71; 8,34]	0,711 [0,578; 0,875]	0,0009
Soziale Funktion	358	167 (46,6)	14,03 [11,07; N.A.]	348	187 (53,7)	5,52 [3,65; 8,31]	0,637 [0,516; 0,787]	< 0,0001
Gesundheitlicher Status insgesamt	359	215 (59,9)	8,31 [5,55; 10,35]	349	238 (68,2)	2,37 [2,30; 3,19]	0,588 [0,488; 0,710]	< 0,0001

EORTC QLQ-C30 = *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module*; HR = Hazard Ratio; 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.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie **CA209-238** zeigte sich für die Gesamtpopulation (s. Tabelle 4-93) und für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (s.

Tabelle 4-94) für fünf der sechs Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab gegenüber Ipilimumab:

- Gesamtpopulation: Körperliche Funktion: HR = 0,594 (95 %-KI: [0,451; 0,718]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Körperliche Funktion: HR = 0,569 (95 %-KI: [0,482; 0,732]) p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Rollenfunktion: HR = 0,583 (95 %-KI:[0,487; 0,697]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Rollenfunktion: HR = 0,553 (95 %-KI: [0,454; 0,674]), p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Kognitive Funktion: HR = 0,698 (95 %-KI: [0,579; 0,841]), p < 0,0001.
- Teilpopulation: Kognitive Funktion: HR = 0,711 (95 %-KI: [0,578; 0,875]), p = 0,0009
- Gesamtpopulation: Soziale Funktion: HR = 0,606 (95 %-KI: [0,500; 0,734]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Soziale Funktion: HR = 0,637 (95 %-KI: [0,516; 0,787]), p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Gesundheitlicher Status insgesamt: HR = 0,600 (95 %-KI: [0,505; 0,712]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Gesundheitlicher Status insgesamt: HR = 0,588 (95 %-KI:[0,488; 0,710]), p < 0,0001

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.

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID: 10 Punkte) gemäß EORTC QLQ-C30 der Studie **CA209-238** für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC sind im Anhang 4-J dargestellt. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf (MMRM-Analyse) gemäß EORTC QLQ-C30 sind für Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC der Studie **CA209-238** im Anhang 4-K

dargestellt. Eine grafische Darstellung findet sich in den nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 4-51 bis Abbildung 4-62).

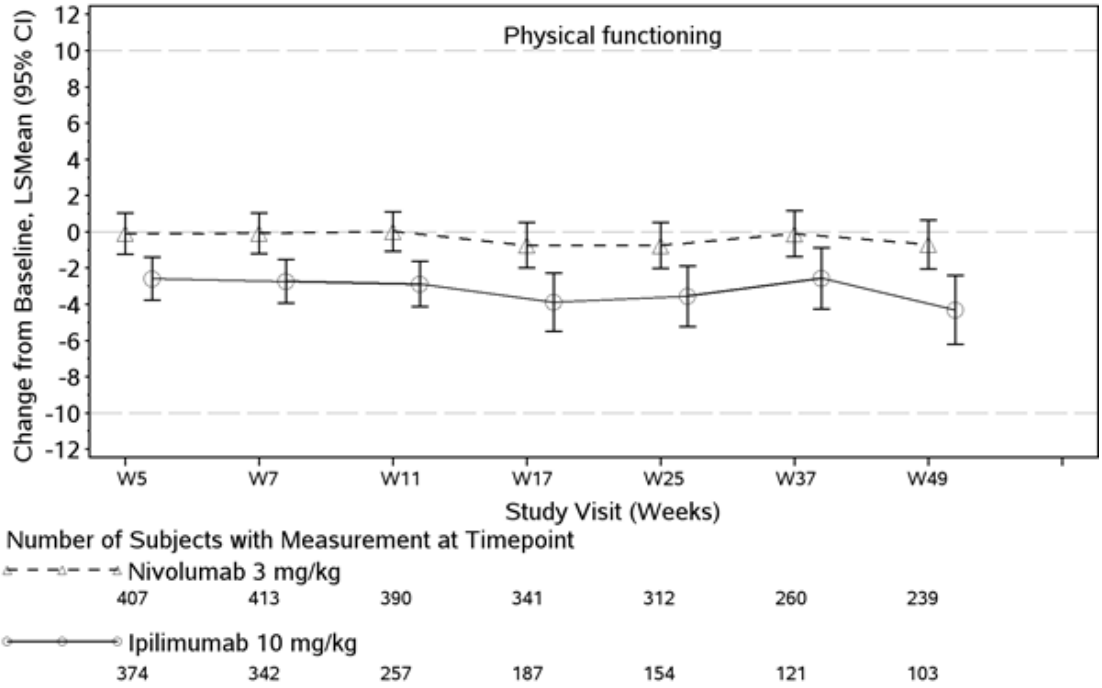


Abbildung 4-51: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

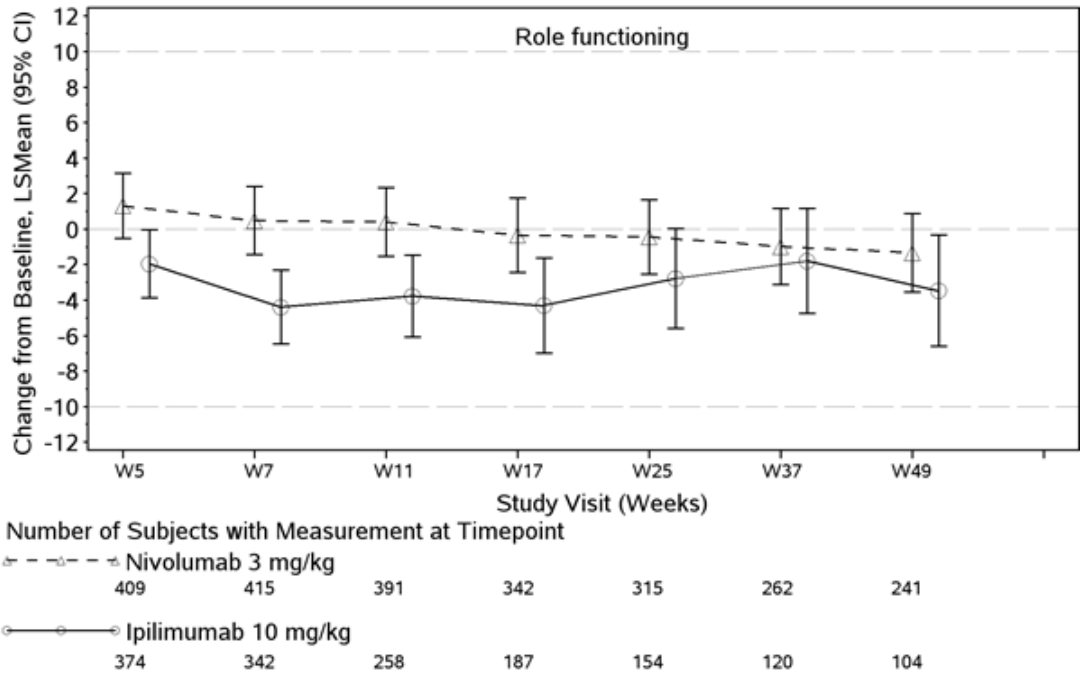


Abbildung 4-52: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

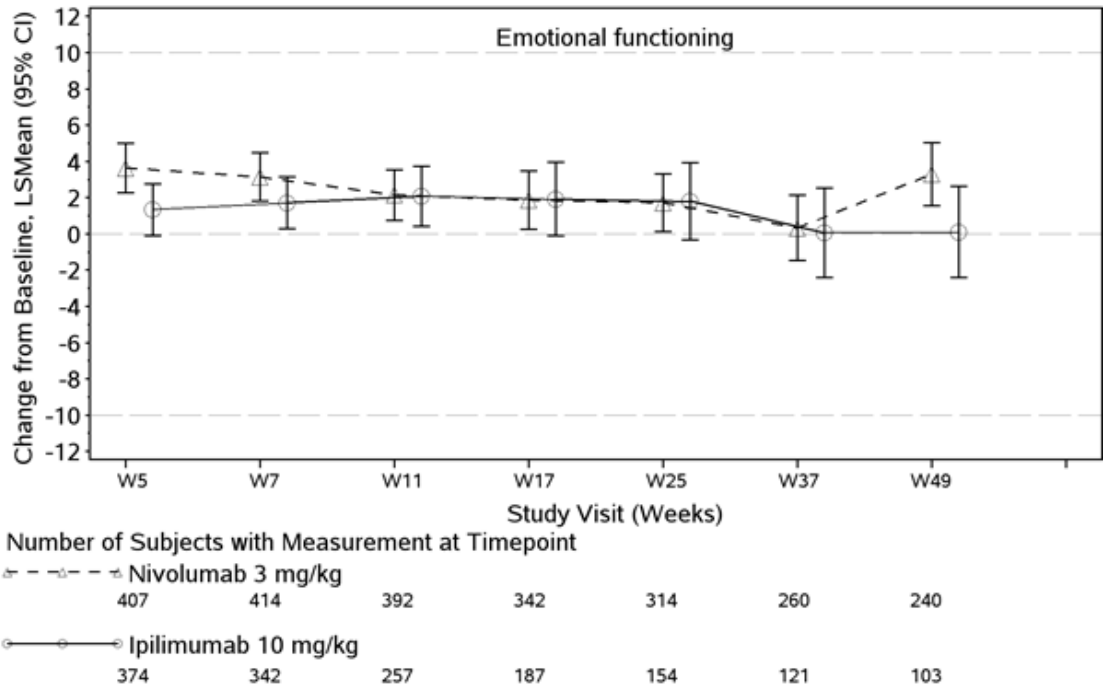


Abbildung 4-53: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

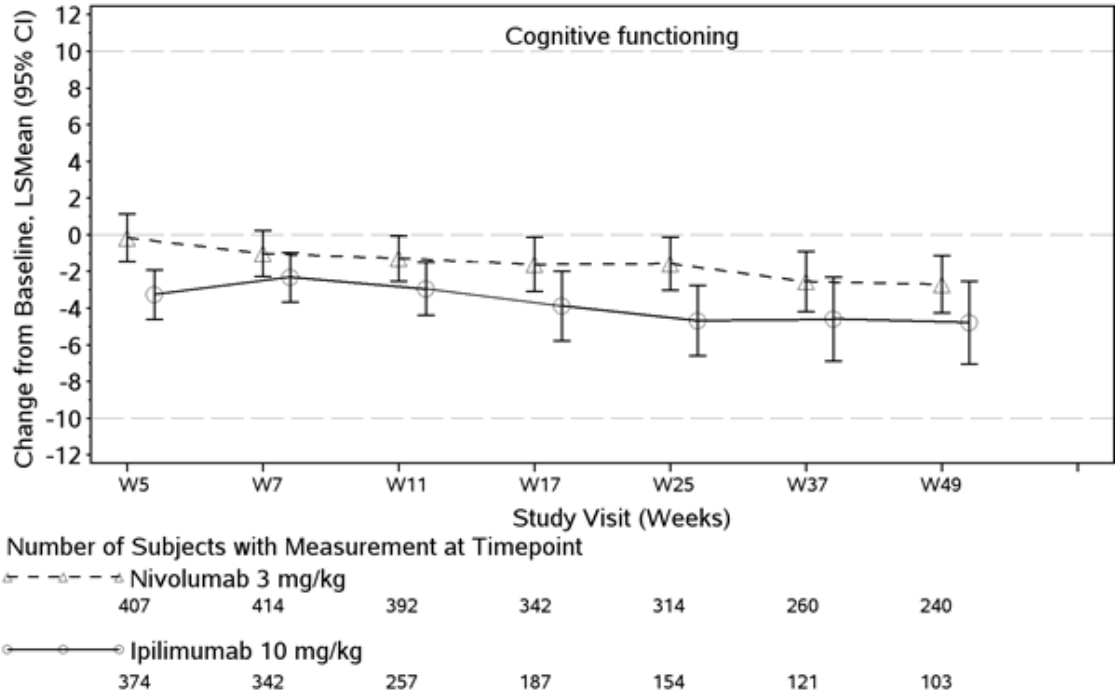


Abbildung 4-54: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

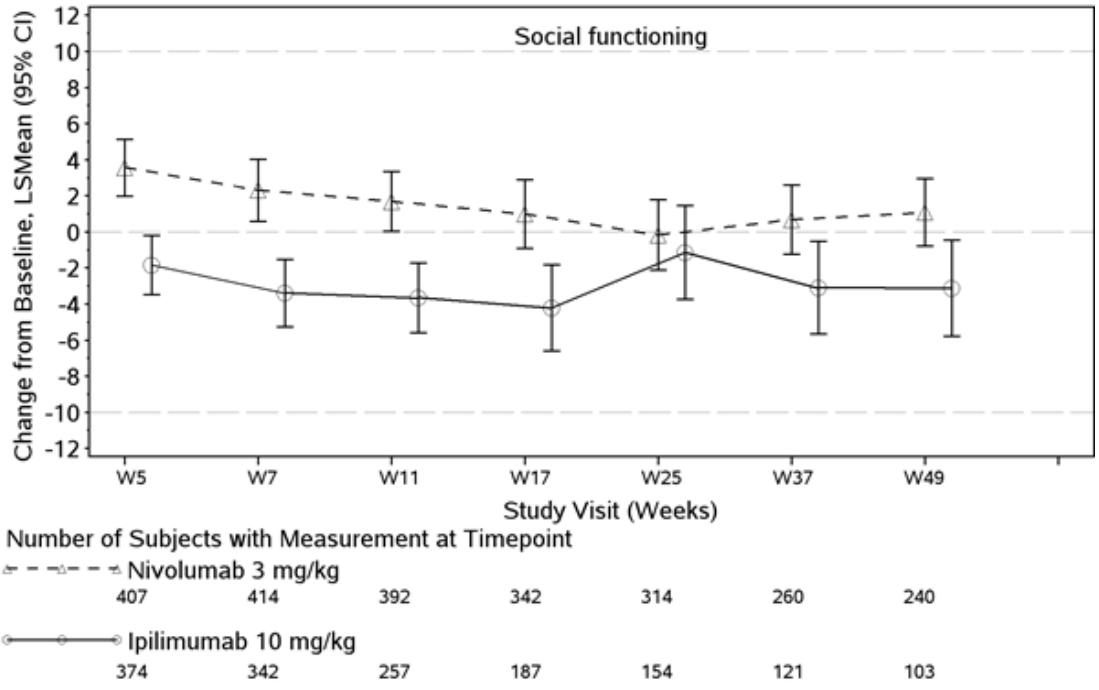


Abbildung 4-55: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

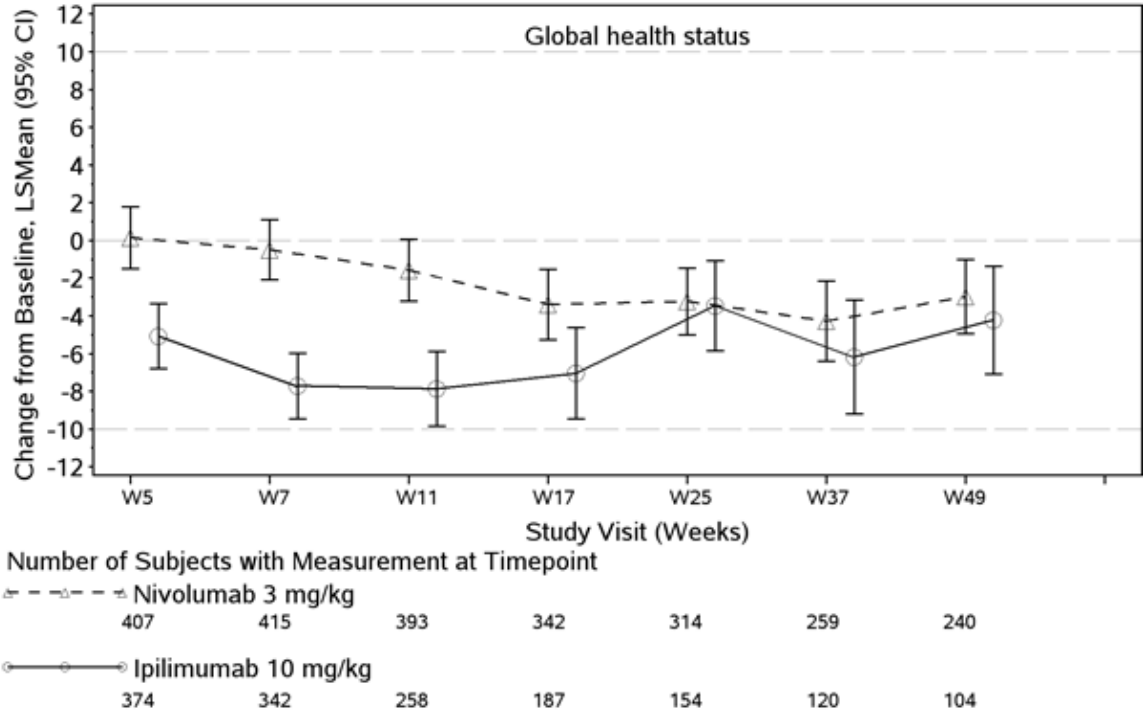


Abbildung 4-56: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Gesundheitlicher Zustand insgesamt des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

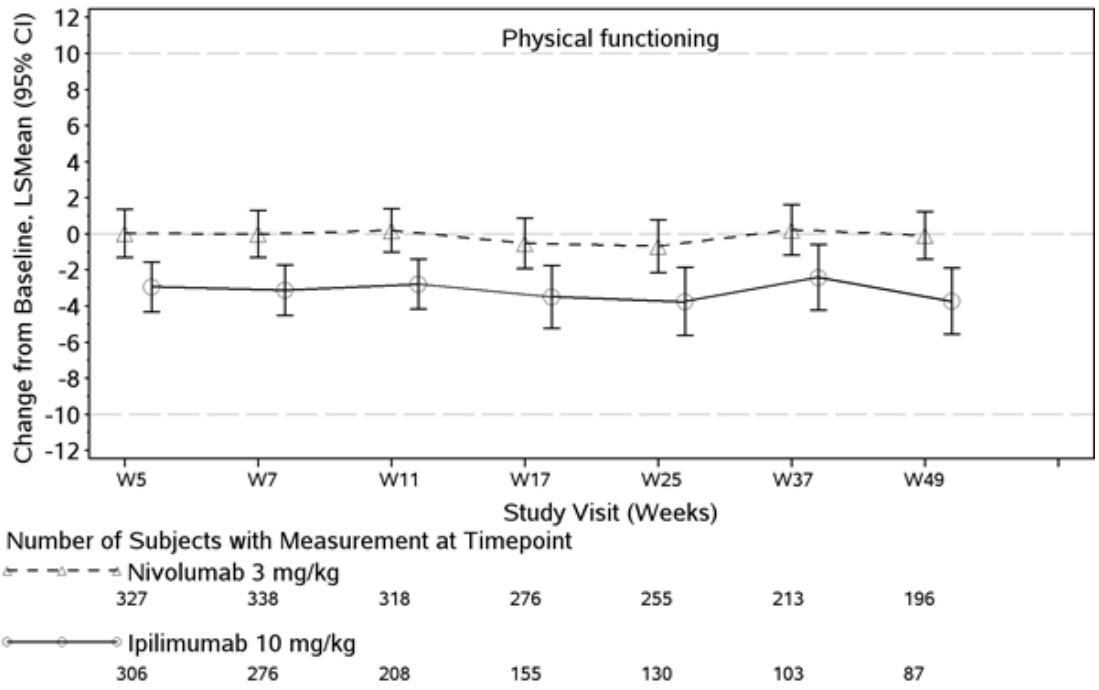


Abbildung 4-57: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

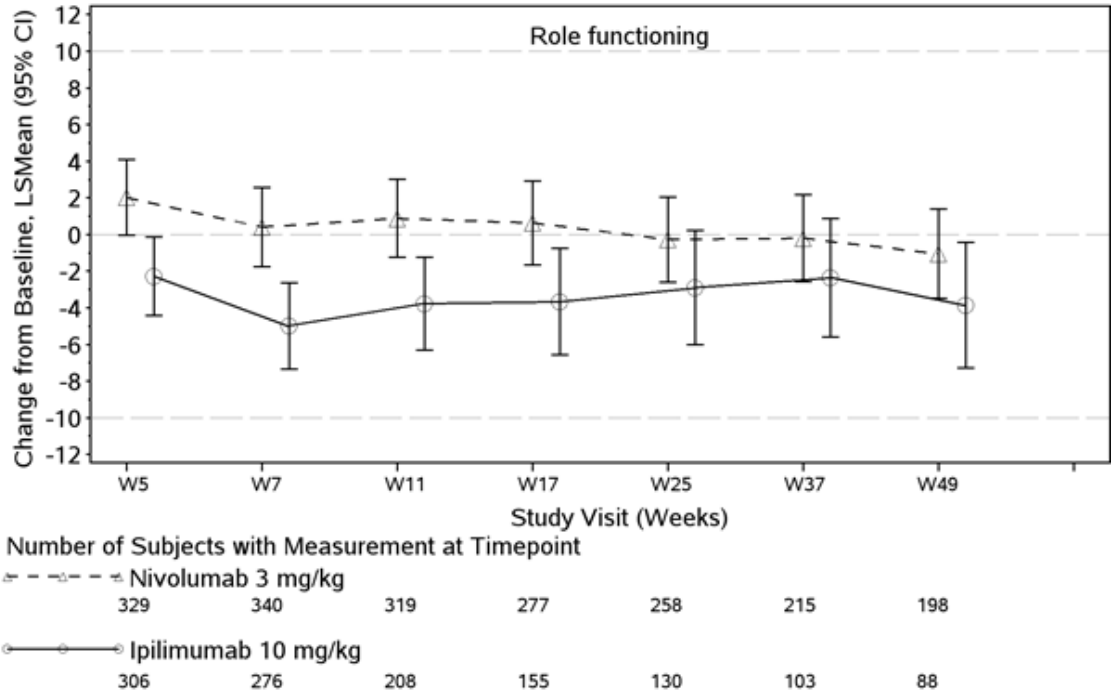


Abbildung 4-58: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

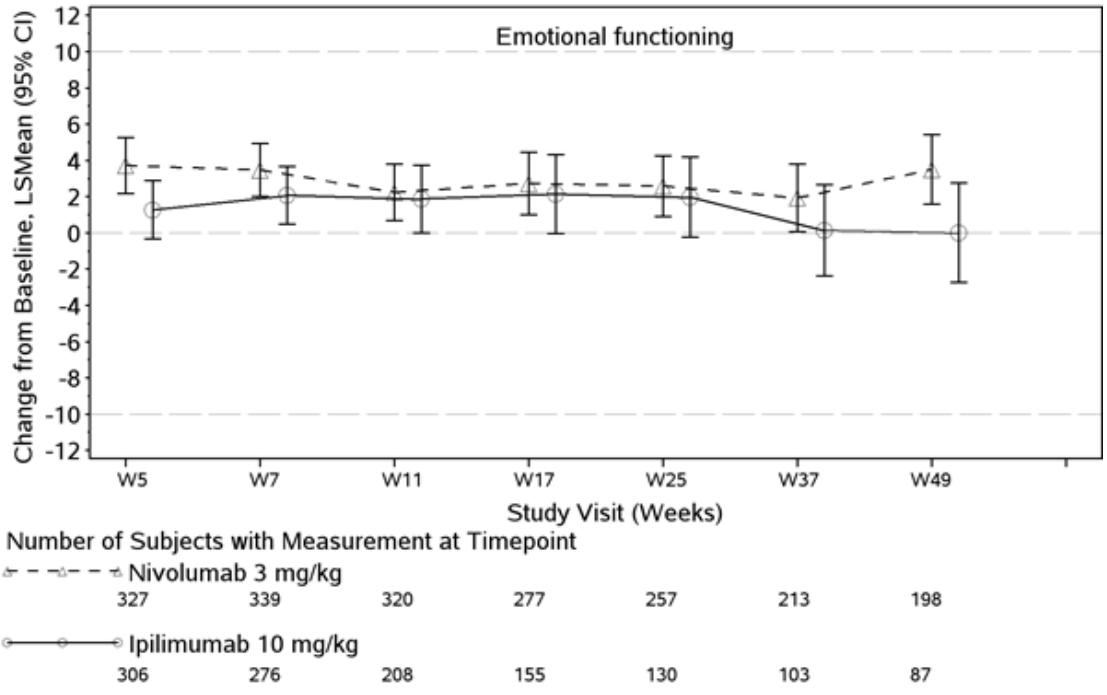


Abbildung 4-59: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population Im Krankheitsstadium IIIB/IIIIC

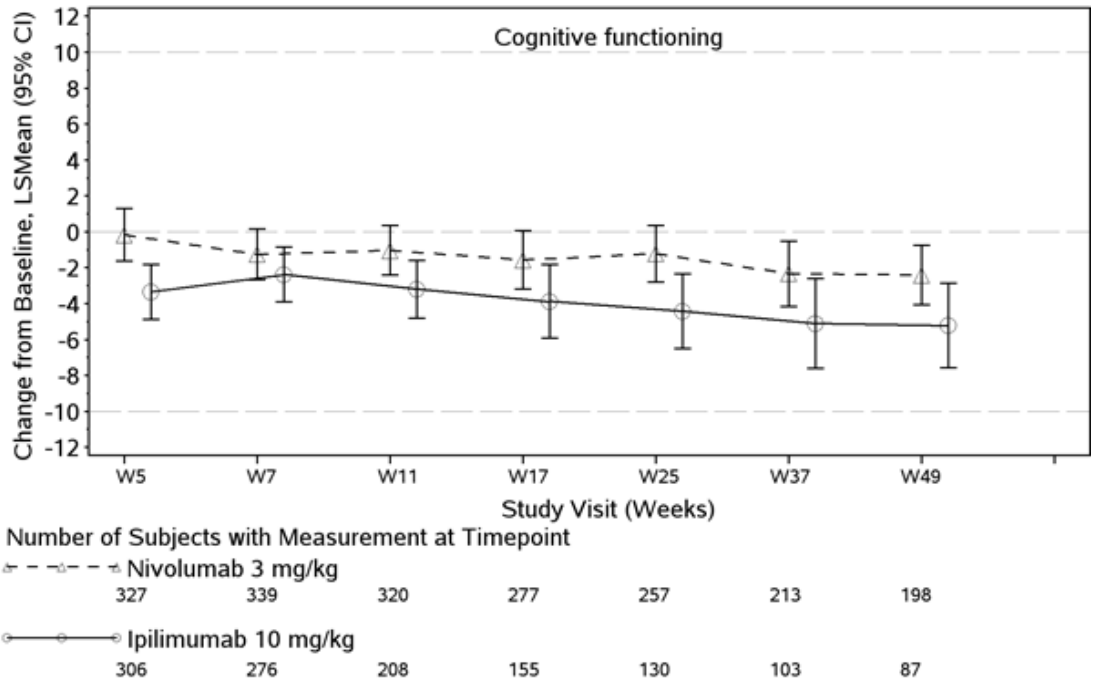


Abbildung 4-60: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

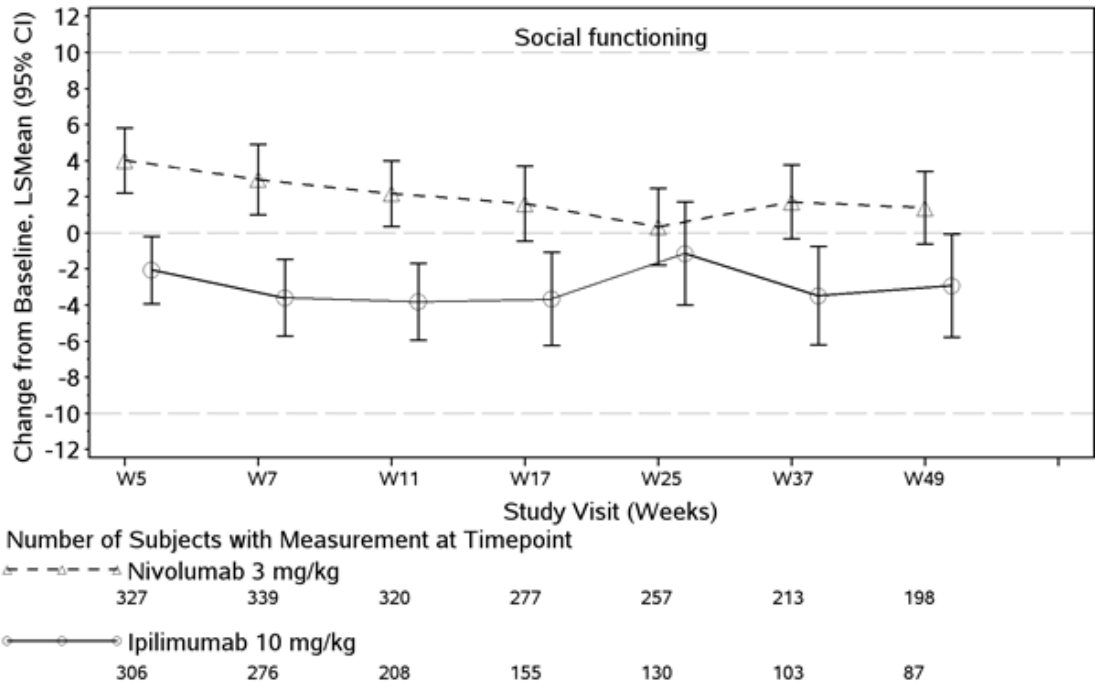


Abbildung 4-61: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

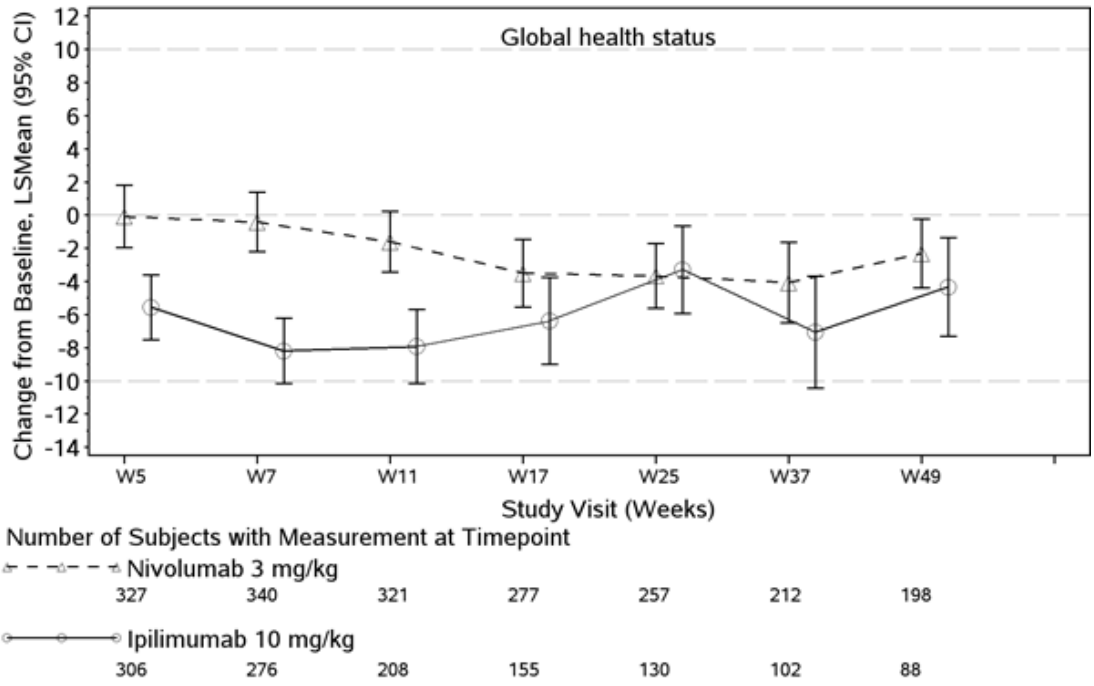


Abbildung 4-62: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Gesundheitlicher Zustand insgesamt des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Tabelle 4-95: Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

	Ipilimumab			Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]			Ipilimumab vs., Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
Körperliche Funktion	442	196 (44,3)	22,14 [14,69; N.A.]	440	142 (32,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,550 [1,248; 1,924]	< 0,0001
Rollenfunktion	440	261 (59,3)	7,43 [5,32; 10,78]	440	193 (43,9)	25,92 [18,89; N.A.]	1,593 [1,321; 1,920]	< 0,0001
Emotionale Funktion	438	216 (49,3)	19,38 [16,36; 21,91]	439	194 (44,2)	24,64 [16,85; N.A.]	1,148 [0,946; 1,394]	0,1847
Kognitive Funktion	438	245 (55,9)	11,07 [8,08; 16,13]	439	200 (45,6)	22,11 [14,19; N.A.]	1,336 [1,108; 1,611]	0,0023
Soziale Funktion	437	240 (54,9)	11,04 [8,08; 16,33]	439	162 (36,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,699 [1,392; 2,075]	< 0,0001
Gesundheitlicher Status insgesamt	438	284 (64,8)	4,96 [2,10; 5,59]	438	205 (46,8)	22,18 [17,08; N.A.]	1,743 [1,455; 2,087]	< 0,0001

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; NA; = 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 und dem *Baseline-Score* als Kovariate.
(3) Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS.

Tabelle 4-96: Ergebnisse für den Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

	Ipilimumab			Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]			Ipilimumab vs. Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]	
EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
Körperliche Funktion	352	153 (43,5)	21,98 [14,32; N.A.]	351	112 (31,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,517 [1,188; 1,937]	0,0008
Rollenfunktion	350	206 (58,9)	7,89 [5,32; 11,07]	351	160 (45,6)	22,11 [13,83; N.A.]	1,519 [1,235; 1,869]	0,0002
Emotionale Funktion	349	174 (49,9)	17,51 [13,01; 21,78]	350	156 (44,6)	22,08 [16,39; N.A.]	1,162 [0,936; 1,442]	0,1936
Kognitive Funktion	349	197 (56,4)	10,74 [6,21; 15,87]	350	157 (44,9)	19,58 [11,53; N.A.]	1,366 [1,108; 1,685]	0,0035
Soziale Funktion	348	189 (54,3)	8,94 [6,18; 13,83]	350	132 (37,7)	N,A, [N.A.; N.A.]	1,644 [1,316; 2,055]	< 0,0001
Gesundheitlicher Status insgesamt	349	221 (63,3)	5,29 [2,17; 7,82]	349	166 (47,6)	19,35 [16,33; N.A.]	1,661 [1,357; 2,033]	< 0,0001

EORTC QLQ-C30 = *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module*; HR = Hazard Ratio; 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.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 in der Studie **CA184-029** zeigte sich für die Gesamtpopulation (s. Tabelle 4-95) und für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (s.Tabelle 4-96) für fünf der sechs Skalen ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab gegenüber Placebo.

- Gesamtpopulation: Körperliche Funktion: HR = 1,550 (95 %-KI: [1,248; 1,924]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Körperliche Funktion: HR = 1,517 (95 %-KI: [1,188; 1,937]) p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Rollenfunktion: HR = 1,593 (95 %-KI: [1,321; 1,920]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Rollenfunktion: HR = 1,519 (95 %-KI: [1,235; 1,869]), p = 0,0002
- Gesamtpopulation: Kognitive Funktion: HR = 1,336 (95 %-KI: [1,108; 1,611]), p = 0,0023
- Teilpopulation: Kognitive Funktion: HR = 1,366 (95 %-KI: [1,108; 1,685]), p = 0,0035
- Gesamtpopulation: Soziale Funktion: HR= 1,699 (95 %-KI: [1,392; 2,075]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Soziale Funktion: HR = 1,644 (95 %-KI: [1,316; 2,055]), p < 0,0001
- Gesamtpopulation: Gesundheitlicher Status insgesamt: HR = 1,743 (95 %-KI: [1,455; 2,087]), p < 0,0001
- Teilpopulation: Gesundheitlicher Status insgesamt: HR = 1,661 (95 %-KI: [1,357; 2,033]), p < 0,0001

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

Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID: 10 Punkte) gemäß EORTC QLQ-C30 der Studie **CA184-029** für die Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC sind im Anhang 4-J dargestellt. Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Studienverlauf (MMRM-Analyse) gemäß EORTC QLQ-C30 sind für Gesamtpopulation und die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC der Studie **CA184-029** im Anhang 4-K dargestellt. Eine grafische Darstellung findet sich in den nachfolgenden Abbildungen (Abbildung 4-63 bis Abbildung 4-74).

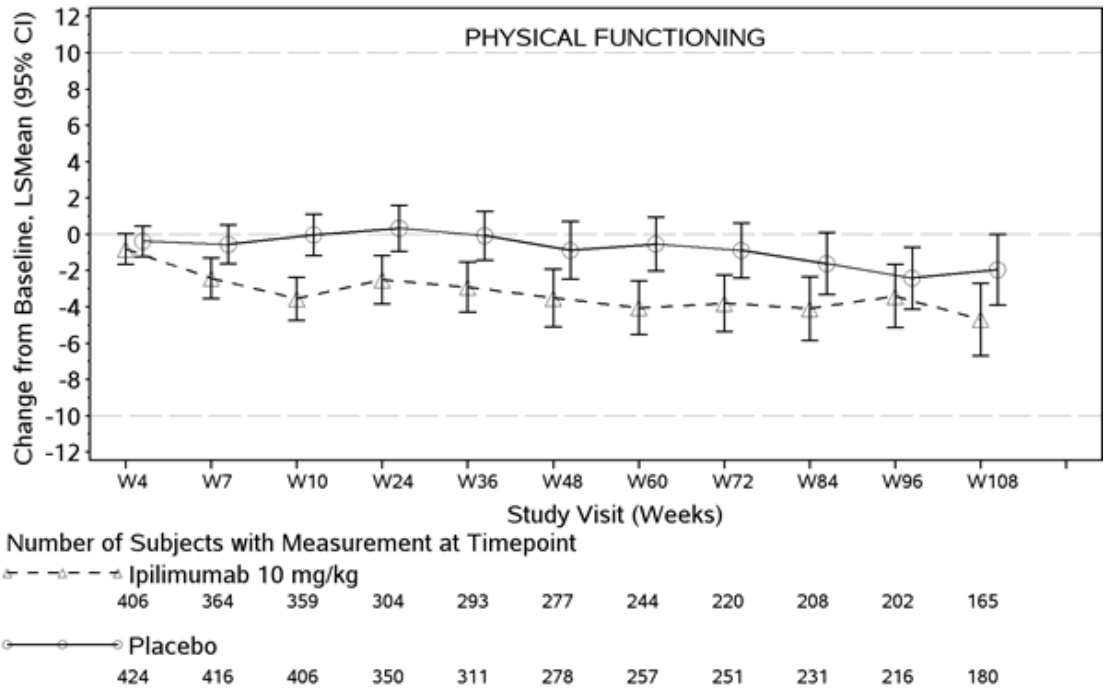


Abbildung 4-63: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

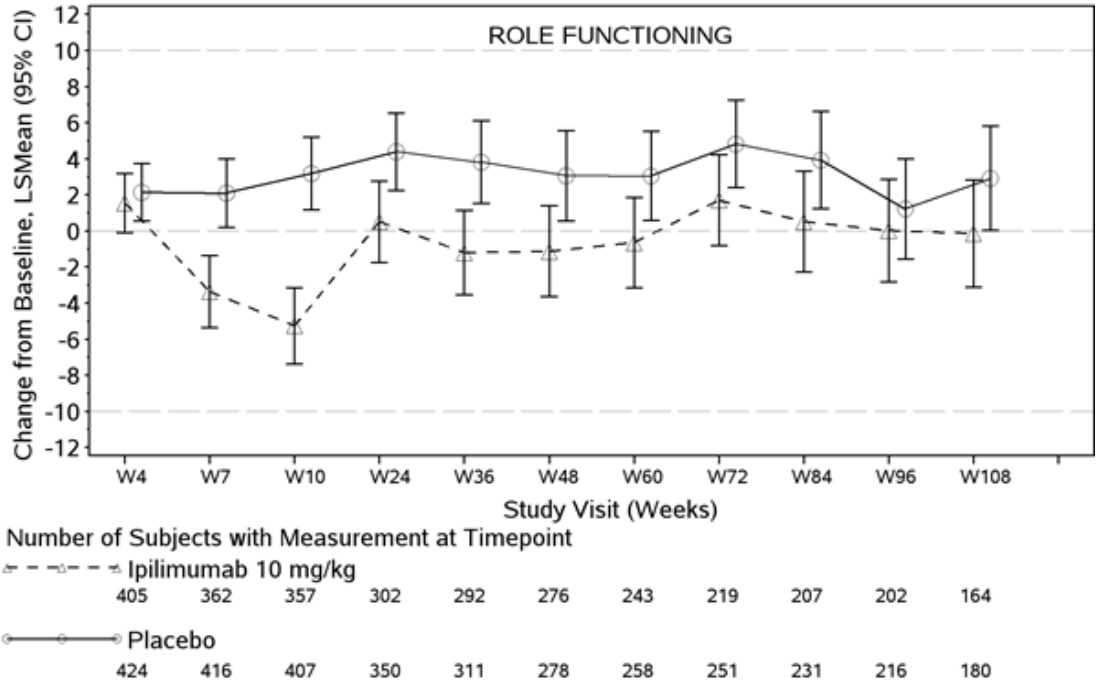


Abbildung 4-64: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

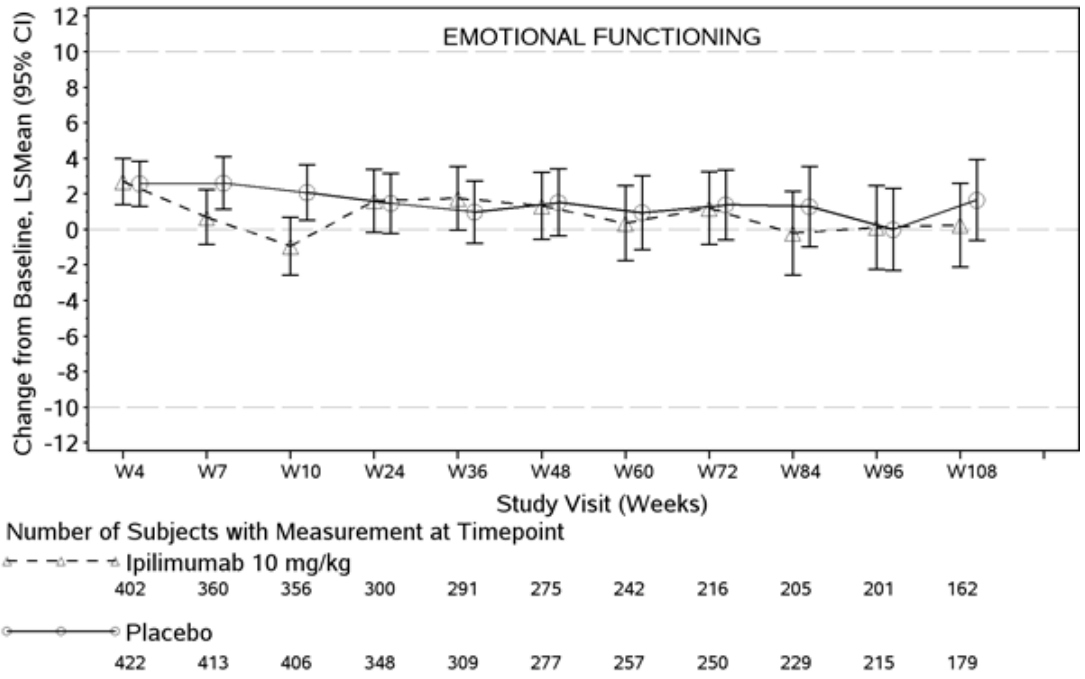


Abbildung 4-65: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

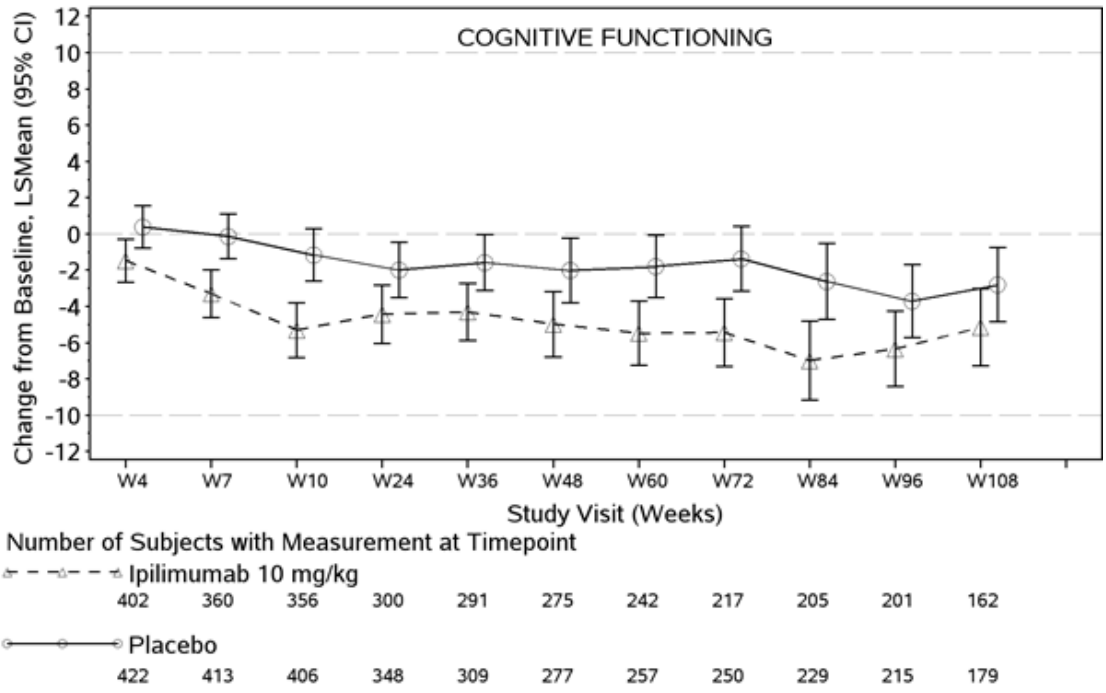


Abbildung 4-66: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

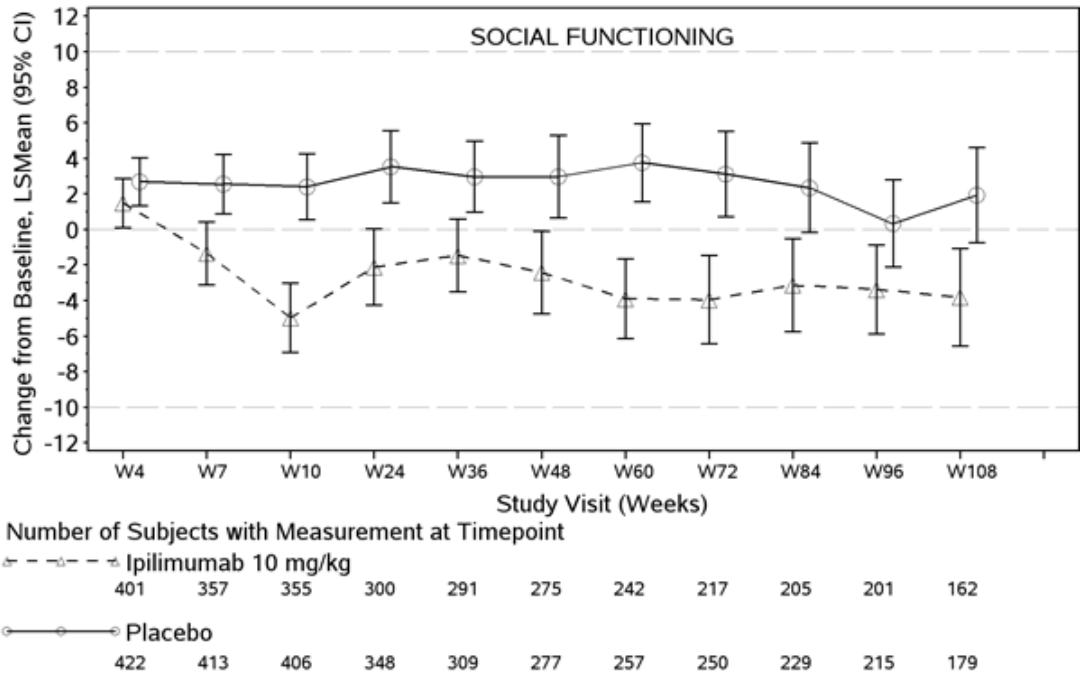


Abbildung 4-67: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

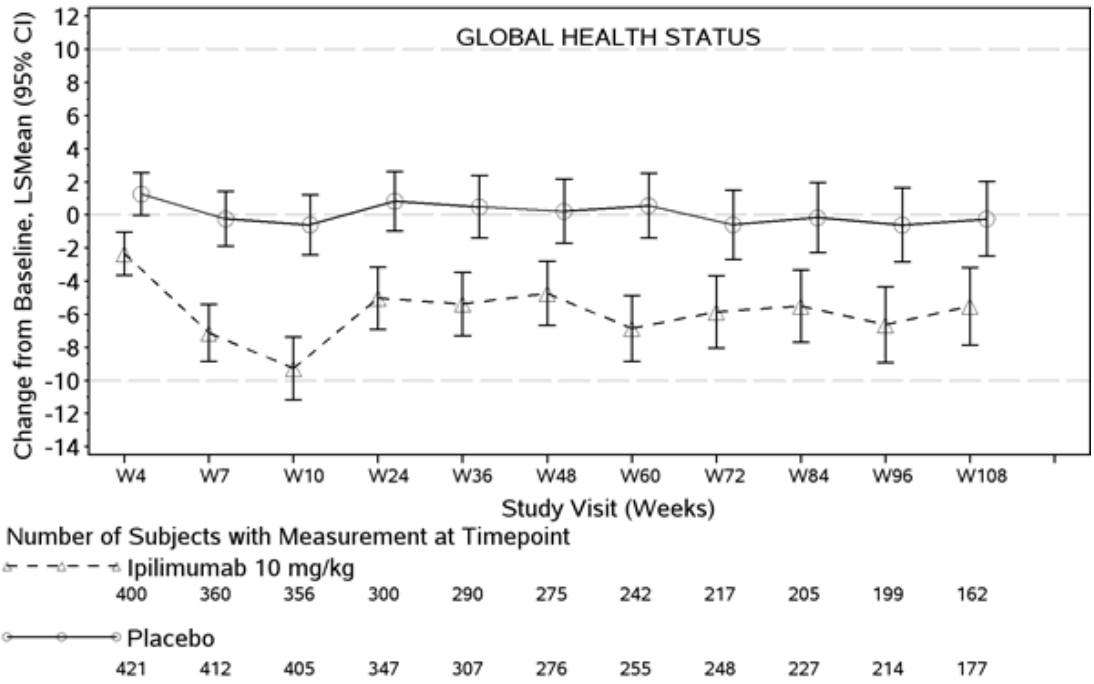


Abbildung 4-68: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

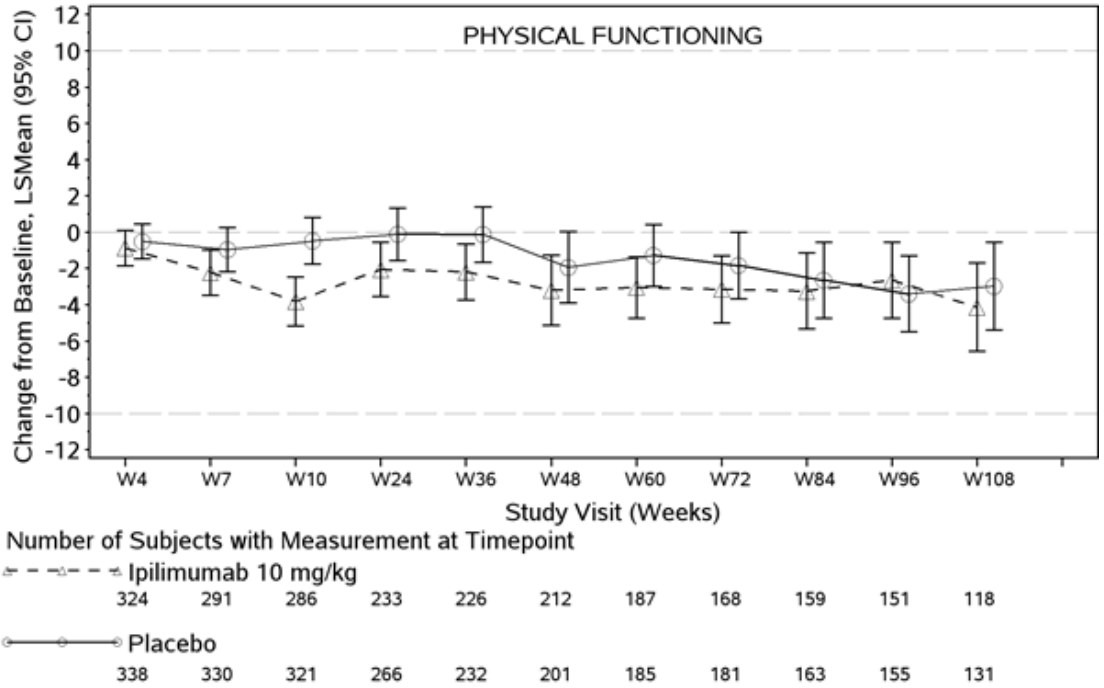


Abbildung 4-69: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

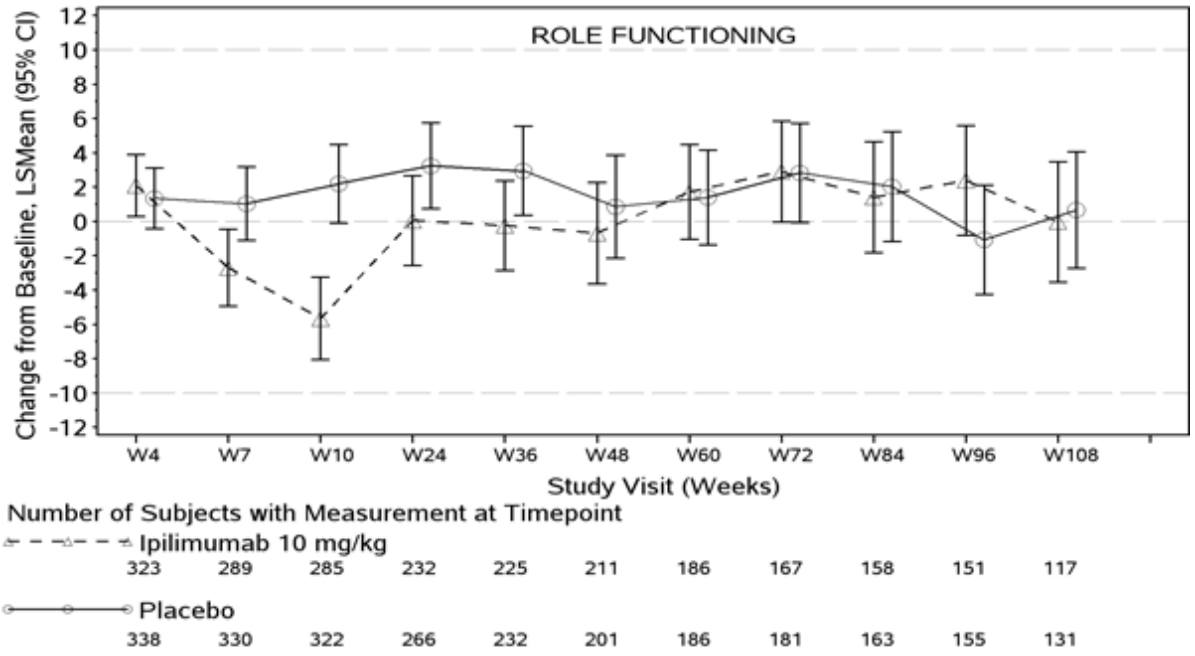


Abbildung 4-70: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

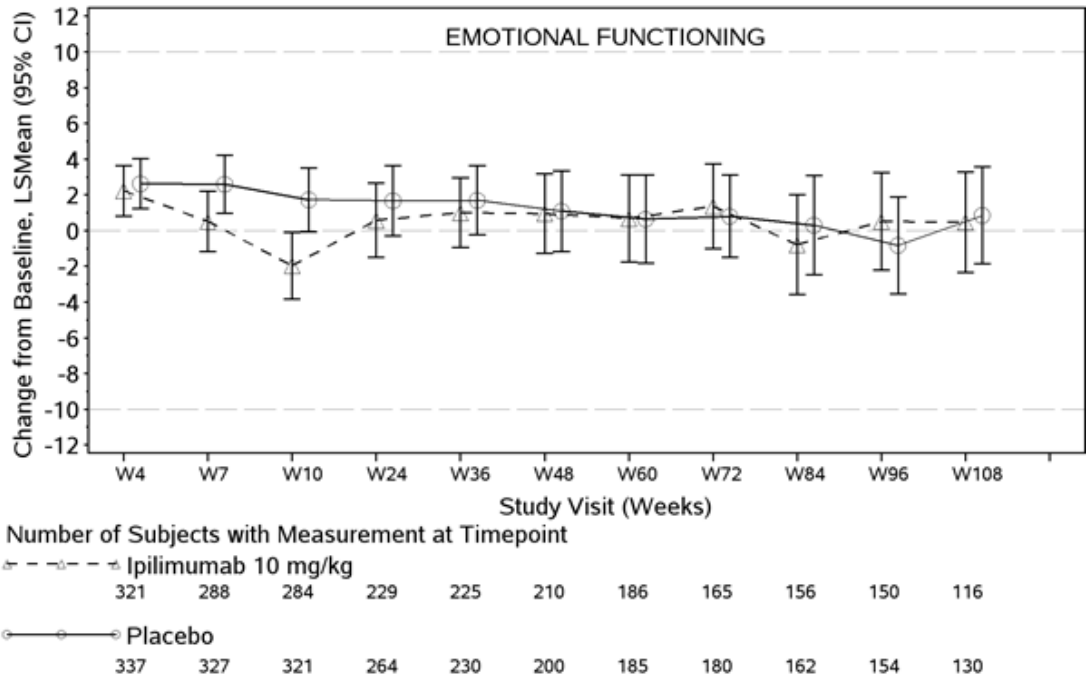


Abbildung 4-71: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

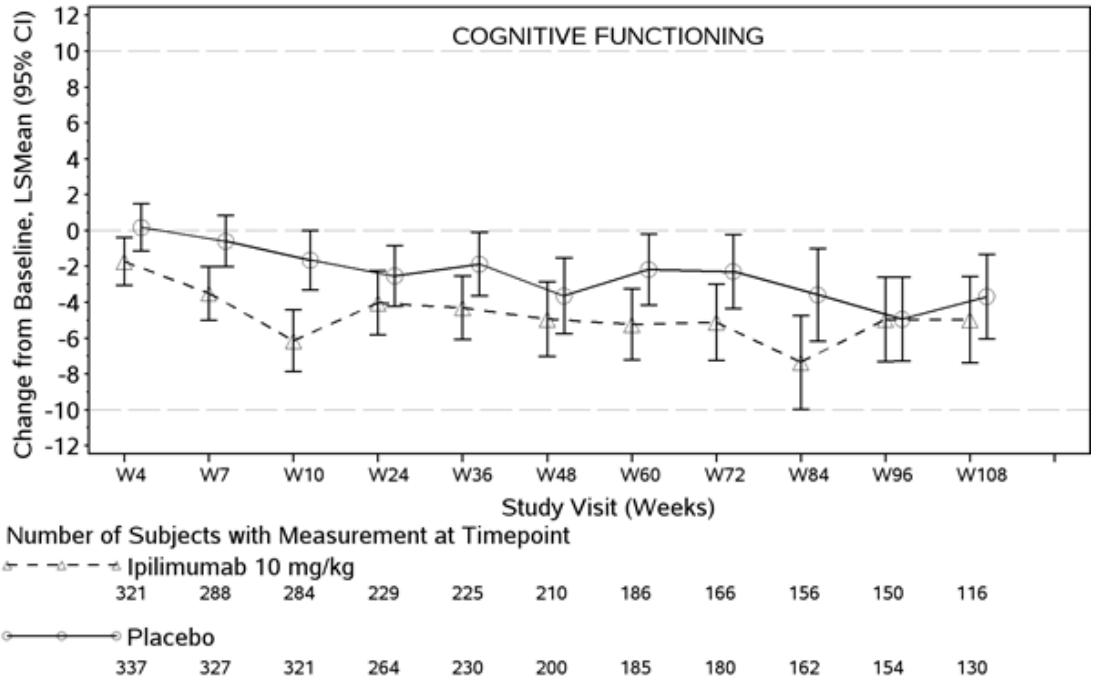


Abbildung 4-72: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

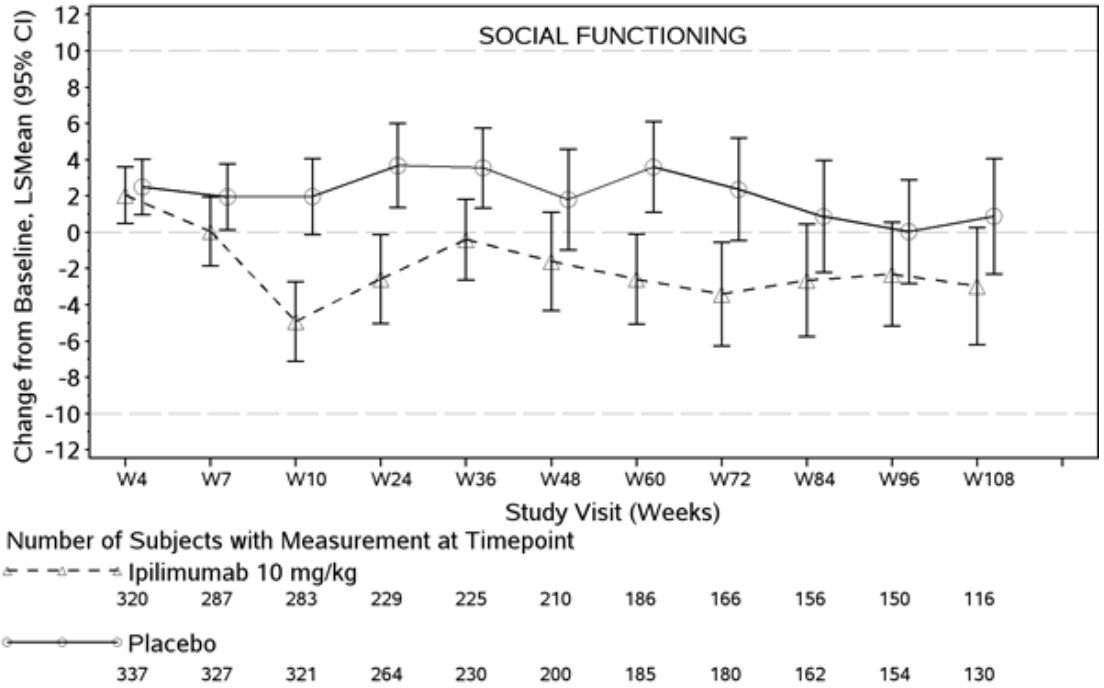


Abbildung 4-73: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

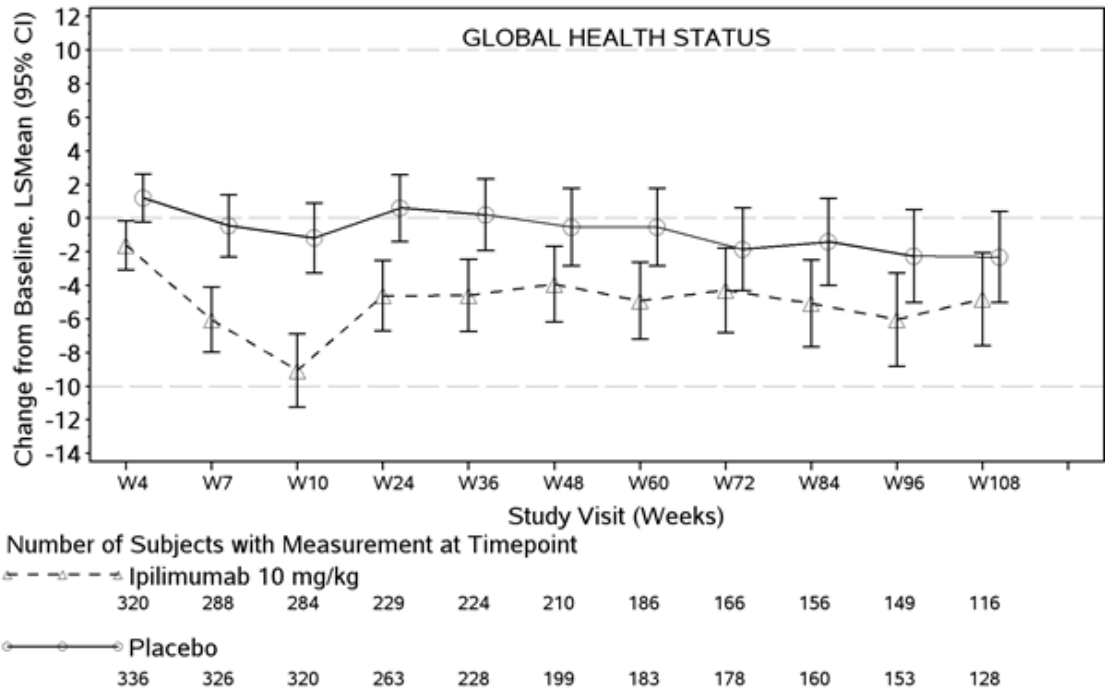


Abbildung 4-74: Zeitlicher Verlauf für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (MMRM) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

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

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

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

Im vorliegenden Dossier wird auf die Berechnung eines indirekten Vergleichs für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wird verzichtet.

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

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

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche für den Endpunkt Verträglichkeit in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen werden

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 4-98: Operationalisierung von Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
CA209-238	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, 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. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs dargestellt: • Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation). • Schwerwiegendes UE (SUE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können)

Studie	Operationalisierung
	- eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Potenzielle vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (SUE oder nicht) gab. SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an B-MS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen. • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Verträglichkeit: • Inzidenzen von selektierten unerwünschten Ereignissen Der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 22.1. 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. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle *Preferred Terms* (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung), die Progress oder Metastase oder malignes Melanom enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen *Preferred Terms*, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.

Studie	Operationalisierung
	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: 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) Auswertungen zur Kategorie Therapieabbruch wegen UE werden auf Ebene der SOC und PT rein deskriptiv dargestellt. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt und ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzen. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt.
CA184-029	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. Es werden die Ergebnisse zu folgenden UEs dargestellt: • Jegliches UE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation. • UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation). • Schwerwiegendes UE (SUE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis - zum Tod führte - lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das

Studie	Operationalisierung
	hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) - eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) - in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte - eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war - ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Vermutete Übertragung eines Infektionserregers (pathogen oder nicht pathogen) via Studienmedikation war ebenfalls ein SUE. Nach Vorgabe des Sponsors (BMS) war auch das Eintreten einer Schwangerschaft, Überdosierung, Krebserkrankung oder arzneimittelinduzierter Leberschaden als SUE anzusehen. Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, eingeschlossen solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde. Ein SUE-Bericht war auch in dem Fall zu erstellen, in dem es Zweifel am Schweregrad (SUE oder nicht) gab. SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen. • UE, das zum Abbruch der Behandlung führte (Therapieabbruch wegen UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation) Zusätzliche Analysen zur umfassenden Darstellung der Verträglichkeit: • Inzidenzen von selektierten unerwünschten Ereignissen Der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 22.1. 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. Die Analyse bezieht alle Patienten ein, die mindestens 1 Dosis entsprechend der randomisiert zugeordneten Behandlung erhielten. Die Analyse wurde um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle *Preferred Terms* (PT; bevorzugte Begriffe: freie deutsche Übersetzung), die Progress oder Metastase oder malignes Melanom enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Melanom zuzuordnen sind. Diejenigen *Preferred Terms*, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.

Studie	Operationalisierung
	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: 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) Auswertungen zur Kategorie Therapieabbruch wegen UE werden auf Ebene der SOC und PT rein deskriptiv dargestellt. <u>Darstellung im Dossier</u> Die Gesamtpopulation wird als Hauptanalyse dargestellt und ist maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzen. Die Patientenpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC wird als zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt.

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 letzteren 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. Die Darstellung von selektierten UE erfolgt entsprechend der Operationalisierung der Studie CA209-238 für beide Studien. Der Schweregrad der UE wurde nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) des *National Cancer Institute* (NCI) klassifiziert. Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 22.1.

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

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

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt 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
CA209-238						
UE Grad ≥ 3	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Therapie-abbruch wegen UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
CA184-029						
UE Grad ≥ 3	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Therapie-abbruch wegen UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
UE = unerwünscht€ Ereignis(se)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

UE Grad ≥ 3, 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 / 453 (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, verringert.

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Gesamtpopulation und Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Median 11,50 Monate vs. 2,73 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.

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, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch 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 %), 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. 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, verringert.

Die Behandlungsdauer ist im Ipilimumab-Arm deutlich kürzer als im Kontroll-Arm. Gesamtpopulation und Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC: Median 2,10 Monate vs. 13,82 Monate und 2,10 Monate vs. 8,61 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.

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, schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE aufgrund potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-100: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA209-238 (*Safety-Population*) für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung- RCT für indirekte Vergleiche

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Gesamtpopulation								
Jegliches UE	452	443 (98,0)	0,49 [0,43; 0,53]	453	447 (98,7)	0,33 [0,26; 0,39]	0,745 [0,651; 0,853]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	452	94 (20,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	212 (46,8)	14,52 [6,93; N.A.]	0,314 [0,246; 0,401]	< 0,0001
UE Grad ≥ 3	452	134 (29,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	274 (60,5)	3,61 [2,79; 5,32]	0,310 [0,251; 0,382]	< 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; 0,225]	< 0,0001
Sensitivitätsanalyse								
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC								
Jegliches UE	367	360 (98,1)	0,49 [0,43; 0,56]	367	362 (98,6)	0,33 [0,26; 0,39]	0,729 [0,620; 0,846]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	367	75 (20,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	172 (46,9)	N.A. [6,44; N.A.]	0,306 [0,233; 0,402]	< 0,0001
UE Grad ≥ 3	367	111 (30,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	228 (62,1)	3,25 [2,76; 4,80]	0,303 [0,241; 0,380]	< 0,0001
Therapieabbruch wegen UE	367	43 (11,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	173 (47,1)	N.A. [7,85; N.A.]	0,176 [0,126; 0,247]	< 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) Gesamtpopulation: Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS, Teilpopulation: Cox-Modell unstratifiziert.
(3) Gesamtpopulation: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS, Teilpopulation: Log-rank Test unstratifiziert.

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 vier UE-Kategorien für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) statisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab (siehe Tabelle 4-100):

Gesamtpopulation:

- Jegliches UE: HR = 0,745 (95%-KI: [0,651; 0,853]), p < 0,0001
- Schwerwiegende UE: HR = 0,314 (95%-KI: [0,246; 0,401]), p < 0,0001
- UE Grad ≥ 3: HR = 0,310 (95%-KI: [0,251; 0,382]), p < 0,0001
- Therapieabbruch wegen UE: HR = 0,165 (95%-KI: [0,121; 0,225]), p < 0,0001

Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse):

- Jegliches UE: HR = 0,729 (95%-KI: [0,620; 0,846]), p < 0,0001
- Schwerwiegende UE: HR = 0,306 (95%-KI: [0,233; 0,402]), p < 0,0001
- UE Grad ≥ 3:HR = 0,303 (95%-KI: [0,241; 0,380]), p < 0,0001
- Therapieabbruch wegen UE: HR = 0,176 (95%-KI: [0,126; 0,247]), p < 0,0001

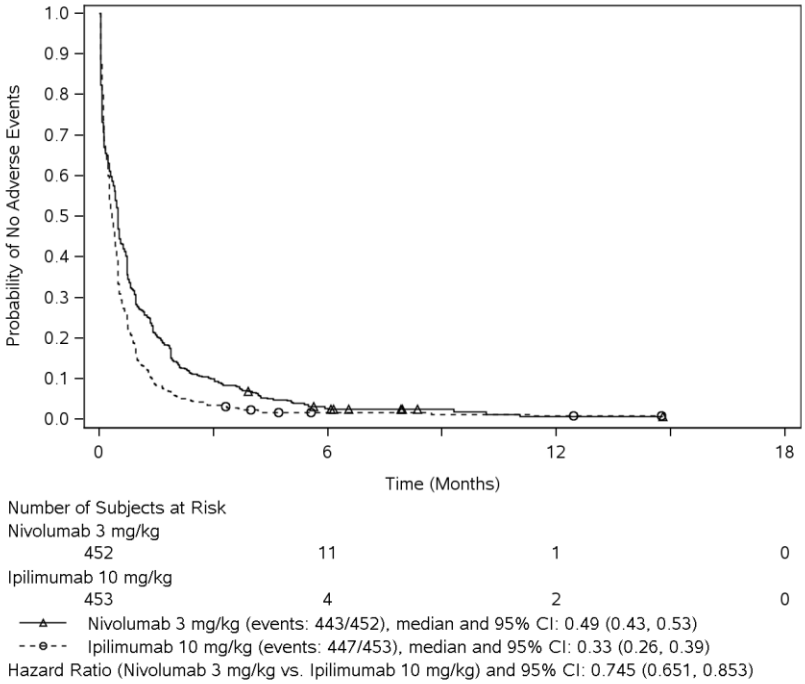


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

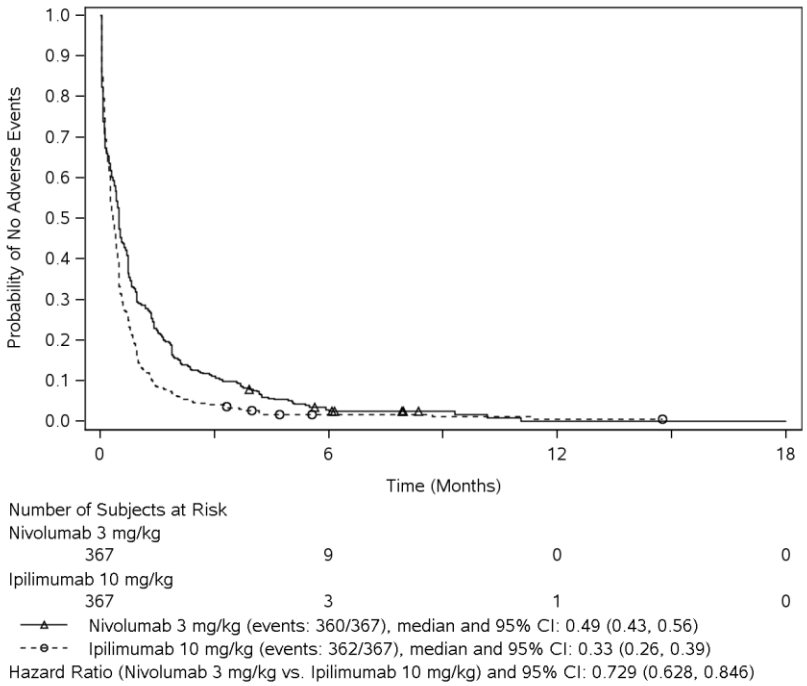


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

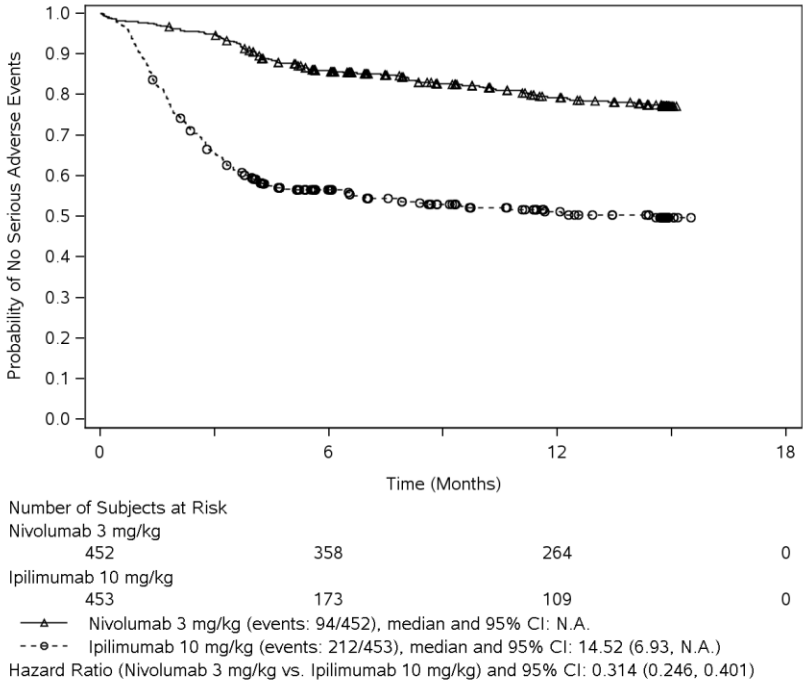


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

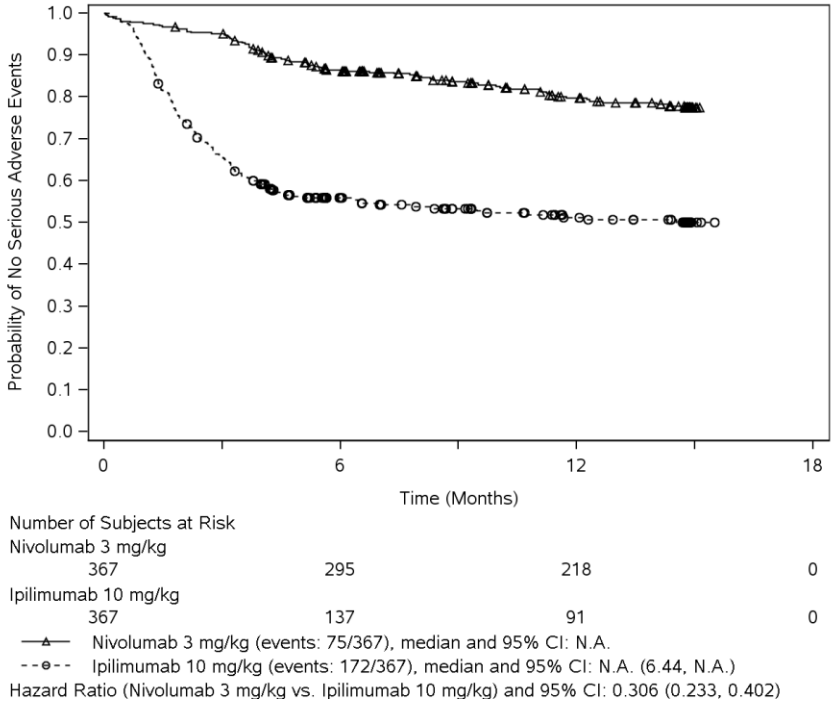


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

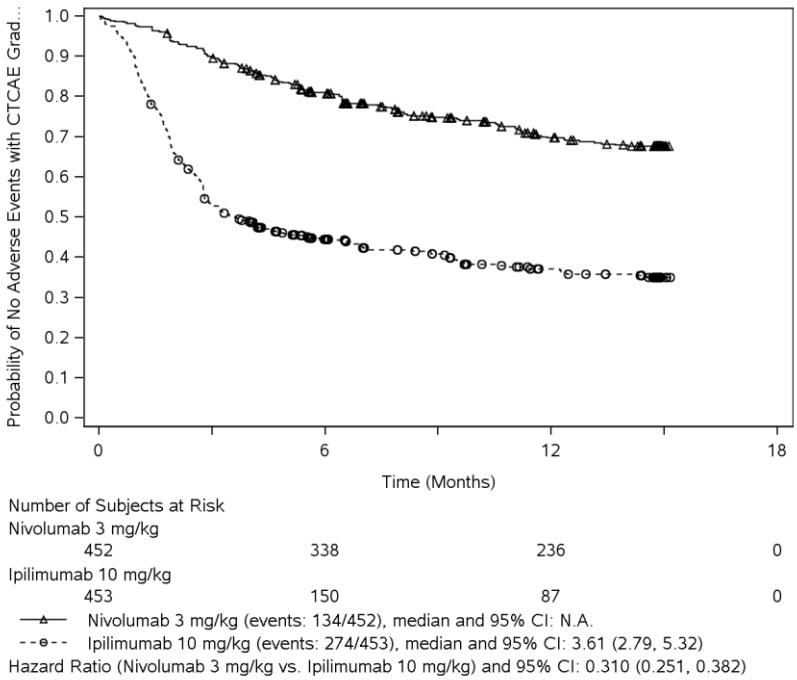


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

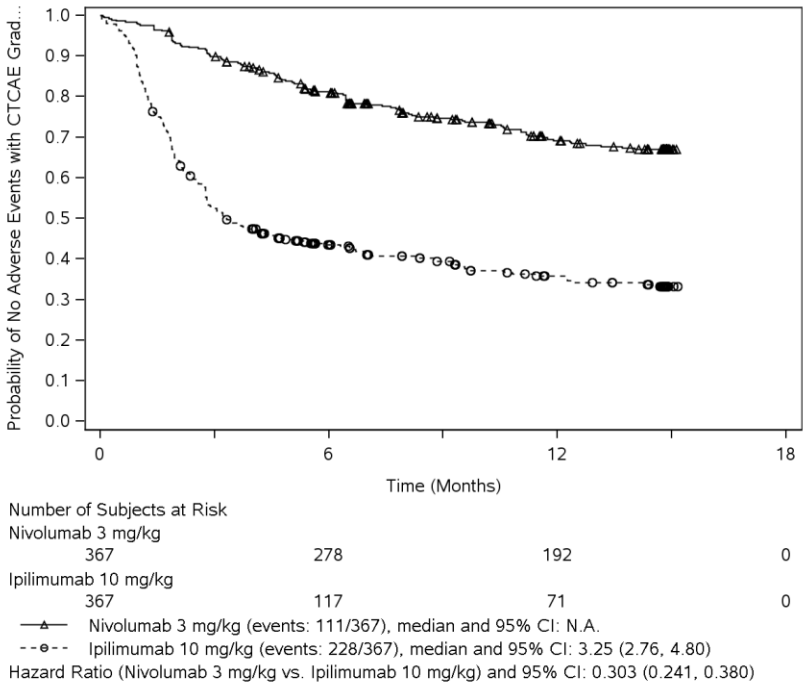


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

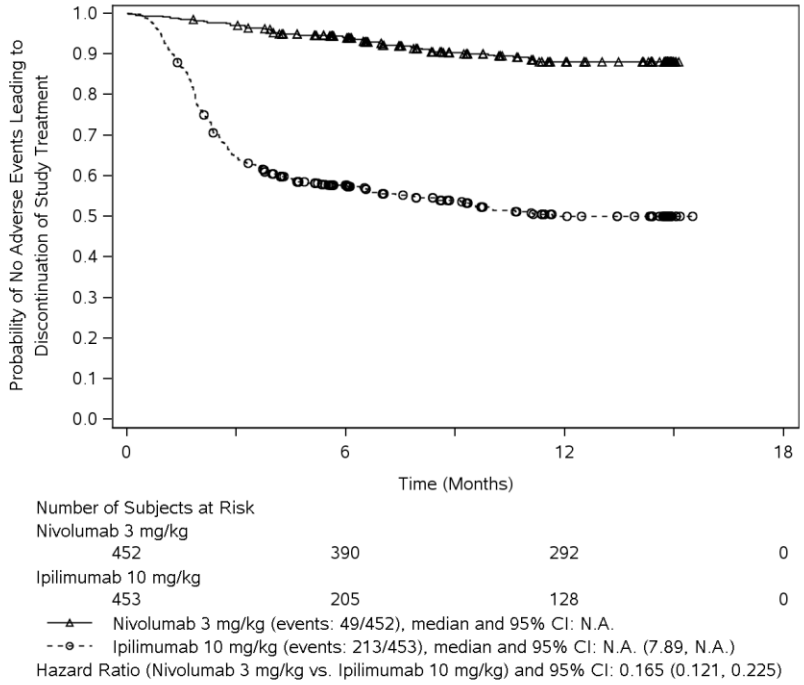


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

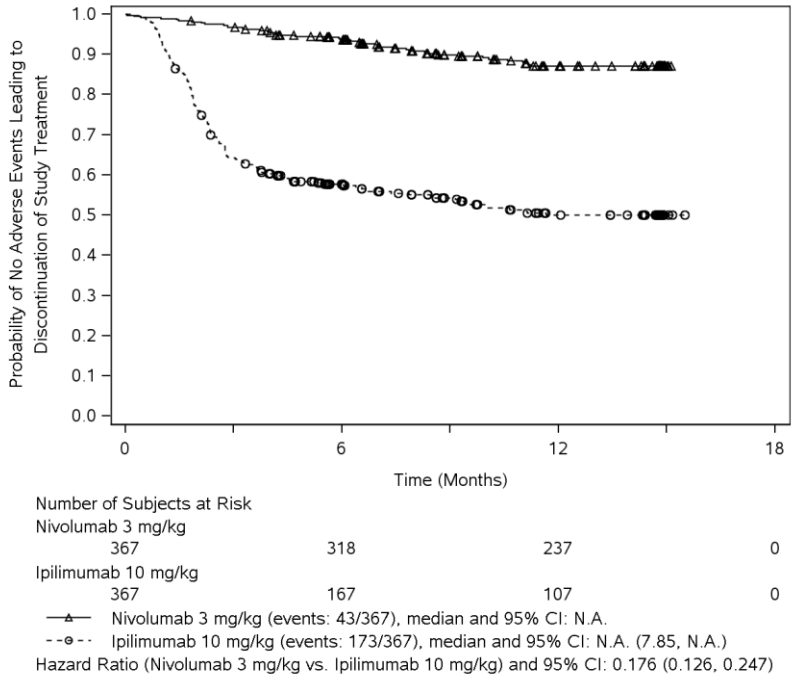


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Inzidenzen von UE auf Ebene der SOC und PT sowie von selektierten UE der Studie **CA209-238** sind für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC im Anhang 4-L dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE auf Ebene der SOC und PT sowie von selektierten UE der Studie **CA209-238** sind für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC im Anhang 4-M dargestellt.

Tabelle 4-101: Ergebnisse für Endpunkte unerwünschte Ereignisse aus CA184-029 (*Safety-Population*) für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) – 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)	
UE bis 100 Tage nach Behandlungsende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Gesamtpopulation								
Jegliches UE	471	464 (98,5)	0,26 [0,20; 0,30]	474	429 (90,5)	0,77 [0,72; 0,92]	2,037 [1,773; 2,339]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	471	257 (54,6)	9,82 [4,83; 18,79]	474	102 (21,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,768 [2,989; 4,749]	< 0,0001
UE Grad ≥ 3	471	264 (56,1)	9,79 [5,42; 13,80]	474	125 (26,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,227 [2,602; 4,003]	< 0,0001
Therapieabbruch wegen UE	471	245 (52,0)	14,16 [8,31; 22,24]	474	29 (6,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	12,766 [8,669; 18,799]	< 0,0001
Sensitivitätsanalyse								
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC								
Jegliches UE	373	366 (98,1)	0,26 [0,26; 0,36]	377	334 (88,6)	0,82 [0,72; 1,05]	2,019 [1,729; 2,357]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	373	200 (53,6)	9,69 [4,21; 21,22]	377	80 (21,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,581 [2,760; 4,646]	< 0,0001
UE Grad ≥ 3	373	204 (54,7)	8,08 [3,29; 14,52]	377	96 (25,5)	N.A. [38,60; N.A.]	3,057 [2,395; 3,900]	< 0,0001
Therapieabbruch wegen UE	373	184 (49,3)	17,97 [8,31; 28,78]	377	22 (5,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	11,758 [7,550; 18,312]	< 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;

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Gesamtpopulation: Cox-Modell stratifiziert nach AJCC Stadium lt. IVRS, Teilpopulation: Cox-Modell unstratifiziert.
(3) Gesamtpopulation: Log-rank Test stratifiziert nach AJCC Stadium lt. IVRS, Teilpopulation: Log-rank Test unstratifiziert.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigten sich in der Studie **CA184-029** gegenüber Placebo für alle vier UE-Kategorien für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) statisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab (siehe Tabelle 4-101):

Gesamtpopulation:

- Jegliches UE: HR = 2,037 (95%-KI: [1,773; 2,339]), p < 0,0001
- Schwerwiegende UE: HR = 3,768 (95%-KI: [2,989; 4,749]), p < 0,0001
- UE Grad ≥ 3: HR = 3,227 (95%-KI: [2,602; 4,003]), p < 0,0001
- Therapieabbruch wegen UE: HR = 12,766 (95%-KI: [8,669; 18,799]), p < 0,0001

Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse):

- Jegliches UE: HR = 2,019 (95%-KI: [1,729; 2,357]), p < 0,0001
- Schwerwiegende UE: HR = 3,581 (95%-KI: [2,760; 4,646]), p < 0,0001
- UE Grad ≥ 3: HR = 3,057 (95%-KI: [2,395; 3,900]), p < 0,0001
- Therapieabbruch wegen UE: HR = 11,758 (95%-KI: [7,550; 18,312]), p < 0,0001

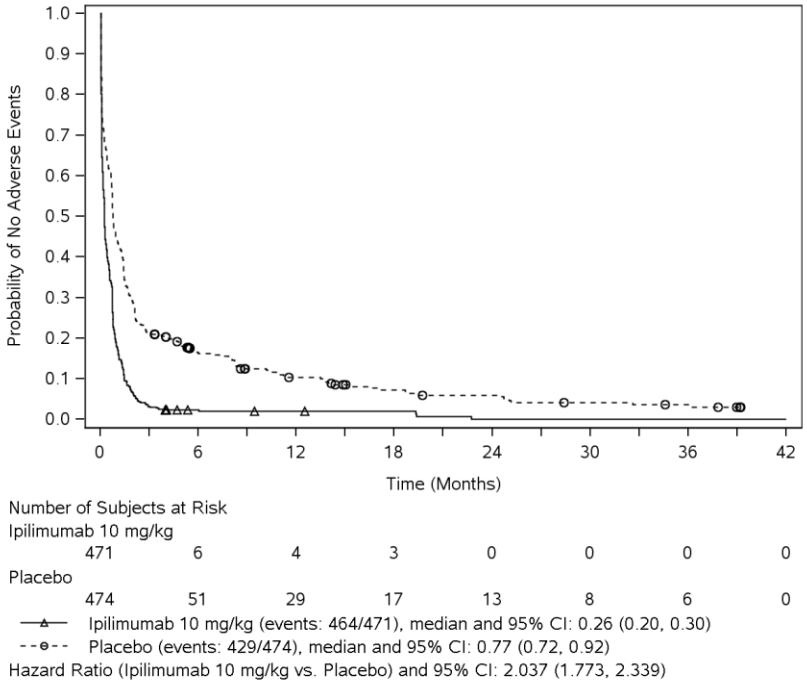


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

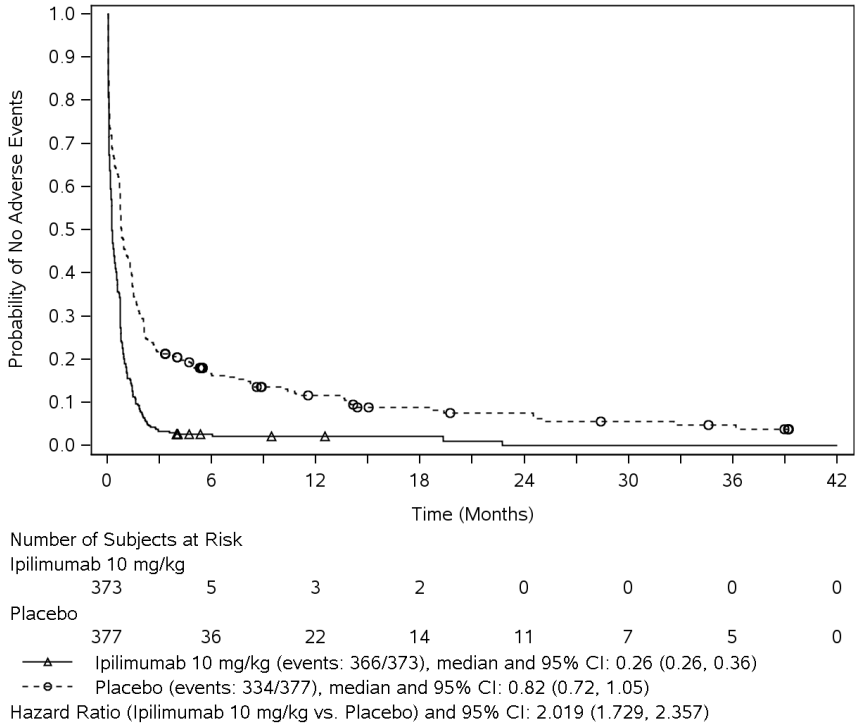


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

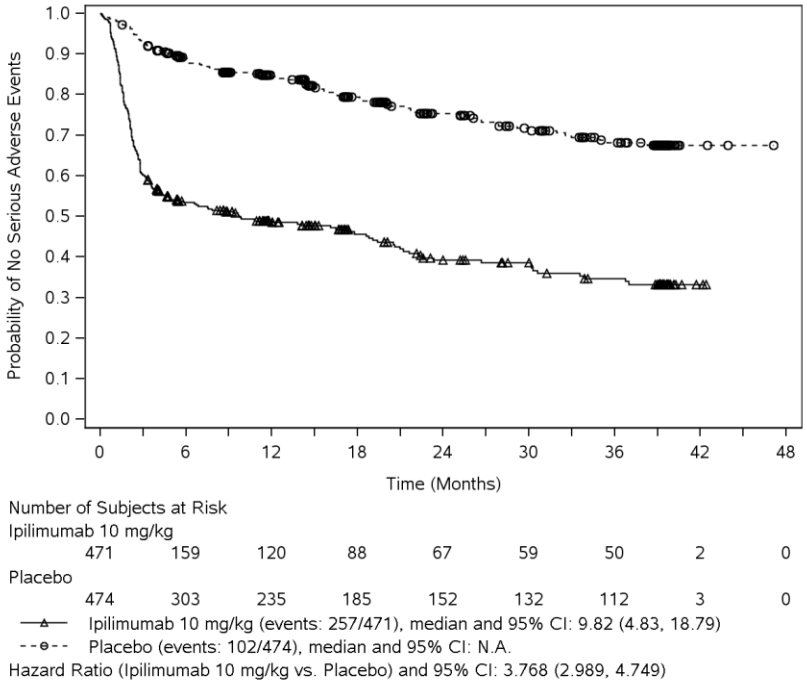


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

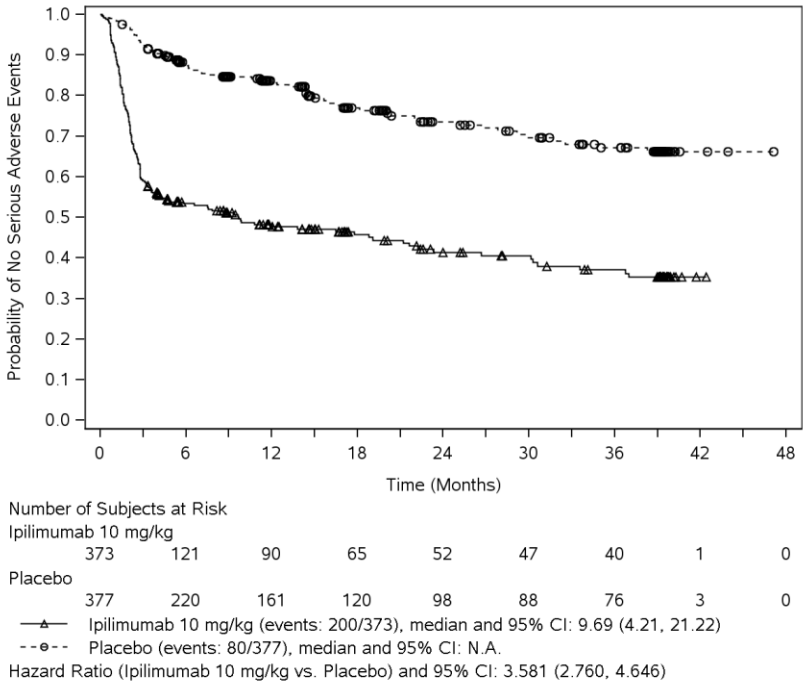


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UE (SUE) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

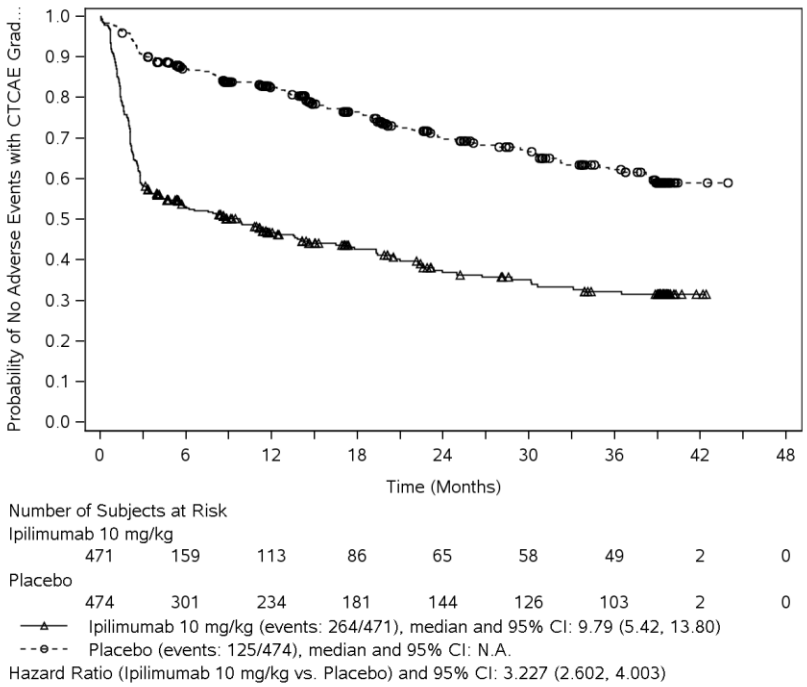


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

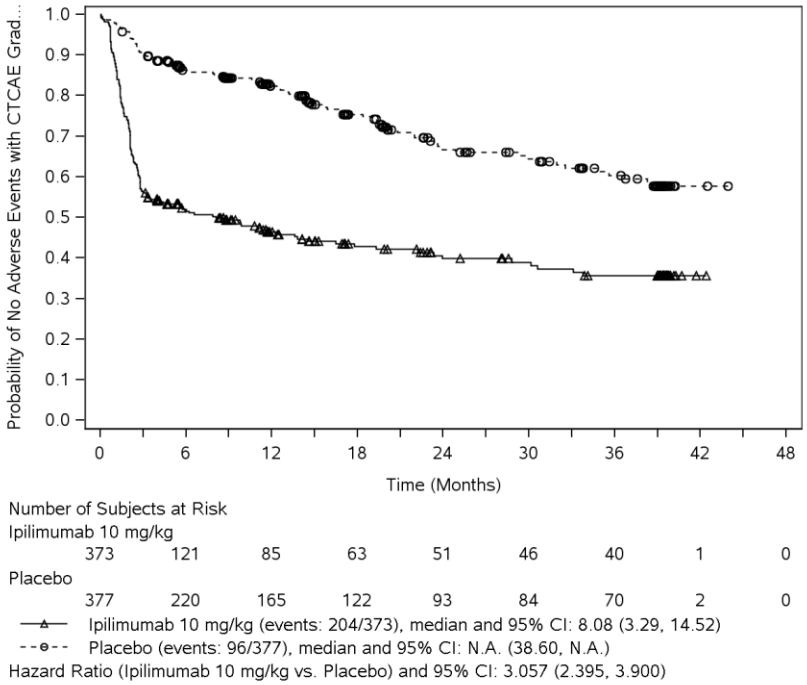


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

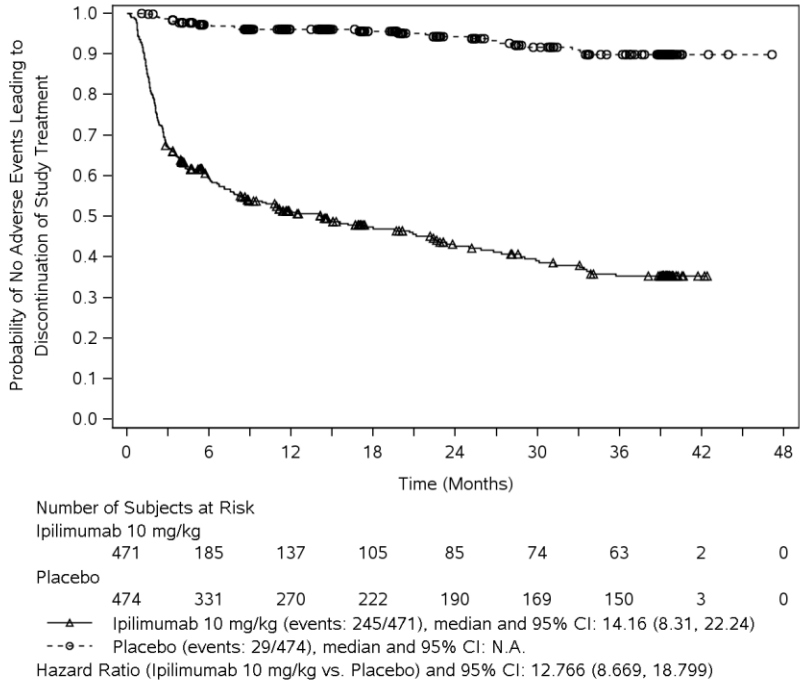


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

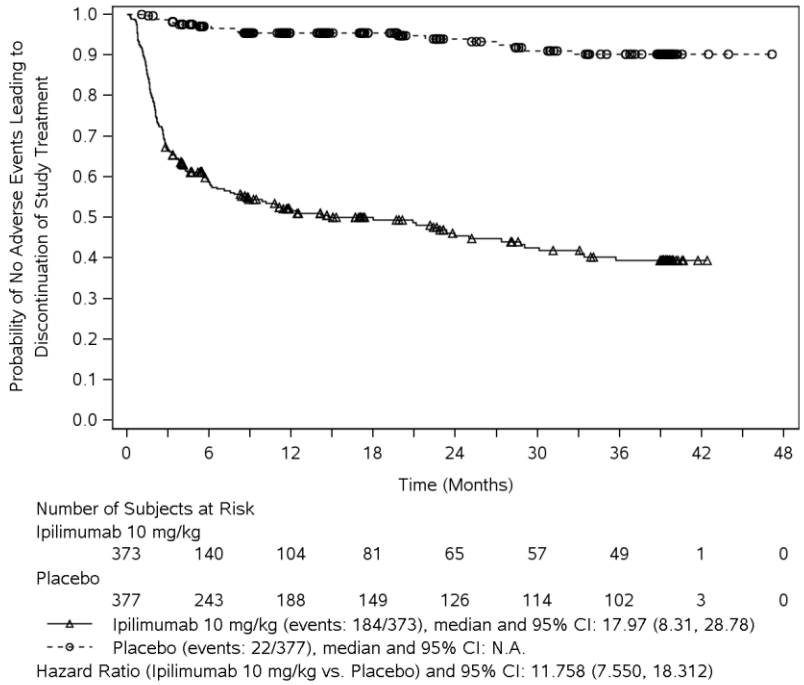


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Inzidenzen von UE auf Ebene der SOC und PT sowie von selektierten UE der Studie **CA184-029** sind für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC im Anhang 4-L dargestellt. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven der Zeit bis zum ersten UE auf Ebene der SOC und PT sowie von selektierten UE der Studie **CA184-029** sind für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC im Anhang 4-M dargestellt.

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

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

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

Tabelle 4-102: Ergebnisse für 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
Jegliches UE – Hauptanalyse (Gesamtpopulation)									
452	443 (98,0)	453	447 (98,7)	471	464 (98,5)	474	429 (90,5)	1,51 [1,24; 1,83]	< 0,0001
Jegliches UE – Sensitivitätsanalyse (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)									
367	360 (98,1)	367	362 (98,6)	373	366 (98,1)	377	334 (88,6)	1,47 [1,19; 1,82]	0,0004
Schwerwiegende UE – Hauptanalyse (Gesamtpopulation)									
452	94 (20,8)	453	212 (46,8)	471	257 (54,6)	474	102 (21,5)	1,17 [0,83; 1,64]	0,3656
Schwerwiegende UE – Sensitivitätsanalyse (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)									
367	75 (20,4)	367	172 (46,9)	373	200 (53,6)	377	80 (21,2)	1,10 [0,75; 1,60]	0,6328
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Hauptanalyse (Gesamtpopulation)									
452	134 (29,6)	453	274 (60,5)	471	264 (56,1)	474	125 (26,4)	0,98 [0,73; 1,32]	0,8869
Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – Sensitivitätsanalyse (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)									
367	111 (30,2)	367	228 (62,1)	373	204 (54,7)	377	96 (25,5)	0,93 [0,66; 1,29]	0,6462
Therapieabbruch wegen UE – Hauptanalyse (Gesamtpopulation)									
452	49 (10,8)	453	213 (47,0)	471	245 (52,0)	474	29 (6,1)	2,04 [1,24; 3,36]	0,0048
Therapieabbruch wegen UE –Sensitivitätsanalyse (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)									
367	43 (11,7)	367	173 (47,1)	474	29 (6,1)	377	22 (5,8)	2,07 [1,19; 3,62]	0,0101

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
ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status*; HR = Hazard Ratio ; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten									

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs nach Bucher et al. zeigten, dass sich für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden UE und für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE CTCAE Grad ≥ 3 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und Placebo weder für die Gesamtpopulation noch für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC ergibt:

Gesamtpopulation:

Schwerwiegende UE

- HR = 1,17 (95 %-KI: [0,83; 1,64]), p = 0,3656

UE CTCAE Grad ≥ 3

- HR = 0,98 (95 %-KI: [0,73; 1,32]), p = 0,8869

Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC:

Schwerwiegende UE

- HR = 1,10 (95 %-KI: [0,75; 1,60]), p = 0,6328

UE CTCAE Grad ≥ 3

- HR = 0,93 (95 %-KI: [0,66; 1,29]), p = 0,6462

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigten weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber Placebo für die Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen UE für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC:

Gesamtpopulation:

Therapieabbruch wegen UE

- HR = 2,04 (95 %-KI: [1,24; 3,36]), p = 0,0048

Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Therapieabbruch wegen UE

- HR = 2,07 (95 %-KI: [1,19; 3,62]), p = 0,0101

Die Ergebnisse zum ersten Auftreten von jeglichen UE werden nur ergänzend tabellarisch dargestellt und nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für UE auf Ebene der SOC und PT sowie von selektierten UE sind im Anhang 4-N dargestellt.

Da die Studien **CA209-238** und **CA184-029** die einzigen für den indirekten Vergleich verfügbaren Studien sind, welche die gesamte Patientenpopulation im Krankheitsstadium III und IV im vorliegenden Anwendungsgebiet beschreiben, waren keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen. Die in Abschnitt 4.3.1 dargestellten Ergebnisse zur Verträglichkeit aus der IMMUNED-Studie (siehe Tabelle 4-27) beziehen sich ausschließlich auf Patienten im Krankheitsstadium IV und eignen sich daher nicht für eine metaanalytische Zusammenfassung der Effektschätzer. Weitere indirekte Vergleiche (z.B. Netzwerkmeta-analysen) 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 4.3.1.3.1.1.***

Im Dossier zum Erstverfahren legte BMS Subgruppenanalysen (u.a. für die Subgruppen-merkmale Alter, Geschlecht und Krankheitscharakteristika) auf Einzelstudienebene (CA209-238 und CA184-029) für alle relevanten Endpunkte vor, in denen sich kein klares Muster für Effektmodifikationen, weder innerhalb einzelner Studien noch über die Studien hinweg, zeigte. Dementsprechend wurden für den indirekten Vergleich keine Subgruppen-analysen durchgeführt [9]. Das IQWiG folgte in seiner Nutzenbewertung diesem Vorgehen nicht. Das IQWiG schlussfolgerte, dass für eine Evaluation von Effektmodifikatoren für den Vergleich von Nivolumab und Placebo Subgruppenanalysen für den adjustieren indirekten Vergleich auf Basis beider Studien von Interesse seien [37]. Die geforderten Subgruppen-analysen für den indirekten Vergleich wurden durch BMS im Rahmen der schriftlichen Stellungnahmen zu den Endpunkten RFS und Verträglichkeit vorgelegt. Die Variabilität der resultierenden p-Werte zwischen der Methode nach Bucher und dem Cox-Modell zeigte, dass die Interaktionstests zu den Subgruppenanalysen des ITCs nicht interpretierbar waren. Somit sind keine Aussagen zu potentiellen Effektmodifikationen für den Vergleich von Nivolumab und Placebo möglich und im vorliegenden Dossier wird auf die Berechnung von Subgruppen-analysen sowohl auf Einzelstudienebene der für den indirekten Vergleich herangezogenen Studien, als auch für den indirekten Vergleich verzichtet.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Studie CA209-238

- Publikationen [43, 45] [44]
- SAP [60]
- Studienberichte [16, 18]
- Studienprotokoll [61]
- Studienregistereinträge [52, 53]
- Weitere Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
    - Abschnitt 4.3.2.1.2
    - Abschnitt 4.3.2.1.3
    - Anhang 4-H
    - Anhang 4-I
    - Anhang 4-J
    - Anhang 4-K
    - Anhang 4-L
    - Anhang 4-M
    - Anhang 4-N

Studie CA184-029

- Publikationen [42, 46-48]
- SAP [62]
- Studienberichte [14, 15, 57]
- Studienprotokoll [63]
- Studienregistereinträge [54-56]

- Weitere Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier
    - Abschnitt 4.3.2.1.2
    - Abschnitt 4.3.2.1.3
    - Anhang 4-H
    - Anhang 4-I
    - Anhang 4-J
    - Anhang 4-K
    - Anhang 4-L
    - Anhang 4-M
    - Anhang 4-N

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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 4-103: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-104: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-105: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-106: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Entfällt, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien herangezogen wurden.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

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

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

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

Tabelle 4-107: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-108: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

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

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.1.***

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Entfällt, da keine weiteren Untersuchungen herangezogen wurden.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 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-Option „beobachtendes Abwarten“ bewertet.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte eine 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 zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine Phase-II-Studie (IMMUNED), welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten im Krankheitsstadium IV nach Komplettresektion im Vergleich zu Placebo untersucht [8]. Diese Studie lässt jedoch keine ausreichenden Aussagen zum Zusatznutzen zu, da die Studie aktuell noch laufend ist und die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben noch ausstehen. Weiterhin umfasst das eingeschlossene Patientenkollektiv nicht das vollständige Anwendungsgebiet von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, da in die IMMUNED-Studie ausschließlich Patienten im Krankheitsstadium IV eingeschlossen wurden. Die IMMUNED-Studie wird im vorliegenden Dossier als direkt vergleichende, unterstützende Evidenz herangezogen. Als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens wird, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab, ein indirekter Vergleich zugrunde gelegt.

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 BMS Sponsor beider Studien war, konnte ein indirekter Vergleich (ITC) auf Basis patientenindividueller Daten durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.3.2.1.3). 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 Mortalität, 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, SUE, UE Grad 3-4 und Therapieabbruch wegen UE wird das Verzerrungspotential in beiden Studien als hoch bewertet.

- Für die Endpunkte OS, RFS und DMFS 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 Abbildung 4-2), 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 **CA184-029**. 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.

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. 80,5 % der ITT-Population (**CA209-238** bzw. **CA184-029**). Siehe hierzu Tabelle 4-11.

Während an der Studie **CA184-029** Patienten in 10 **Zentren spezifisch aus Deutschland** beteiligt waren, waren deutsche Studienzentren in 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.

Zwischen dem Beginn der Studie **CA209-238** (Studienbeginn 2015) und der Studie **CA184-029** (Studienbeginn 2008) liegen rund sieben Jahre. Die zum damaligen Zeitpunkt gültige S3-Leitlinie zu Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms hat Interferon-alpha als systemische Therapieoption empfohlen und einen kleinen signifikanten Vorteil beim Gesamt- bzw. rezidivfreien Überleben konstatiert, dem aber das Fehlen stadienspezifischer Daten sowie die Einbußen der Lebensqualität durch Nebenwirkungen gegenüberstehen [4, 29]. Für Patienten im Krankheitsstadium III nach einer R0-Resektion stehen in Deutschland seit dem Jahr 2018 zwei Immuntherapien mit anti-PD-1-Antikörpern (Nivolumab und Pembrolizumab) sowie eine zielgerichtete Kombinationstherapie aus BRAF- und MEK-Inhibitoren (Dabrafenib in

Kombination mit Trametinib) zur Verfügung. Für diese Therapieoptionen liegen in aktuellen, relevanten Leitlinien starke Therapieempfehlungen vor [4-7]. Die Endpunkte RFS und DMFS werden durch Folgetherapien nicht beeinflusst. Die Fortschritte in der systemischen Behandlung des metastasierten Melanoms durch die Einführung immunonkologischer und zielgerichteter Therapien sind aus Sicht von BMS hier nicht relevant, da die Änderungen des therapeutischen Versorgungskontexts erst nach dem Auftreten eines Rezidivs wirksam werden. Das OS ist durch die Folgetherapien beeinflusst, und somit ist hier die Änderung in der Therapielandschaft beeinflusst. Der indirekte Vergleich nach Bucher basiert jedoch auf relativen Effekten innerhalb der Studien. Studieneffekte wie die Unterschiede in den möglichen Folgetherapien zwischen den beiden Studien führen daher nicht zu einer relevanten Verzerrung der Effekte im indirekten Vergleich. Um die Robustheit des Effektes dennoch zu überprüfen, hat BMS eine Analyse durchgeführt, die das Überleben nach dem Rezidiv für Patienten mit Folgetherapien in der Studie CA184-029 dem der Studie CA209-238 anpasst und so den Effekt der Verfügbarkeit modernerer Folgetherapien simuliert. Selbst unter sehr konservativen Annahmen, die eine noch deutlichere Verlängerung des Überlebens nach dem Rezidiv der Placebo-Gruppe im Vergleich zur Ipilimumab-Gruppe berücksichtigen, zeigen sich im Gesamtüberleben konsistent signifikante Ergebnisse zugunsten von Nivolumab [10].

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. Weiterhin liegen ausreichend ähnliche **Beobachtungsdauern** für alle patientenrelevante Endpunkte vor.

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 – BMS war Sponsor beider Studien – angepasst werden.

In der Gesamtschau wird aufgrund der festgestellten Strukturgleichheit, der Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches über einen adäquaten Brückenkomparator nach Bucher et al. und der Bestätigung der Ergebnisse des indirekten Vergleichs durch die zusätzliche Sensitivitätsanalyse sowie der Bestätigung der Ergebnisse (RFS und Verträglichkeit) mit der direkt vergleichenden Evidenz der IMMUNED-Stude 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 primär auf Basis eines indirekten Vergleichs bewertet. Als unterstützende Evidenz werden die Ergebnisse der IMMUNED-Studie herangezogen.

In Tabelle 4-109 werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die betrachteten Endpunkte im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-109: Zusammenfassung: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus dem indirekten Vergleich der randomisierten, kontrollierten Studien CA209-238 und CA184-029 sowie der direkt vergleichenden randomisiert, kontrollierten Studie IMMUNED zwischen Nivolumab und der zVT „beobachtendes Abwarten“ operationalisiert durch Placebo

Endpunkt	**Indirekter Vergleich** Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	**RCT- IMMUNED** Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI][3], p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
Mortalität			
Gesamtüberleben (OS)	HR = 0,62 [0,44; 0,88], p = 0,0063	-	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Morbidität			
Rezidivfreies Überleben (RFS)[1,2]	HR = 0,54 [0,43; 0,69], p < 0,0001	HR = 0,56 [0,35; 0,89], p = 0,011	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich - erheblich
Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)	HR = 0,62 [0,46; 0,83], p = 0,0015	-	Hinweis auf einen Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Verträglichkeit			
Allgemeine Verträglichkeit	Zeit bis zum ersten Auftreten von: Schwerwiegende UE HR = 1,17 [0,83; 1,64], p = 0,3656 UE Grad ≥ 3 HR = 0,98 [0,73; 1,32], p = 0,8869 Therapieabbruch wegen UE HR = 2,04 [1,24; 3,36], p = 0,0048	Anzahl von Patienten mit: Schwerwiegenden UE RR = 1,15 [0,66; 2,02], p = 0,680 UE Grad 3-4 RR = 1,61 [0,92; 2,83], p = 0,104 Therapieabbruch wegen UE RR = 3,19 [0,69; 14,65], p = 0,165	Zusatznutzen/Schaden nicht belegt

KI = Konfidenzintervall; HR = Hazard Ratio; RR = Relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes UE; UE = unerwünschtes Ereignis

(1) Angepasste Operationalisierung der Zensierungsregeln von RFS sowie Definition von Rezidiven: die Zensierungsregeln bei Folgetherapie sowie Definition von Rezidiven der Studie CA184-029 wurde für die Studien CA209-238 und CA184-029 verwendet.

Endpunkt	**Indirekter Vergleich** Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI], p-Wert	**RCT- IMMUNED** Nivolumab vs. Placebo (stv. für zVT beobachtendes Abwarten) Effektschätzer [95 %-KI][3], p-Wert	**Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**
(2) Die Operationalisierung des RFS der IMMUNED-Studie umfasst im Gegensatz zur Operationalisierung des RFS der Studien CA209-238 und CA184-029 primäre Melanome (n = 2). (3) 95 %-KI des Effektschätzer für den Endpunkt RFS beruht auf eigenen Berechnungen.			

Mortalität

Gesamtüberleben (OS)

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo zeigen, dass das Gesamtüberleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,62 (95 %-KI: [0,44; 0,88], p = 0,0063). Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo belegen damit eine rund 38 %-ige Reduktion des Sterberisikos bei erwachsenen Melanom-Patienten im Krankheitsstadium III und IV nach einer Komplettresektion.

Der statistische signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde durch die auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC eingeschränkte Sensitivitätsanalyse bestätigt. Der Unterschied in den Studienpopulationen in Bezug auf das Krankheitsstadium nach AJCC hat somit keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs beim OS.

Damit ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

Morbidität

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo zeigen, dass das rezidivfreie Überleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,54 (95 %-KI: [0,43; 0,69], p < 0,0001)). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten des Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte durch Nivolumab gegenüber Placebo um 46 % reduziert werden.

Der statistische signifikante Unterschied zugunsten von Nivolumab wurde durch die auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC eingeschränkte Sensitivitätsanalyse bestätigt. Der Unterschied in den Studienpopulationen in Bezug auf das Krankheitsstadium nach AJCC hat somit keinen Einfluss auf das Ergebnis des indirekten Vergleichs beim RFS.

Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie zwischen Nivolumab und Placebo bestätigen die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Patienten im Krankheitsstadium IV und zeigen, dass das rezidivfreie Überleben unter der Gabe von Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,56 (95 %-KI: [0,35; 0,89], p = 0,011)). Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Rezidivs im Behandlungszeitraum konnte durch Nivolumab gegenüber Placebo um 44 % reduziert werden.

Damit ergibt sich für den Endpunkt rezidivfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen bis erheblichen Zusatznutzen für Nivolumab** gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Die DMFS-Analyse wurde unter Einbeziehung aller randomisierten Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC durchgeführt. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zwischen Nivolumab und Placebo zeigen, dass das fernmetastasenfreie Überleben mit Nivolumab statistisch signifikant verlängert wurde (HR = 0,62 (95 %-KI: [0,46; 0,83], p = 0,0015)). Das Risiko des Auftretens eines Fernrezidivs konnte durch Nivolumab um 38 % reduziert werden.

Aus diesem Ergebnis resultiert für den Endpunkt fernmetastasenfreies Überleben ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Nivolumab** im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten".

Verträglichkeit

Für die Hauptanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung wurde der Nutzen für die Endpunkte schwerwiegendes UE (SUE), UE CTCAE Grad ≥ 3 und Therapieabbruch wegen UE bewertet. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen, dass sich für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines SUE (HR = 1,17 (95 %-KI: [0,83; 1,37], p = 0,3656)) und für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE CTCAE Grad ≥ 3 (HR = 0,98 (95 %-KI: [0,73; 1,32], p = 0,8869)) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Nivolumab und Placebo für die Gesamtpopulation ergeben. Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs zeigen weiterhin einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Nivolumab gegenüber Placebo für die Zeit bis zu einem Therapieabbruch wegen UE (HR = 2,04 (95 %-KI: [1,24; 3,36], p = 0,0048). Die häufigsten Abbruchgründe unter Nivolumab waren UE der PT „Diarrhoe" und „Kolitis".

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit wurden durch die auf Patienten im Krankheitsstadium IIIB/IIIC eingeschränkte Sensitivitätsanalyse bestätigt.

Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie zeigen für die Anzahl an Patienten mit SUE (RR = 1,15 (95 %-KI: [0,66; 2,02], p = 0,680)), UE CTCAE Grad 3-4 (RR = 1,61 (95 %-KI: [0,92; 2,83], p = 0,104)) und Therapieabbruch wegen UE (RR = 3,19 (95 %-KI: [0,69; 14,65], p = 0,165)) keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nivolumab und Placebo. Der statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Nivolumab bei Therapieabbrüchen wegen UE aus dem indirekten Vergleich bestätigt sich bei Patienten im Krankheitsstadium IV nicht.

Bei der Bewertung der Resultate zur Verträglichkeit sind die oben dargestellten positiven Effekte auf die Endpunkte OS, RFS und DMFS zu bedenken. Selbst unter Berücksichtigung der Fortschritte in der systemischen Behandlung bleibt das Melanom eine klinische Herausforderung mit ernster Prognose [11]. Weiterhin ist zu beachten, dass sich ein Nachteil von Nivolumab entsprechend des indirekten Vergleichs ausschließlich auf UE bezieht, die zum Therapieabbruch führten. Da die zVT jedoch keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt dies für die Patienten gegenüber der zVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Die IMMUNED-Studie bestätigt die Verträglichkeit für das Auftreten von schwerwiegenden UE und UE CTCAE Grad 3-4 und zeigt darüber hinaus, dass eine Therapie mit Nivolumab im Vergleich zu Placebo **nicht** zu einem statistisch signifikanten Nachteil bei Therapieabbrüchen führt.

Aus diesem Ergebnis resultiert für den Endpunkt Verträglichkeit **kein über die bisher genannten Aspekte hinausgehender Zusatznutzen oder Schaden** für Nivolumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“.

Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext

Bei der Studienplanung wurden die Studien CA209-238 und CA184-029 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 BMS 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.

Die Ergebnisse der IMMUNED-Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die Studie ausschließlich mit Melanom-Patienten an deutschen Zentren durchgeführt wurde.

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

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Der Nutzen eines Arzneimittels im Sinne der AM-NutzenV 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-Option „beobachtendes Abwarten“ leitet sich aus den statistisch signifikanten Vorteilen für Nivolumab bzgl. des Gesamtüberlebens, des rezidivfreien Überlebens und des fernmetastasenfreien Überlebens ab.

In der Gesamtschau lässt sich für Nivolumab ein beträchtlicher Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ ableiten. Im Hinblick auf die Belegstärke liegt neben einem methodisch adäquat durchgeführten adjustierten indirekten

Vergleich eine unterstützend herangezogene direkt vergleichende Studie, die IMMUNED-Studie, vor.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs werden zudem durch eine Sensitivitätsanalyse gestützt. 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 RCT für den indirekten Vergleich wurden hinsichtlich ihrer Vergleichbarkeit bewertet. Die Studien **CA209-238** und **CA184-029** weisen hinreichend vergleichbare Design- und Strukturmerkmalen inkl. der Behandlung (Brückenkomparator) auf. Soweit zwischen den Studien Abweichungen z. B. bei der Operationalisierung der Endpunkte bestanden, konnten diese aufgrund der Verfügbarkeit der individuellen Patientendaten für den indirekten Vergleich ausgeglichen werden. Aus Sicht von BMS besteht für Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet somit in der Gesamtschau ein **Hinweis auf einen 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 4-110: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit Melanom mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion	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.

Im Rahmen der systematischen Studiensuche konnte eine direkt vergleichende Studie für die Monotherapie mit Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen gegenüber der

vom G-BA festgelegten zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ identifiziert werden. Hierbei handelt es sich um eine Phase-II-Studie (IMMUNED), welche u.a. die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab bei Patienten im Krankheitsstadium IV nach Komplettresektion im Vergleich zu Placebo untersucht [8]. Diese Studie ist aktuell noch laufend und die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben stehen noch aus. Weiterhin umfasst das eingeschlossene Patientenkollektiv nicht das vollständige Anwendungsgebiet von Nivolumab in der adjuvanten Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms, da in die IMMUNED-Studie ausschließlich Patienten im Krankheitsstadium IV eingeschlossen wurden. Die IMMUNED-Studie wird im vorliegenden Dossier als unterstützende Evidenz herangezogen.

Für die Erfüllung der Befristungsauflagen des G-BA, insbesondere die Darstellung von Ergebnissen zum Gesamtüberleben sowie zum rezidivfreien Überleben über einen ausreichend langen Nachbeobachtungszeitraum, ist die alleinige Evidenz der IMMUNED-Studie nicht ausreichend. Entsprechend wurde ein indirekter Vergleich durchgeführt, welcher als primäre Datenquelle für die Ableitung des Zusatznutzens, wie bereits in der Erstbewertung für Nivolumab, zugrunde gelegt wird [9].

Aufgrund der langen Nachbeobachtungsdauer und Verfügbarkeit von Ergebnissen zum Gesamtüberleben als auch der hohen methodischen Qualität wird der indirekte Vergleich von Nivolumab mit der zVT „beobachtendes Abwarten“ als die beste verfügbare Evidenz bewertet. Dafür sind mit den Studien **CA209-238** (Nivolumab vs. Ipilimumab) und **CA184-029** (Ipilimumab vs. „beobachtendes Abwarten“) zwei RCT 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-Option „beobachtendes Abwarten“ sind aus Sicht von BMS hinsichtlich der oben beschriebenen wesentlichen Merkmale vergleichbar (s. Abschnitt 4.3.2.1.2.1). Weiterhin wurde im Rahmen der Erstbewertung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet (Vorgangsnummer 2018-09-01-D-386) bereits die Eignung der Studien CA209-238 und CA184-029 für die Durchführung eines indirekten Vergleichs bestätigt.

Durch das Vorliegen von patientenindividuellen Daten konnte der Unterschied in den eingeschlossenen Studienpopulationen mit Sensitivitätsanalysen untersucht werden, und die Robustheit der Ergebnisse konnte gezeigt werden. Unterschiede in der Zensierungsregel der Endpunkte RFS sowie die Nachbeobachtungszeit der UE 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[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) 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

[17] Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.
[18] Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.
[19] Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

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[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

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

1. Bristol-Myers Squibb (2015): OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Fachinformation. Stand: November 2020 [Zugriff: 03.03.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung derArzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom,

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

adjuvante Behandlung). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5590/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_TrG.pdf.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs.1 AM-NutzenV Beratungsanfoderung 2020-B-129 Nivolumab. 03. September 2020
4. Leitlinienprogramm Onkologie der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (AWMF) Deutschen Krebsgesellschaft e V. (DKG) und Deutschen Krebshilfe (DKH) (2020): S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Version 3.3. - Juli 2020, AWMF-Register-Nummer: 032/024OL. [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-024OLl_S3_Melanom-Diagnostik-Therapie-Nachsorge_2020-08.pdf.
5. Garbe C, Amaral T, Peris K, Hauschild A, Arenberger P, Bastholt L, et al. (2020): European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 2: Treatment - Update 2019. Eur J Cancer; 126:159-77.
6. Swetter SM, Thompson JA, Coit DG, Albertini MR, Barker C, Boland G, et al. (2020): Cutaneous Melanoma, Version 2.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw;
7. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. (2020): Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. J Clin Oncol:JCO2000198.
8. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. (2020): Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet; 395:1558-68.
9. Bristol-Myers Squibb (2018): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Nivolumab (Opdivo®) Modul 4I, Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms mit Lymphknotenbeteiligung oder Metastasierung nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2532/2018-08-27_Modul4I_Nivolumab.pdf.
10. Weber J, Ascierto P, Middleton M, Hennicken D, Zoffoli R, Pieters A, et al., editors. Indirect treatment comparison of nivolumab versus placebo as adjuvant treatment for melanoma - Poster Presentation at the SITC 2020 Annual Virtual Meeting, November 9 - 14. 2020.
11. Sirokay-Kohlmeyer J (2018): Aktuelle Aspekte in der Prognose des fortgeschrittenen Melanoms [Current aspects in the prognosis of advanced melanoma]. Hautarzt; 69(3):249-59.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf?rev=144030.
13. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB (2006): Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc; 94(4):451-5.
14. Bristol-Myers Squibb (2014). 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.
15. Bristol-Myers Squibb (2016). 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.

16. Bristol-Myers Squibb (2017). 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.
17. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. (2020): Supplementary appendix: Supplement to: Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monohtherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial Lancet 2020; 395:1558-68. Lancet;
18. Bristol-Myers Squibb (2020). Final 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.
19. European Medicines Agency (EMA) (2017): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev. 5. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf.
20. European Medicines Agency (EMA) (2012): Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/27994/2008/Rev.1. . [Zugriff: 04.03.2021]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137126.pdf.
21. Thalanayar M, Agarwala S, Tarhini A (2014): Melanoma adjuvant therapy. Chinese Clinical Oncology; 3(3):26.
22. Romano E, Scordo M, Dusza SW, Coit DG, Chapman PB (2010): Site and timing of first relapse in stage III melanoma patients: implications for follow-up guidelines. J Clin Oncol; 28(18):3042-7.
23. Tas F (2012): Metastatic behavior in melanoma: timing, pattern, survival, and influencing factors. J Oncol; 2012:647684.
24. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2019): Onkopedia Leitlinie Melanom. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/melanom/@@view/html/index.html.
25. European Medicines Agency (EMA) (2019): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante

Therapie). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6013/2019-09-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab_nAWG_D-446_TrG.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Dabrafenib (Melanom, in Kombination mit Trametinib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5650/2019-03-22_AM-RL-XII_Dabrafenib_D-383_TrG.pdf.
28. Leung AM, Hari DM, Morton DL (2012): Surgery for distant melanoma metastasis. Cancer J; 18(2):176-84.
29. Becker G, Hatami I, Xander C, Dworschak-Flach B, Olschewski M, Momm F, et al. (2011): Palliative cancer care: an epidemiologic study. J Clin Oncol; 29(6):646-50.
30. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A (2001): 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.
31. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. (1993): The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. Journal of the National Cancer Institute; 85(5):365-76.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Afatinib. . [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2792/2014-05-08_AM-RL-XII_Afatinib_2013-11-15-D-082_TrG.pdf.
33. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2301/2013-05-02_AM-RL-XII_Crizotinib_TrG.pdf.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2013): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Ruxolitinib. . [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2215/2013-03-07_AM-RL-XII_Ruxolitinib_TrG.pdf.
35. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2014): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V -Ruxolitinib. . [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2996/2014-11-06_AM-RL-XII_Ruxolitinib_2014-05-15-D-108_TrG.pdf.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2019): Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB

V Nivolumab. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5989/2019-02-21_AM-RL-XII_Nivolumab_D-386_ZD.pdf.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2018): Dossierbewertung Auftrag: A18-53 Version: 1.0 Stand: 29.11.2018 IQWiG-Berichte – Nr. 684 Nivolumab (Melanom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2533/2018-09-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nivolumab_D-386.pdf.
38. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD (1997): The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol; 50(6):683-91.
39. Schadendorf D (2015): 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. [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02523313?term=IMMUNEd&draw=2&rank=2.
40. University of Essen Germany (2015): 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 - (EUCTR 2014-001167-12). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=IMMUNEd.
41. University of Essen Germany (2014): A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease (2014-001167-12). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html.
42. Coens C, Suciu S, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, et al. (2017): 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; 18(3):393-403.
43. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandala M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. (2020): Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol;
44. Yokota K, Uchi H, Uhara H, Yoshikawa S, Takenouchi T, Inozume T, et al. (2019): Adjuvant therapy with nivolumab versus ipilimumab after complete resection of stage III/IV melanoma: Japanese subgroup analysis from the phase 3 CheckMate 238 study. J Dermatol; 46(12):1197-201.
45. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. (2017): Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med; 377(19):1824-35.
46. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. (2016): Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med; 375(19):1845-55.
47. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. (2015): Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk

stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol; 16(5):522-30.
48. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. (2019): Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: long-term follow-up results of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 18071 double-blind phase 3 randomised trial. Eur J Cancer; 119:1-10.
49. Bristol-Myers Squibb (2016): A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. (2016-003729-41). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html.
50. Bristol-Myers Squibb (2016): A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. (EUCTR 2016-003729-41). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=CA209-915.
51. Bristol-Myers Squibb (2017): 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 (CheckMate 915). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068455.
52. Bristol-Myers Squibb (2015): 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). . [Zugriff: 03.03.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906.
53. Bristol-Myers Squibb (2015): 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. (EUCTR 2014-002351-26). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26.
54. Bristol-Myers Squibb (2008): Efficacy Study of Ipilimumab Versus Placebo to Prevent Recurrence After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma. . [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00636168?term=CA184-029&draw=2&rank=1.
55. Bristol-Myers Squibb (2007): 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. (EUCTR 2007-001974-10). [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2007-001974-10/GB.
56. Bristol-Myers Squibb (2007): 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 [Zugriff: 04.03.2021]. URL: https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html.
57. Bristol-Myers Squibb (2014). Addendum 01: Listing of Any Adverse Events All Treated Subjects. 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. .
58. Bristol-Myers Squibb (2016). Zusätzliche Analyse für die Studie CA184-029 2016.
59. Balch CM, Gershenwald J, Soong S, Thompson J, Atkins M, Byrd D, et al. (2009): Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. Journal of Clinical Oncology; 27(36):6199-206.
60. Bristol-Myers Squibb. Statistical Analysis Plan for Clinical Study Report. 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.
61. Bristol-Myers Squibb (2014). Cinical Protocol CA209-238: A Phase 3, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resectio of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk of Recurrence. Revised Protocol Number: 05 Incoporates amendment (s) 18.
62. Bristol-Myers Squibb. Full Statistical Analysis Plan for clinical study report Ipilimumab (MDX-010, BMS-734016). PROTOCOL CA184029 / EORTC 18071. FINAL VERSION 1.0.
63. Bristol-Myers Squibb (2015). EORTC protocol 18071: adjuvant immnotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doble-blind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

Tabelle 4-111 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 5 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to Feburary 09, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update Feburary 09, 2021	
Datum der Suche	10.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis zum 10.02.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [13]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp melanoma/	96910
2	exp skin neoplasms/	127188
3	melanom*.mp.	138556
4	1 or 2 or 3	223719
5	exp Nivolumab/	2902
6	Nivolumab*.mp.	5963
7	Opdivo*.mp.	77
8	"BMS-936558".mp.	24
9	"BMS 936558".mp.	24
10	"BMS936558".mp.	0
11	"MDX-1106".mp.	4
12	"MDX 1106".mp.	4
13	"MDX1106".mp.	1
14	"ONO-4538".mp.	16
15	"ONO 4538".mp.	16
16	"ONO4538".mp.	0
17	"PD-1".mp.	16652
18	"PD1".mp.	3044
19	„PD 1“.mp	16652
20	"programmed cell death 1".mp.	9789
21	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 or 18 or 19 or 20	24222
22	Randomized controlled trial.pt.	522608
23	Randomized.mp.	871741
24	Placebo.mp.	219724
25	22 or 23 or 24	933543
26	4 and 21 and 25	248

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 5 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to Feburary 09, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update Feburary 09, 2021
Datum der Suche	10.02.2021
Zeitsegment	1946 bis zum 10.02.2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [13]
RCT = randomisiert kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)	

Tabelle 4-112 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2021 Feburary 09	
Datum der Suche	10.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis zum 10.02.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [13]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp melanoma/	164742
2	exp skin neoplasms/	186237
3	melanom*.mp.	211081
4	1 or 2 or 3	359130
5	exp Nivolumab/	20449
6	Nivolumab*.mp.	21465
7	Opdivo*.mp.	742
8	"BMS-936558".mp.	503
9	"BMS 936558".mp.	503
10	"BMS936558".mp.	1
11	"MDX-1106".mp.	328
12	"MDX 1106".mp.	328
13	"MDX1106".mp.	5
14	"ONO-4538".mp.	233
15	"ONO 4538".mp.	233
16	"ONO4538".mp.	2
17	"PD-1".mp.	35172
18	"PD1".mp.	9163
19	„PD 1“.mp	35172

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2021 Feburary 09	
Datum der Suche	10.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis zum 10.02.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [13]	
20	"programmed cell death 1".mp.	4163
21	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 or 18 or 19 or 20	55741
22	Random*.tw.	1634408
23	placebo*.mp.	470020
24	Double-blind*.tw.	217980
25	22 or 23 or 24	1894392
26	4 and 21 and 25	1197
RCT = randomisiert kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)		

Tabelle 4-113 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Nivolumab

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	10.02.2021	
Zeitsegment	Kein Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1828
2	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1581
3	melanom*	5745
4	#1 or #2 or #3	6505
5	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	448
6	Nivolumab*	1859
7	Opdivo*	109
8	"BMS-936558"	144
9	"BMS 936558"	144
10	"BMS936558"	43
11	"MDX-1106"	25
12	"MDX 1106"	25

13	"MDX1106"	30
14	"ONO-4538"	75
15	"ONO 4538"	75
16	"ONO4538"	4
17	"PD-1"	2034
18	"PD1"	435
19	"PD 1"	2034
20	programmed cell death 1	209
21	#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 or #18 or #19 or #20	3623
21	#4 and #21	702
22	#4 and #21 in Trials	684

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 Brückenkomparator

Tabelle 4-114(Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in MEDLINE nach RCT für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab als Brückenkomparator

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 5 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to Feburary 09, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update Feburary 09, 2021	
Datum der Suche	10.02.2021	
Zeitsegment	1946 bis zum 09.02.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [13]	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	exp melanoma/	96910
2	exp skin neoplasms/	127188
3	melanom*.mp.	138556
4	1 or 2 or 3	223719
5	exp Ipilimumab/	2041
6	Ipilimumab*.mp.	399
7	Yervoy*.mp.	61

Datenbankname	MEDLINE
Suchoberfläche	Ovid MEDLINE(R) 1946 to January Week 5 2021, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations 1946 to Feburary 09, 2021, Ovid MEDLINE(R) Daily Update Feburary 09, 2021
Datum der Suche	10.02.2021
Zeitsegment	1946 bis zum 09.02.2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [13]

8	"BMS-734016".mp.	3
9	"BMS 734016".mp.	3
10	"BMS734016".mp.	1
11	"MDX-010".mp.	23
12	"MDX 010".mp.	23
13	"MDX010".mp.	10
14	"MDX-101".mp.	3
15	"MDX 101".mp.	3
16	"MDX101".mp.	0
17	"MDX-CTLA-4".mp.	2
18	"MDX CTLA-4".mp.	2
19	"MDX CTLA 4".mp.	2
20	"MDXCTLA4".mp.	0
21	"cytotoxic T lymphocyte antigen 4 antibody".mp.	26
22	"monoclonal antibody ctla-4".mp.	0
23	"monoclonal antibody ctla4".mp.	1
24	"moab ctla-4".mp.	0
25	"moab ctla4".mp.	0
26	"anti-cytotoxic t-lymphocyte associated antigen-4 monoclonal antibody".mp.	8
27	"anti-ctla-4 monoclonal antibody".mp.	77
28	"anti-ctla4 monoclonal antibody".mp.	28
29	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 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	4067
30	Randomized controlled trial.pt.	522608
31	Randomized.mp.	871741
32	Placebo.mp.	219724
33	30 or 31 or 32	935543
34	4 and 29 and 33	309

RCT = randomisiert kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)

Tabelle 4-115 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in EMBASE nach RCT für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab als Brückenkomparator

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2021 Feburary 09
Datum der Suche	10.02.2021
Zeitsegment	1974 bis zum 09.02.2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [13]

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/	164742
2	exp skin neoplasms/	186237
3	melanom*.mp.	211081
4	1 or 2 or 3	359130
5	exp Ipilimumab/	15486
6	Ipilimumab*.mp.	16127
7	Yervoy*.mp.	819
8	"BMS-734016".mp.	32
9	"BMS 734016".mp.	32
10	"BMS734016".mp.	1
11	"MDX-010".mp.	311
12	"MDX 010".mp.	311
13	"MDX010".mp.	50
14	"MDX-101".mp.	26
15	"MDX 101".mp.	26
16	"MDX101".mp.	0
17	"MDX-CTLA-4".mp.	4
18	"MDX CTLA-4".mp.	4
19	"MDX CTLA 4".mp.	4
20	"MDXCTLA4".mp.	0
21	"cytotoxic T lymphocyte antigen 4 antibody".mp.	2754
22	"monoclonal antibody ctla-4".mp.	14
23	"monoclonal antibody ctla4".mp.	7
24	"moab ctla-4".mp.	0
25	"moab ctla4".mp.	0
26	"anti-cytotoxic t-lymphocyte associated antigen-4 monoclonal antibody".mp.	9
27	"anti-ctla-4 monoclonal antibody".mp.	147
28	"anti-ctla4 monoclonal antibody".mp.	60

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid Embase 1974 to 2021 Feburary 09	
Datum der Suche	10.02.2021	
Zeitsegment	1974 bis zum 09.02.2021	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong et al. 2006 [13]	
29	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 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26 or 27 or 28	18002
30	Random*.tw.	1634408
31	Placebo*.mp.	470020
32	Double-blind*.tw.	217980
33	30 or 31 or 32	1894392
34	4 and 29 and 33	1489
RCT = randomisiert kontrollierte Studie (*randomized controlled trial*)		

Tabelle 4-116 (Anhang): Bibliografische Literaturrecherche in der Cochrane Library nach RCT für indirekte Vergleiche mit Ipilimumab als Brückenkomparator

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	10.02.2021	
Zeitsegment	Kein Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1828
2	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	1581
3	melanom*	5745
4	#1 or #2 or #3	6505
5	MeSH descriptor: [Ipilimumab] explode all trees	189
6	Ipilimumab*	1256
7	Yervoy*	69
8	"BMS-734016"	65
9	"BMS 734016"	65
10	"BMS734016"	33
11	"MDX-010"	33
12	"MDX 010"	33
13	"MDX010"	42
14	"MDX-101"	5

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	10.02.2021	
Zeitsegment	Kein Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
15	"MDX 101"	5
16	"MDX101"	3
17	"MDX-CTLA-4"	5
18	"MDX CTLA-4"	5
19	"MDX CTLA 4"	5
20	"MDXCTLA4"	0
21	"cytotoxic T lymphocyte antigen 4 antibody"	22
22	"monoclonal antibody ctla-4"	1
23	"monoclonal antibody ctla4"	0
24	"moab ctla-4"	0
25	"moab ctla4"	0
26	"anti-cytotoxic t-lymphocyte associated antigen-4 monoclonal antibody"	1
27	"anti-ctla-4 monoclonal antibody"	16
28	"anti-ctla4 monoclonal antibody"	7
29	#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 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25 or #26 or #27 or #28	1285
30	#4 and #29	696
31	#4 and #29 in Trials	688

Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die Suche ist identisch zu Anhang 4-A1 und wird deshalb nur dort dargestellt.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

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

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

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

Tabelle 4-117 (Anhang): Suche in Studienregistern in ClinicalTrails.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Melanoma [CONDITON] 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“ [OTHER TERMS]
Treffer	254

Tabelle 4-118 (Anhang): Suche in Studienregistern in ICTRP der WHO

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	-
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie 1	Nivolumab* AND Melanoma OR Opdivo* AND Melanoma OR BMS936558 AND Melanoma OR MDX1106 AND Melanoma OR ONO4538
Treffer	**-[a]**
[a] Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der ICTRP der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.	

Tabelle 4-119 (Anhang): Suche in Studienregistern in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	01.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Melanom* OR Melanoma) 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“)
Treffer	83

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

Tabelle 4-120 (Anhang): Suche in Studienregistern in ClinicalTrails.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	02.02.2021
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie 1[a]	Melanoma [CONDITION] AND Ipilimumab OR Yervoy OR "BMS-734016" OR "BMS 734016" OR "BMS734016" OR "MDX-010" OR "MDX 010" OR "MDX010" OR "MDX-101" OR "MDX 101" OR "MDX101" OR "MDX-CTLA-4" OR "MDX CTLA-4" OR "MDX CTLA 4" OR "MDXCTLA4" [OTHER TERMS]
Treffer	304
Suchstrategie 2[a]	Melanoma [CONDITION] AND "monoclonal antibody ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla4" OR "moab ctla-4" OR "moab ctla4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte associated antigen-4 monoclonal antibody" OR "anti-ctla-4 monoclonal antibody" OR "anti-ctla4 monoclonal antibody" [OTHER TERMS]
Treffer	307
Treffer gesamt nach Ausschluss von Dubletten	310

[a] Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit zur Verknüpfung von Suchbegriffen wurden zwei getrennte Suchen zur vollständigen Abdeckung aller mit Ipilimumab verknüpften Textwörter vorgenommen und jeweils eingeschränkt auf die Indikation.

Tabelle 4-121 (Anhang): Suche in Studienregistern in ICTRP der WHO

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	-
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	Ipilimumab* AND Melanoma OR Yervoy* AND Melanoma OR BMS734016 AND Melanoma OR MDX010 AND Melanoma OR MDX101 AND Melanoma
Treffer	**-[a]**

[a] Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der ICTRP der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.

Tabelle 4-122: Suche in Studienregistern in EU-CTR

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	02.02.2021
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(Melanom* OR Melanoma) AND (Ipilimumab OR Yervoy OR "BMS-734016" OR "BMS 734016" OR "BMS734016" OR "MDX-010" OR "MDX 010" OR "MDX010" OR "MDX-101" OR "MDX 101" OR "MDX101" OR "MDX-CTLA-4" OR "MDX CTLA-4" OR "MDX CTLA 4" OR "MDXCTLA4" OR "monoclonal antibody ctla-4" OR "monoclonal antibody ctla4" OR "moab ctla-4" OR "moab ctla4" OR "anti-cytotoxic t-lymphocyte associated antigen-4 monoclonal antibody" OR "anti-ctla-4 monoclonal antibody" OR "anti-ctla4 monoclonal antibody")
Treffer	83

Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Die Suche ist identisch zu Anhang 4-B1 und wird deshalb nur dort dargestellt.

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

Such nach Nivolumab

Tabelle 4-123 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente – Suche nach Nivolumab

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund
[1]	Brower V. (2015): Combination immunotherapy breakthrough for melanoma. Lancet Oncol; 16(7):e318.	A5
[2]	Batteson R., Hart R., Hemstock M., Gooden K., Kotapati S., Roze S., et al. (2020): Modelling Survival of Patients Treated with Adjuvant Nivolumab Who Have Melanoma with Lymph Node Involvement or Metastatic Disease After Complete Resection. Pharmacoecon Open; 4(2):343-51.	A5
[3]	Eggermont A. M. M., Dummer R. (2017): The 2017 complete overhaul of adjuvant therapies for high-risk melanoma and its consequences for staging and management of melanoma patients. Eur J Cancer; 86:101-5.	A5
[4]	Yusko E., Vignali M., Wilson R. K., Mardis E. R., Hodi F. S., Horak C., et al. (2019): Association of Tumor Microenvironment T-cell Repertoire and Mutational Load with Clinical Outcome after Sequential Checkpoint Blockade in Melanoma. Cancer Immunol Res; 7(3):458-6	A1

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Nivolumab

Siehe Tabelle 4-123 (Anhang).

Suche nach Ipilimumab

Tabelle 4-124 (Anhang): Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente – Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator

Zitat	Publikation	Ausschlussgrund
[1]	Sarnaik A. A., Yu B., Yu D., Morelli D., Hall M., Bogle D., et al. (2011): Extended dose ipilimumab with a peptide vaccine: immune correlates associated with clinical benefit in patients with resected high-risk stage IIIc/IV melanoma. Clin Cancer Res; 17(4):896-906.	A5

Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab

Siehe Tabelle 4-123 (Anhang).

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen 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
1	Georgetown University (2019): STUDY00000904 - Phase II Study of Nivolumab/Ipilimumab Plus Cabozantinib in Patients With Unresectable Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04091750). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04091750	A1
2	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 18-279 1R01CA229261 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase Ib Study of Neoantigen Vaccine (NeoVax Plus Montanide) in Combination With Nivolumab and Locally Administered Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03929029). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03929029	A1
3	Jason J. Luke, MD (2020): HCC 20-190 CA209-7Y4 (Other Identifier: BMS) - A Multi-Center Phase I/II Open Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and Low-dose Ipilimumab. (QUAD 01: Quadruple Therapy in Melanoma) - ClinicalTrials.gov (NCT04655157). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04655157	A1
4	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2019): MCC-19706 - A Phase II Biomarker Trial of Avadomide (CC-122) in Combination With Nivolumab in Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03834623). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03834623	A1
5	NewLink Genetics Corporation (2017): NLG2107 - A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03301636). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03301636	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
6	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 082016-058 - Phase 2 Trial of SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03126461). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126461	A1
7	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 19-043 - A Phase II Trial of Neoadjuvant Treatment With PD-1 Inhibition (Nivolumab) With or Without IDO Inhibition (BMS-986205) and With or Without CTLA-4 Inhibition (Ipilimumab) in Resectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04007588). Stand des Eintrags: 05.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04007588	A2
8	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2016): 16-PP-02 - Nivolumab in Combination With High Dose Radiotherapy at Varied Tumor Sites in Advanced Melanoma and no Prior Antitumoral Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02799901). Stand des Eintrags: 24.08.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02799901	A1
9	Jose Lutzky, MD (2020): 20200847 CA224-094 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - A Phase 2 Study of Nivolumab + BMS-986016 (Relatlimab) in Patients With Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04552223). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04552223	A1
10	Grupo EspaÃ±ol Multidisciplinar de Melanoma (2015): GEM-1402 2015-004429-15 (EudraCT Number) - Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02626962). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626962	A2
11	Darell Bigner (2019): Pro00101803 - A Phase IB Trial of PVSRIPO in Combination With Nivolumab in Patients With Recurrent PD-1 Refractory Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04125719). Stand des Eintrags: 11.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04125719	A2
12	The Netherlands Cancer Institute (2020): N19TVN - Neo-adjuvant T-VEC + Nivolumab Combination Therapy for Resectable Early Metastatic (Stage IIIB/C/D-IV M1a) Melanoma With Injectable Disease - ClinicalTrials.gov (NCT04330430). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04330430	A1
13	Ravi Amaravadi, MD (2020): UPCC 01620 IRB#835033 (Other Identifier: University of Pennsylvania) - LIMIT Melanoma: (Lysosomal Inhibition + Melanoma ImmunoTherapy) A Phase 1/2 Open Label Trial of Nivolumab and Hydroxychloroquine or Nivolumab/Ipilimumab and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04464759). Stand	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	des Eintrags: 22.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04464759	
14	Parker Institute for Cancer Immunotherapy (2016): PICI0001 16-043 (Other Identifier: Memorial Sloan Kettering Cancer Center) - A Randomized, Phase 2 Study of Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02731729). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02731729	A1
15	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-7CK - A Prospective Observational Study in Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Resected Melanoma in Australia - ClinicalTrials.gov (NCT04146324). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04146324	A1
16	University Hospital, Essen (2020): CA209-7DL - Adjuvant Nivolumab Treatment in Stage II High-risk Melanoma - A Randomized, Controlled, Phase III Trial With Biomarker-based Risk Stratification - ClinicalTrials.gov (NCT04309409). Stand des Eintrags: 09.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04309409	A1
17	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-76K 2019-001230-34 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Versus Placebo After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04099251). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04099251	A1
18	Hospices Civils de Lyon (2017): 69HCL17_0043 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With a First Line Therapy of Nivolumab +/- Ipilimumab (IMMUNONIVO/MelpredictPD1). - ClinicalTrials.gov (NCT03225365). Stand des Eintrags: 21.07.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03225365	A1
19	University Hospital, Basel, Switzerland (2019): 2019-01908; me18Laeubli - A Phase I Study of Adoptive Tumor-infiltrating Lymphocyte Transfer in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04165967). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04165967	A2
20	Nantes University Hospital (2017): RC15_0247 - Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients: Pilot Study Phase I/II - ClinicalTrials.gov (NCT03374839). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03374839	A1
21	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-8FC 2018-002993-38 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Phase 1 Study to Compare the Pharmacokinetics of BMSCHO1-Nivolumab Process D to Nivolumab Process C After Complete Resection of Stage IIIa/b/c/d or Stage IV Melanoma -	A8

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT03980314). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03980314	
22	Bristol-Myers Squibb (2018): CA045-001 2018-001423-40 (EudraCT Number) 17-214-08 (Other Identifier: Nektar Therapeutics) - A Phase 3, Randomized, Open-label Study of NKTR-214 Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03635983). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03635983	A1
23	NYU Langone Health (2019): 19-00008 - A Phase II Study of the Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03999749). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03999749	A2
24	NYU Langone Health (2016): 16-00098 - A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02970981). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02970981	A5
25	Samsung Medical Center (2018): 2018-04-093 - Phase II Study of Nivolumab in Combination With Radiation Therapy as Definitive Treatment for Patients With Locally Advanced, Unresectable Head and Neck Mucosal Melanoma. - ClinicalTrials.gov (NCT03758729). Stand des Eintrags: 30.12.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03758729	A1
26	John Kirkwood (2018): 18-071 - A Phase II Study of Anti-PD1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) Administered in Combination With Anti-LAG3 Monoclonal Antibody (Relatlimab, BMS-986016) in Patients With Metastatic Melanoma NaÃ¯ve to Prior Immunotherapy in the Metastatic Setting - ClinicalTrials.gov (NCT03743766). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03743766	A2
27	University of Utah (2017): HCI102346 - Phase II Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma (Neo-NivoHF10) - ClinicalTrials.gov (NCT03259425). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03259425	A2
28	NYU Langone Health (2016): 15-00906 - A Phase 1 Study of TRAIL-DR5 Antibody DS-8273a Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02983006). Stand des Eintrags: 04.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983006	A1
29	Immodulon Therapeutics Ltd (2018): IMM-101-015 - A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03711188). Stand	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03711188	
30	University of Wisconsin, Madison (2019): UW16134 2017-1464 (Other Identifier: Institutional Review Board) R35CA197078 (U.S. NIH Grant/Contract) A534260 (Other Identifier: UW Madison) SMPH\MEDICINE\HEM-ONC (Other Identifier: UW Madison) Protocol Version 7/30/2020 (Other Identifier: UW Madison) - Phase I/II Intratumoral Administration of Hu14.18-IL2, With Local Radiation, Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03958383). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03958383	A1
31	Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-7UA 2020-000070-16 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized Study of Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Adjuvant Nivolumab or Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Either Adjuvant Nivolumab or Postsurgical Observation Depending on Pathologic Response Compared With Adjuvant Nivolumab in Treatment-Naive Patients With Resectable Clinically Detectable Stage III Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04495010). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495010	A2
32	NYU Langone Health (2018): 17-00861 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03565406). Stand des Eintrags: 21.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03565406	A1
33	Bristol-Myers Squibb (2018): CA224-047 2017-003583-12 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03470922). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03470922	A1
34	Suthee Rapisuwon (2018): HCRN-MEL17-309 - Phase II Single-arm Multi-center Study of Adjuvant Ipilimumab in Combination With Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03528408). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03528408	A2
35	California Pacific Medical Center Research Institute (2015): 703131-1 - A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02400385). Stand des Eintrags: 01.02.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02400385	A1
36	Parker Institute for Cancer Immunotherapy (2019): PICI0014 - A Multicenter Phase 1b Randomized, Placebo-controlled, Blinded Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Microbiome Study Intervention Administration in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Adult Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03817125). Stand des Eintrags:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	25.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03817125	
37	John Kirkwood (2020): HCC 20-155 - A Phase I/II Study of PI3KÎ³Î´ Inhibitor Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Who Have Progressed on Anti-PD1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04688658). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04688658	A1
38	University of Pittsburgh (2020): 20-101 - A Phase II Trial of Nivolumab Plus Axitinib in Patients With Anti-PD1 Refractory Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04493203). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04493203	A1
39	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-742 2016-001941-26 (EudraCT Number) - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02905266). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02905266	A1
40	Ultimovacs ASA (2020): UV1-202 - Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination With Nivolumab and Ipilimumab as First Line Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma (INITIUM Study) - ClinicalTrials.gov (NCT04382664). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04382664	A1
41	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15651 NCI-8316 (Other Identifier: NCI protocol #) - A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01176474). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01176474	A2
42	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-915 2016-003729-41 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy After Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03068455). Stand des Eintrags: 13.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03068455	A3
43	Markus Joerger (2019): CTU 17.022 - Open Label, Non-randomized, Phase IB Study to Characterize Safety, Tolerability and Recommended Dose of Tinostamustine and Nivolumab in Patients With Refractory, Locally Advanced or Metastatic MelAnoma - ClinicalTrials.gov (NCT03903458). Stand des Eintrags: 08.04.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03903458	A1
44	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2019): P160950J - Safety and Efficacy of Blood Brain Barrier Opening With Implantable Device	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	SonocloudÂ® Combined With Nivolumab Used Alone or an Association With Ipilimumab in Brain Metastases From Patients With Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04021420). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04021420	
45	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-654 - A National Prospective, Non-interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558 Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma and in Patients With Adjuvant Nivolumab Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02990611). Stand des Eintrags: 19.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02990611	A5
46	Ludwig Institute for Cancer Research (2016): LUD2015-006 - A Pilot (Phase 1) Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade (Ipilimumab and Nivolumab) Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02659540). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02659540	A2
47	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-401 2015-001274-17 (EudraCT Number) - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma CheckMate 401: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 401 - ClinicalTrials.gov (NCT02599402). Stand des Eintrags: 19.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02599402	A1
48	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-555 - Effectiveness, Safety and Use of Nivolumab Administered During the French Temporary Authorization for Use in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma: A Multicentric, Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT03504696). Stand des Eintrags: 27.04.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03504696	A1
49	Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-7HU - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) in Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Resected Melanoma and Subsequent Treatments in Case of Relapse - ClinicalTrials.gov (NCT04550247). Stand des Eintrags: 16.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04550247	A5
50	Mayo Clinic (2020): MC200703 NCI-2020-06970 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC200703 (Other Identifier: Mayo Clinic in Rochester) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy in Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04581382). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04581382	A1
51	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20313 - Neoadjuvant Immunotherapy With Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (Tavo) Plus Electroporation in Combination With Intravenous Nivolumab in	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Patients With Operable Locally- Regionally Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04526730). Stand des Eintrags: 04.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04526730	
52	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-939 - The Effectiveness of Nivolumab (OPDIVOÂ®) Monotherapy as First-Line Therapy in Adults With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma: An Early Retrospective, Observational Study in Germany - ClinicalTrials.gov (NCT03205722). Stand des Eintrags: 09.04.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03205722	A1
53	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8RX - A Prospective, Observational Study in Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Resected Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03771859). Stand des Eintrags: 21.05.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03771859	A5
54	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-204 - A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02320058). Stand des Eintrags: 22.05.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02320058	A1
55	Georgetown University (2016): 2016-0420 CA209-763 (Other Identifier: Bristol-Myer Squibb (BMS)) - A Study to Estimate the Anti-Tumor Activity and Identify Potential Predictors of Response in Patients With Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Standard Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02978443). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02978443	A1
56	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014.884 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies - ClinicalTrials.gov (NCT02626065). Stand des Eintrags: 22.08.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626065	A1
57	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-511 - Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination With Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination With Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02714218). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02714218	A1
58	Inge Marie Svane (2017): MM1636 - Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03047928). Stand des Eintrags: 12.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03047928	A1
59	The Netherlands Cancer Institute (2019): M19DON - Multicenter Phase 1b Trial Testing the Neoadjuvant Combination of Domatinostat, Nivolumab and	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Ipilimumab in IFN-gamma Signature-low and IFN-gamma Signature-high RECIST 1.1-measurable Stage III Cutaneous or Unknown Primary Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04133948). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04133948	
60	Robert R. McWilliams, MD (2017): MEL16-252 - Single Arm Phase II Study of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma (SALVO Study). HCRN: MEL16-252 - ClinicalTrials.gov (NCT03241186). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241186	A1
61	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-172 2014-001286-28 (EudraCT Number) - A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody - ClinicalTrials.gov (NCT02156804). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02156804	A1
62	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 17P.641 - Phase II Study of Adjuvant Nivolumab in Patients With Resected Stage IIB/IIC Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03405155). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03405155	A1
63	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2018): UPCC 05618 829922 (Other Identifier: U Penn IRB) - A Randomized Phase 2 Trial of Ipilumumab and Nivolumab With or Without Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03646617). Stand des Eintrags: 14.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03646617	A1
64	Institut Claudius Regaud (2017): 16CUTA07 - TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03293784). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293784	A1
65	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-066 2012-003718-16 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01721772). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01721772	A1
66	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8RW - A Retrospective Observational Study Comparing Nivolumab + Ipilimumab Combination vs. Nivolumab Monotherapy as First Line Treatment of Metastatic PD-L1 Positive Melanoma in the US - ClinicalTrials.gov (NCT03732560). Stand des Eintrags: 08.11.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03732560	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
67	BioNTech US Inc. (2018): NT-003 - An Open-label, Phase 1B Study of NEO-PV-01 + CD40 Agonist Antibody (APX005M) or Ipilimumab With Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03597282). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03597282	A1
68	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9DA - A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT03165422). Stand des Eintrags: 23.10.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165422	A5
69	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (2018): CHUV-DO-ATATIL-2016 - Phase I Study to Assess Feasibility and Safety of Adoptive Transfer of Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Combination With Interleukin-2 Followed by Nivolumab Rescue for Advanced Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03475134). Stand des Eintrags: 13.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03475134	A1
70	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2015): IMMUNED - A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma With No Evidence of Disease - ClinicalTrials.gov (NCT02523313). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02523313	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen
71	Case Comprehensive Cancer Center (2019): CASE2619 - Phase II Trial of Nivolumab in Combination With Talazoparib in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma and Mutations in BRCA or BRCA-ness Genes - ClinicalTrials.gov (NCT04187833). Stand des Eintrags: 30.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04187833	A1
72	Bristol-Myers Squibb (2014): NONE - Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02186249). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02186249	A1
73	The Netherlands Cancer Institute (2015): N14OPC CA209-278 (Other Grant/Funding Number: BMS) NL51280.031.14 (Registry Identifier: CCMO register) - Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02437279). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02437279	A2
74	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-069 2013-002018-11 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01927419). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01927419	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
75	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-038 2012-001840-23 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT01621490). Stand des Eintrags: 03.12.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01621490	A1
76	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2020): NIBIT-ML1 - A Randomized, run-in, Multi-center, Phase II Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab and Guadecitabine or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Melanoma and NSCLC Patients Resistant to Anti-PD-1/PD-L1 (NIBIT-ML1) - ClinicalTrials.gov (NCT04250246). Stand des Eintrags: 31.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04250246	A2
77	Universitair Ziekenhuis Brussel (2016): 2016-BN-001 - A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases - ClinicalTrials.gov (NCT02941744). Stand des Eintrags: 24.01.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02941744	A2
78	Bristol-Myers Squibb (2009): CA209-004 (MDX1106-04) (Other Identifier: Medarex) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01024231). Stand des Eintrags: 17.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01024231	A1
79	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-238 2014-002351-26 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT02388906). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02388906	A3
80	University Hospital, Strasbourg, France (2019): 7102 - Cryotherapy Under Interventional Radiology Combined With in Situ Ipilimumab and a Flat Dose of Nivolumab in Stage IIIB/C Melanoma. Prospective Proof of Concept Study. - ClinicalTrials.gov (NCT03949153). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03949153	A2
81	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-064 - An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01783938). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01783938	A1
82	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2016): 2015-005429-37 2015/2334 (Other Identifier: CSET Number) - A Randomized Phase I/II Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02857569). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02857569	
83	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-067 2012-005371-13 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01844505). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01844505	A1
84	Maria Constantinou (2016): BrUOG 324 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT02656706). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02656706	A5
85	Diwakar Davar (2018): 17-169 - Neoadjuvant Phase II Study of TLR9 Agonist CMP-001 in Combination With Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With Clinically Apparent Lymph Node Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03618641). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03618641	A2
86	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG0304 1303-1217 (Other Identifier: Office of Biotechnology Activities (OBA)) - A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02054520). Stand des Eintrags: 28.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02054520	A1
87	Bristol-Myers Squibb (2014): NONE - Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02142218). Stand des Eintrags: 29.09.2016. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02142218	A1
88	Elizabeth Davis (2018): VICC MEL 18114 NCI-2018-02469 (Registry Identifier: NCI, Clinical Trials Reporting Program) - A Phase II Two-Arm Open-Label Study of Nivolumab Plus Relatlimab or Ipilimumab in Metastatic Melanoma Stratified by MHC-II Expression - ClinicalTrials.gov (NCT03724968). Stand des Eintrags: 27.04.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03724968	A1
89	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-0919 NCI-2015-00853 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NCI-2012-00665 2011-0919 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) R21CA208609 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01585194). Stand des Eintrags: 10.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01585194	A1
90	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2016): C28003 U1111-1177-4142 (Other Identifier: WHO) 2015-005554-35 (EudraCT Number) - An Open-Label, Phase 1b, Multi-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02723006). Stand des Eintrags: 24.05.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02723006	
91	University of Pittsburgh (2015): 14-115 - A Phase I Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-mutated Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02357732). Stand des Eintrags: 11.12.2015. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02357732	A1
92	Melanoma and Skin Cancer Trials Limited (2017): 01.15 - A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients With Unresectable Stage III and IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03161756). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03161756	A1
93	David Minor, MD (2016): Uveal Melanoma IIP - A Feasibility Study of Sequential Hepatic Internal Radiation and Systemic Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver. - ClinicalTrials.gov (NCT02913417). Stand des Eintrags: 25.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02913417	A1
94	Reata Pharmaceuticals, Inc. (2014): RTA 408-C-1401 - An Open-label, Multicenter, Dose-escalation, Phase 1b/2 Study of the Safety, Efficacy, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of RTA 408 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in the Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02259231). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02259231	A1
95	Yonsei University (2019): 4-2019-0461 - The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04017897). Stand des Eintrags: 12.07.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04017897	A1
96	Washington University School of Medicine (2019): 201903162 - Phase II Study of Optune Device - TT Field Plus Nivolumab and Ipilimumab for Melanoma With Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT03903640). Stand des Eintrags: 11.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03903640	A1
97	OncoSec Medical Incorporated (2017): OMS-I103 (KEYNOTE 695) Keynote-695 (Other Identifier: Merck & Co) MK3475-695 (Other Identifier: Merck & Co) - A Multicenter Phase 2, Open Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (Tavo, pIL-12) Plus Electroporation in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Who Are Progressing on Either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment (Keynote 695) - ClinicalTrials.gov (NCT03132675). Stand des Eintrags: 30.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03132675	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
98	Celgene (2016): ACE-ST-204 - A Phase 1b Study of the Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02935790). Stand des Eintrags: 24.08.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02935790	A1
99	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20494 CIIT19PLK13 (Other Identifier: Clinigen) - A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Combination With Low Dose Ipilimumab Followed Sequentially by Nivolumab in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04562129). Stand des Eintrags: 29.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562129	A1
100	Ella Therapeutics Ltd (2020): 6735-19 - A Phase Ib, Single Center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Fecal Microbial Transplantation in Combination With Nivolumab in Subjects With Metastatic Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04521075). Stand des Eintrags: 21.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04521075	A1
101	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-037 2012-001828-35 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01721746). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01721746	A1
102	Gregory Daniels (2019): UCSD IIT HD IL-2 - High Dose IL-2 in Combination With Anti-PD-1 to Overcome Anti-PD-1 Resistance in Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03991130). Stand des Eintrags: 28.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03991130	A1
103	HUYA Bioscience International (2020): HBI-8000-303 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of HBI-8000 Combined With Nivolumab Versus Placebo With Nivolumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma Not Previously Treated With PD-1 or PD-L1 Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT04674683). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04674683	A1
104	Nantes University Hospital (2017): RC17_0027 - Two-years Follow-up of Melanoma Patients Treated by Nivolumab During the French ATU Program - ClinicalTrials.gov (NCT03325257). Stand des Eintrags: 30.10.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03325257	A5
105	Bristol-Myers Squibb (2017): CA017-055 2017-002499-14 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03329846).	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03329846	
106	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (2017): EORTC-1612-MG 2017-002887-42 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT03235245). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03235245	A1
107	Checkmate Pharmaceuticals (2020): CMP-001-010 - A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Intratumoral CMP-001 in Combination With Intravenous Nivolumab in Subjects With Refractory Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04698187). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04698187	A1
108	Checkmate Pharmaceuticals (2020): CMP-001-011 - A Randomized, Open-label, Active-control, Phase 2/3 Study of First-line Intratumoral CMP-001 in Combination With Intravenous Nivolumab Compared to Nivolumab Monotherapy in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04695977). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04695977	A1
109	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2015): 15-126 - A Prospectively Designed Study to Assess the Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260) - ClinicalTrials.gov (NCT02553642). Stand des Eintrags: 24.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02553642	A1
110	Diwakar Davar (2020): 20-049 - Randomized Neoadjuvant Pilot Phase II Study of TLR9 Agonist CMP-001 in Combination With Nivolumab vs. Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With an Integrated Imaging Biomarker - ClinicalTrials.gov (NCT04401995). Stand des Eintrags: 20.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04401995	A2
111	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2019): 19-010 - Pilot Study Combining Arginine Depletion and Checkpoint Inhibition in Uveal Melanomas - ClinicalTrials.gov (NCT03922880). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03922880	A1
112	Yale University (2019): 2000025925 - A Pilot Study Using Programmed Cell Death 1 + Selected Cell Therapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04223648). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04223648	A1
113	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): J18145 IRB00188445 (Other Identifier: JHM IRB) - In Situ Vaccination With	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) as a Strategy to Overcome Resistance to Immune Checkpoint Blockade: a Phase II Clinical Trial of SBRT and Anti-PD-1 Therapy With Immunologic Correlates - ClinicalTrials.gov (NCT04042506). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04042506	
114	Fondazione Melanoma Onlus (2015): SECOMBIT 2014-004842-92 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02631447). Stand des Eintrags: 10.06.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631447	A1
115	University of Pittsburgh (2016): 15-113 - Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: A Randomized Efficacy, Safety and Biomarker Study - ClinicalTrials.gov (NCT02736123). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02736123	A2
116	Emory University (2018): IRB00104273 NCI-2018-01229 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4400-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - Pilot Integrated Biomarker Study of VX15/2503 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in Patients With Resectable Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03769155). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03769155	A5
117	Nektar Therapeutics (2020): 20-214-29/CA045-022 - A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Bempegaldesleukin Combined With Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence (PIVOT-12) - ClinicalTrials.gov (NCT04410445). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04410445	A8
118	Yale University (2020): 2000026830 - A Phase I Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Treatment NaÃ¯ve Patients With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04495257). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495257	A1
119	Intergruppo Melanoma Italiano (2018): BeyPro2 - 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. - ClinicalTrials.gov (NCT03514901). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03514901	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
120	OncoImmune, Inc. (2019): CD24-004-CINDI R44CA250889 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib/II Study Combining CD24Fc With Checkpoint Inhibitors for Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04060407). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04060407	A1
121	Sahlgrenska University Hospital, Sweden (2020): CA184-587 - SCANDIUM II Trial - A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04463368). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04463368	A1
122	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 11 - Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOugh STEreotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA) - ClinicalTrials.gov (NCT03354962). Stand des Eintrags: 04.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03354962	A1
123	Inge Marie Svane (2018): MM1807 - Efficacy of Immunotherapy in Melanoma Patients With Brain Metastases Treated With Steroids - ClinicalTrials.gov (NCT03563729). Stand des Eintrags: 12.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03563729	A1
124	University Hospital Tuebingen (2018): CA209-429 - An Open Label Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Four and More Symptomatic Brain Metastases of Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03728465). Stand des Eintrags: 06.11.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03728465	A1
125	Melanoma Institute Australia (2017): MIA2019/CT/258 - A Phase II, Open Label, Randomised, Controlled Trial of Ipilimumab and Nivolumab With Concurrent Intracranial Stereotactic Radiotherapy Versus Ipilimumab and Nivolumab Alone in Patients With Melanoma Brain Metastases. - ClinicalTrials.gov (NCT03340129). Stand des Eintrags: 14.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03340129	A1
126	Melanoma Institute Australia (2015): CA209-170 ACTRN12614001315606 (Registry Identifier: Australian New Zealand Clinical Trials Registry) ANZMTG 01.14 (Other Identifier: Australian New Zealand Melanoma Trials Group) - A Phase II Study of Nivolumab and Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Melanoma Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02374242). Stand des Eintrags: 21.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02374242	A1
127	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2018): LCCC1620 - Phase 2 Study of Denosumab in Combination With a PD-1 Inhibitor in Subjects With Stage III/IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03620019). Stand des Eintrags:	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	09.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620019	
128	Leiden University Medical Center (2020): NL69508.058.19 - Phase1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion With Ipilimumab Plus Nivolumab in Advanced Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04283890). Stand des Eintrags: 25.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04283890	A1
129	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-789 - Economic Burden of Adverse Events Associated With Follow-Up Frequency Among Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03165409). Stand des Eintrags: 05.10.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165409	A1
130	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2019): 2018LS110 - A Phase 2 Study of Palliative Radiation and Combination Sequential Immunotherapy for Metastatic Cutaneous Melanoma and Ocular Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03850691). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03850691	A1
131	Yale University (2018): 2000020477 - A Pilot Study Using Short-Term Cultured Anti-Tumor Autologous Lymphocytes Following a Lymphocyte Depleting Regimen in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03526185). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03526185	A1
132	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15400 NCI-P-7997 (Other Identifier: NCI Protocol Number) CA209-006/007 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) 10-15526-99-01 (Other Grant/Funding Number: NCI) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01176461). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01176461	A1
133	Radboud University (2016): MOMEL27 - COWBOY - Phase 2 Study With COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in B-RAF V600E/K Mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize Nivolumab and Ipilimumab therapY - ClinicalTrials.gov (NCT02968303). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02968303	A2
134	Hospices Civils de Lyon (2020): 69HCL20_0492 2020-A02372-37 (Other Identifier: ID-RCB) - Impact of Telemonitoring for the Management of Side Effects in Patients With Melanoma, Lung or Renal Cancer, Treated With Immunotherapy Combination of Nivolumab and Ipilimumab. - ClinicalTrials.gov (NCT04605146). Stand des Eintrags: 27.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04605146	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
135	HUYA Bioscience International (2016): HBI-8000-302 - A Phase 1b/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors Including Melanoma, Renal Cell Carcinoma (RCC), and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - ClinicalTrials.gov (NCT02718066). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02718066	A1
136	University Medical Center Groningen (2016): 31052016 - PD-L1 PET Imaging in Patients With an Inoperable Melanoma With Brain Metastasis and Eligible for Treatment With Nivolumab. - ClinicalTrials.gov (NCT03520634). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03520634	A1
137	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2016): J15214 NCI-2016-00370 (Registry Identifier: CTRP) IRB00086553 (Other Identifier: JHMIRB) - A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Nivolumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine - ClinicalTrials.gov (NCT02716948). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02716948	A1
138	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2016): MCC-18377 - A Pilot Clinical Trial Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02652455). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652455	A1
139	Sahlgrenska University Hospital, Sweden (2018): SUGBG-KIR-2018-001 - A Phase Ib/II Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial Evaluating the Effect of Nivolumab for Patients With In-transit Melanoma Metastases Treated With Isolated Limb Perfusion - the NivoILP Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03685890). Stand des Eintrags: 22.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03685890	A1
140	Calithera Biosciences, Inc (2016): CX-839-004 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced/Metastatic Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02771626). Stand des Eintrags: 30.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02771626	A1
141	University Medical Center Groningen (2015): 201500776 - An Open-label, Single-arm, Phase II, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Nivolumab/Ipilimumab Combination Therapy in Metastatic Melanoma Patients With Symptomatic Brain Metastases. - ClinicalTrials.gov (NCT02621515). Stand des Eintrags: 26.07.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02621515	A1
142	Yale University (2018): 2000021757 - 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	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Disease Has Progressed on Anti-PD- 1/PD-L1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03502330). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03502330	
143	Eric Bernicker, MD (2016): Pro00014976 - ENSIGN: Phase II Window of Opportunity Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy and In Situ Gene Therapy Followed by Nivolumab in Metastatic Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinoma and Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02831933). Stand des Eintrags: 19.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02831933	A1
144	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2020): 19-002060 NCI-2020-02590 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 19-002060 (Other Identifier: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center) - A Phase 2 Study of Combination Treatment of Binimetinib and Nivolumab for Advanced V600BRAF Wildtype Melanoma With Innate Anti-PD-1 Resistance - ClinicalTrials.gov (NCT04375527). Stand des Eintrags: 13.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04375527	A1
145	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2019): UPCC 02619 - Adjuvant Nivolumab or Ipilimumab + Nivolumab Determined By Pathological Response To A Single Dose Of Neoadjvuant Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT04013854). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04013854	A2
146	Emory University (2018): IRB00105605 NCI-2018-01804 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4457-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - A Randomized Phase 2 Study of Rituxan Hycela in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Combination Immune Checkpoint Blockade With Nivolumab and Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT03719131). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03719131	A1
147	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-00105 NCI-2017-00105 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S1616 S1616 (Other Identifier: SWOG) S1616 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03033576). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03033576	A1
148	University of Utah (2018): 17-001570 NCI-2017-02395 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 17-001570 (Other Identifier: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center) P30CA016042 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03425461). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03425461	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
149	The Netherlands Cancer Institute (2016): M16OPN 2016-001984-35 (EudraCT Number) CA209-701 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal Neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - ClinicalTrials.gov (NCT02977052). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02977052	A2
150	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG2103 - A Phase 1/2 Study of the Concomitant Administration of Indoximod Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02073123). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02073123	A1
151	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02674 NCI-2014-02674 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6141 EA6141 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6141 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02339571). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02339571	A1
152	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 17-162 - A Phase II Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03122522). Stand des Eintrags: 16.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03122522	A1
153	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0605 NCI-2016-01940 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2015-0605 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase II Study of the TRIplet Combination of Dabrafenib, Nivolumab, and Trametinib in Patients With Metastatic Melanoma (TRIDeNT) - ClinicalTrials.gov (NCT02910700). Stand des Eintrags: 15.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02910700	A1
154	Case Comprehensive Cancer Center (2020): CASE6620 - Low-Dose-Rate Brachytherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibition in Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04620603). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04620603	A2
155	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01747 NCI-2014-01747 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6134 EA6134 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6134 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing) a Phase III Trial - ClinicalTrials.gov (NCT02224781). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02224781	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
156	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-9TW - Retrospective Chart Review Study of First-line Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma in the United Kingdom - ClinicalTrials.gov (NCT03448497). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03448497	A1
157	Southwest Oncology Group (2020): S2000 NCI-2020-05496 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S2000 (Other Identifier: SWOG) S2000 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase 2 Trial of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab vs Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04511013). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04511013	A1
158	National Cancer Institute (NCI) (2013): NCI-2013-01703 NCI-2013-01703 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 13-304 9377 (Other Identifier: Dana-Farber Cancer Institute) 9377 (Other Identifier: CTEP) P30CA006516 (U.S. NIH Grant/Contract) U01CA062490 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186709 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01940809). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01940809	A1
159	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 08 - TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03348891). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03348891	A2
160	Leiden University Medical Center (2018): NL64805.000.18 - Adoptive TIL Therapy With Low-dose IFN-alpha Plus Anti-PD1 in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03638375). Stand des Eintrags: 20.08.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03638375	A2
161	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-437 - Projecting Survival for Patients Treated With First-Line Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy Using a Prognostic Model and Cost Per Responder Model of Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03438279). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03438279	A2
162	University of Washington (2017): 9712 NCI-2016-01816 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 9712 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) P30CA015704 (U.S. NIH Grant/Contract) RG3117000 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) - ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03050060). Stand des Eintrags: 14.01.2021.	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050060	
163	Lawson Health Research Institute (2018): MIMic - Fecal Microbial Transplantation in Combination With Immunotherapy in Melanoma Patients (MIMic) - ClinicalTrials.gov (NCT03772899). Stand des Eintrags: 16.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03772899	A2
164	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-234 - Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice - ClinicalTrials.gov (NCT02847728). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02847728	A5
165	Jason J. Luke, MD (2019): HCC 19-097 - A Phase Ib/II Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Ipilimumab in Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, and Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04074967). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04074967	A1
166	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2015): NIBIT-M2 - A Randomized, Phase III Study of Fotemustine Versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab or the Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma With Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT02460068). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02460068	A1
167	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01239 NCI-2017-01239 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A091603 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A091603 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03220009). Stand des Eintrags: 03.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03220009	A2
168	Optimata Ltd. (2015): OPTI-007 - Multi-centre, Retrospective, Open Label Study, to Establish and Validate ML-PrediCare for Patients of Advanced Melanoma Undergoing Immunotherapy, as a 1st, 2nd and Later Lines - ClinicalTrials.gov (NCT02581228). Stand des Eintrags: 27.09.2016. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02581228	A1
169	BioNTech US Inc. (2016): NT-001 - An Open-label, Phase IB Study of NEO-PV-01 + Adjuvant With Nivolumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma or Transitional Cell Carcinoma of the Bladder - ClinicalTrials.gov (NCT02897765). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02897765	A2
170	ECOG-ACRIN Cancer Research Group (2020): EA6192 NCI-2020-04463 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6192 (Other	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6192 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of Biomarker Driven Early Discontinuation of Anti-PD-1 Therapy in Patients With Advanced Melanoma (PET-Stop) - ClinicalTrials.gov (NCT04462406). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04462406	
171	University Medical Center Groningen (2015): 22102014 - [18F]FB-IL2 Imaging of T Cell Response as Biomarker to Guide Treatment Decisions in Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02922283). Stand des Eintrags: 23.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922283	A1
172	Evaxion Biotech A/S (2020): EVX-02-001 - A Phase 1/2, Study of Adjuvant Immunotherapy With EVX-02 and Anti-PD-1 After Complete Resection of Stage IIIB/IIIC/IIID or Stage IV Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence - ClinicalTrials.gov (NCT04455503). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04455503	A2
173	Apexigen, Inc. (2017): APX005M-002 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer and Subjects With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03123783). Stand des Eintrags: 14.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03123783	A1
174	AHS Cancer Control Alberta (2016): IIT-RATIO-CCI-01 - Rational Approach To Immuno-Oncology Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02700971). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02700971	A1
175	Assistance Publique Hopitaux De Marseille (2017): 2017-01 2017-001197-42 (EudraCT Number) - Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting Programmed Cell Death 1 (PD-1) - ClinicalTrials.gov (NCT03313544). Stand des Eintrags: 18.10.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03313544	A5
176	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2015-0041 NCI-2015-01520 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2015-0041 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02519322). Stand des Eintrags: 30.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02519322	A2
177	Carlo Contreras (2021): OSU-20221 NCI-2020-13282 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Intralesional Influenza Vaccine for Patients With Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04697576). Stand des	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04697576	
178	Celldex Therapeutics (2014): CDX011-05 - A Phase 2 Study of Glembatumumab Vedotin, an Anti-gpNMB Antibody-drug Conjugate, as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02302339). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02302339	A1
179	Ahmad Tarhini (2016): 15-114 - A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy: Efficacy and Biomarker Study - ClinicalTrials.gov (NCT02796352). Stand des Eintrags: 20.04.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02796352	A1
180	NantKwest, Inc. (2017): QUILT-3.046 - NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed on or After Chemotherapy and Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03167177). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03167177	A1
181	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 18P.042 - Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Immunoembolization for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03472586). Stand des Eintrags: 28.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03472586	A1
182	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-869 - Postmarketing Study to Assess the Safety of Nivolumab as a First- and Second-line Treatment in Patients With Metastatic Melanoma or as a Second-line Treatment for Metastatic Lung Cancer (Squamous and Nonsquamous), Metastatic Renal Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adult Patients in Mexico - ClinicalTrials.gov (NCT03161613). Stand des Eintrags: 17.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03161613	A1
183	Nina Bhardwaj (2017): GCO 16-2526 - A Phase II Study Assessing the Effect of Pembrolizumab Induced Changes to the NK Cell Exhaustion Phenotype on the Efficacy of PD-1 Targeted Treatment in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03241927). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241927	A1
184	Institut Claudius Regaud (2018): 18 CUTA 05 - Evaluation of Sphingolipids as Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03627026). Stand des Eintrags: 06.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03627026	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
185	Hospices Civils de Lyon (2019): 69HCL19_0115 2019-001399-13 (EudraCT Number) - MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable Neuroblastoma RAS (NRAS) Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib Plus Hydroxychloroquine in Patients With NRAS Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03979651). Stand des Eintrags: 08.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03979651	A1
186	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0158 NCI-2020-06112 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0158 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Diet and Immune Effects Trial: DIET- A Randomized Double Blinded Dietary Intervention Study in Patients With Metastatic Melanoma Receiving Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04645680). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04645680	A1
187	University of Regensburg (2019): 16-101-0125 - Immune Monitoring During Systemic Therapy of Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04158544). Stand des Eintrags: 08.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04158544	A1
188	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2016): P150960 - Definition and Validation of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 Antibody Used Alone or an Association With antiCTLA4 in the Treatment of Advanced Melanoma : PREDIMEL - ClinicalTrials.gov (NCT02938728). Stand des Eintrags: 25.10.2016. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02938728	A1
189	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2019): 19-012 - Why Do Patients Agree To or Decline Adjuvant Immunotherapy and Are They Satisfied With Their Decision? - ClinicalTrials.gov (NCT03843593). Stand des Eintrags: 13.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03843593	A2
190	University Hospital, Ghent (2020): BC-5765 - BLood Groups as Biomarker to Optimize Odds of Response to Anti-PD-1 Drugs (BLOOD Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT04473027). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04473027	A5
191	University of Wisconsin, Madison (2017): UW16032 2017-0046 (Other Identifier: Institutional Review Board) P30CA014520 (U.S. NIH Grant/Contract) A534260 (Other Identifier: UW Madison) SMPH\MEDICINE\HEM-ONC (Other Identifier: UW Madison) Protocol Version 6/19/2019 (Other Identifier: UW Madison) - Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03356470). Stand des Eintrags: 19.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03356470	A1
192	Replimune Inc. (2018): RPL-001-16 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03767348). Stand des	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03767348	
193	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0567 NCI-2018-01211 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2016-0567 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase I/Ib Study of Concurrent Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD) - ClinicalTrials.gov (NCT03025256). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03025256	A1
194	Zarour, Hassane, MD (2017): 17-034 - Phase II Feasibility Study of Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Advanced Melanoma Patients Not Responding to PD-1 Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT03341143). Stand des Eintrags: 15.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03341143	A1
195	Ardigen (2019): MMP POIR.04.01.02-00-0025/17 (Other Grant/Funding Number: The National Centre for Research and Development) - Polish Microbiome Map - ClinicalTrials.gov (NCT04169867). Stand des Eintrags: 20.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04169867	A5
196	Jason J. Luke, MD (2020): HCC 20-228 - Phase I Study Investigating the Safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With Anti-PD1 and Anti-IL-8 for the Treatment of Multiple Metastases in Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04572451). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04572451	A1
197	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0353 NCI-2020-05358 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0353 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Bone Loss in Cancer Survivors Receiving Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04516122). Stand des Eintrags: 18.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04516122	A5
198	Bristol-Myers Squibb (2016): CA017-003 2015-004914-79 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02658890). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02658890	A1
199	Genocea Biosciences, Inc. (2018): GEN-009-101 - A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03633110). Stand des Eintrags: 06.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03633110	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
200	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Infliximab and Lower Exposure Corticosteroids vs Methylprednisolone and Higher Exposure Oral Corticosteroids for the Management of Immune-Related Severe or Persistent Diarrhea in Patients Treated With Yervoy (Ipilimumab) and/or Opdivo (Nivolumab) - ClinicalTrials.gov (NCT02763761). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02763761	A2
201	Ardigen (2019): BioForte POIR.01.01.01-00-0347/17 (Other Grant/Funding Number: The National Centre for Research and Development) - Development of BioForte Technology for in Silico Identification of Valuable Genomic Features That Are Candidates for Microbiome-based Therapeutics and Diagnostics. - ClinicalTrials.gov (NCT04136470). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04136470	A2
202	Vedanta Biosciences, Inc. (2019): VE800-001 - Phase 1 Study of VE800 and Nivolumab in Patients With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04208958). Stand des Eintrags: 04.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04208958	A1
203	Bristol-Myers Squibb (2007): CA209-001 ST MDX1106-01 (Other Identifier: BMS) - A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT00441337). Stand des Eintrags: 20.02.2015. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00441337	A1
204	University Hospital Heidelberg (2017): Sportivumab/S-103/2017 - Sportivumab - Feasibility of Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03171064). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03171064	A2
205	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01979 NCI-2017-01979 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10157 (Other Identifier: Duke University - Duke Cancer Institute LAO) 10157 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186704 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib/II Clinical Trial of Glembatumumab Vedotin and Nivolumab in Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03326258). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03326258	A1
206	Dragonfly Therapeutics (2020): DF6002-001 - A Phase 1/2, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF6002 as a Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications - ClinicalTrials.gov (NCT04423029). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04423029	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
207	Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02983045). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983045	A1
208	National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-00239 NCI-2019-00239 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ETCTN10214 10214 (Other Identifier: JHU Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center LAO) 10214 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186691 (U.S. NIH Grant/Contract) - Immune Checkpoint Blockade for Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT03816332). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03816332	A1
209	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0148 NCI-2020-06904 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0148 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - The Role of Nodal Radiation Therapy in Sentinel Lymph Node Positive Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04594187). Stand des Eintrags: 20.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04594187	A2
210	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01222 NCI-2014-01222 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ADVL1412 (Other Identifier: Pediatric Early Phase Clinical Trial Network) ADVL1412 (Other Identifier: CTEP) UM1CA097452 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02304458). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02304458	A1
211	National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-05956 NCI-2020-05956 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10387 (Other Identifier: Montefiore Medical Center-Einstein Campus) 10387 (Other Identifier: CTEP) P30CA013330 (U.S. NIH Grant/Contract) - Pilot Trial of Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Solid Tumors in Patients With HIV Infection - ClinicalTrials.gov (NCT04514484). Stand des Eintrags: 05.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04514484	A1
212	Rutgers, The State University of New Jersey (2017): 051707 NCI-2017-01155 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Pro20170000453 051707 (Other Identifier: Rutgers Cancer Institute of New Jersey) P30CA072720 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies - ClinicalTrials.gov (NCT03229278). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03229278	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
213	University Medical Center Groningen (2015): METc 2012/085 - Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. - ClinicalTrials.gov (NCT02600143). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02600143	A5
214	Prof. Gal Markel (2019): SHEBA-19-6136-GM-CTIL - A Pilot Study, Single-Center, Open-Label, Sequentional Immuno Apheresis Plasma Volume Escalation Cohort Study of Removal of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 (sTNFR1/2) With or Without Nivolumab in Patients With Inoperable or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04142931). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04142931	A1
215	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2015): IPI-549-01 - A Phase 1/1b First-In-Human, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549 Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02637531). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02637531	A1
216	Bristol-Myers Squibb (2008): CA209-003 MDX1106-03 (Other Identifier: BMS) - A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose Escalation Study of BMS-936558 (Nivolumab) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT00730639). Stand des Eintrags: 24.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00730639	A1
217	Iovance Biotherapeutics, Inc. (2018): IOV-COM-202 2018-001608-12 (EudraCT Number) - A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03645928). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03645928	A1
218	The Affiliated Hospital of Qingdao University (2019): Ic-01 - Real World Study of Immunotherapy-Comparison of Four PD-1 Agents in China - ClinicalTrials.gov (NCT03966456). Stand des Eintrags: 29.05.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03966456	A5
219	Oncovir, Inc. (2015): ONC2014-001 1R44CA183075-01A1 (U.S. NIH Grant/Contract) - In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral HiltonolÂ® (Poly-ICLC): An Adaptive, Multicenter, Phase II Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT02423863). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02423863	A2
220	Fate Therapeutics (2019): FT500-101 - FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1) - ClinicalTrials.gov (NCT03841110). Stand des Eintrags:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	02.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03841110	
221	Centre hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al (CHUM) (2016): 16.206 OZM-080 (Other Identifier: CRO) - A Phase II, Multi-centre Study, of Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer and Renal Cell Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02978404). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02978404	A1
222	University Hospital, Ghent (2018): EC2017/1678 - CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial - ClinicalTrials.gov (NCT03511391). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03511391	A1
223	CCTU- Cancer Theme (2019): MITRE C7535/A27717 (Other Grant/Funding Number: Cancer Research UK) - An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04107168). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04107168	A5
224	The Christie NHS Foundation Trust (2018): CFTSp129 - A Parallel Arm, Biomarker Driven, Phase II Trial to Determine the Role of Circulating Tumour DNA in Guiding a Switch Between Targeted Therapy and Immune Therapy in Patients With Advanced Cutaneous Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03808441). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03808441	A1
225	UniversitÃ Politecnica delle Marche (2020): ICI-DISCOVER - Incidence, Clinical Management and Molecular Factors Associated With the Development of Immune-related Adverse Events in Cancer Patients Receiving PD-1 and PD-L1 Inhibitors: a Prospective Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT04268368). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04268368	A5
226	Altor BioScience (2017): CA-ALT-803-02-17 - QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03228667). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03228667	A2
227	University Hospital, Brest (2017): CHECKAUTO - Retrospective Observational Study on the Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Advanced Melanoma and Lung Cancers in Patients With Pre-Existing Autoimmune Diseases - ClinicalTrials.gov (NCT03140137). Stand des Eintrags: 22.04.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03140137	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
228	Nektar Therapeutics (2018): 17-262-01 2018-004625-84 (EudraCT Number) - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion Study of NKTR-262 in Combination With Bempegaldesleukin (NKTR-214) and in Combination With Bempegaldesleukin Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03435640). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03435640	A2
229	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (2017): BBI-DSP7888-102CI - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03311334). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03311334	A1
230	Dan Zandberg (2019): HCC 18-190 - A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT04114136). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04114136	A1
231	Sarcoma Oncology Research Center, LLC (2017): SOC-1701 - A Phase 1/2 Study Using Nivolumab and ABI-009 for Advanced Sarcoma, Advanced Carcinoma Treated With PD1 Inhibitors, and Tumors With Genetic Mutations Sensitive to mTOR Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03190174). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03190174	A1
232	Incyte Corporation (2014): INCB 24360-204 / ECHO-204 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204) - ClinicalTrials.gov (NCT02327078). Stand des Eintrags: 28.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02327078	A1
233	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT03693014). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03693014	A2
234	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2015-00054 NCI-2015-00054 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EAY131 EAY131 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EAY131 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) - ClinicalTrials.gov (NCT02465060). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02465060	A5
235	BioAtla, LLC (2018): BA3011-001 - A Phase 1/2 Dose Escalation and Dose Expansion Study of BA3011 Alone and in Combination With Nivolumab in	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Adult and Adolescent Patients 12 Years and Older With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03425279). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03425279	
236	Toray Industries, Inc (2019): 950P1V02 - A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03872947). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03872947	A1
237	Western Sydney Local Health District (2020): 2020/PID02542 - Risk Factors of Immune-ChEckpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity - ClinicalTrials.gov (NCT04631731). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04631731	A1
238	Antoinette J Wozniak (2019): 19-135 - A Randomized Non-inferiority Trial Evaluating the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04157985). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04157985	A1
239	Columbia University (2018): AAAS1021 - Trial of Nivolumab With Vismodegib in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) - ClinicalTrials.gov (NCT03767439). Stand des Eintrags: 18.12.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03767439	A1
240	Eli Lilly and Company (2013): 17159 J1L-AM-JZGA (Other Identifier: Eli Lilly and Company) AM0010-001 (Other Identifier: ARMO BioSciences) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02009449). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02009449	A1
241	PACT Pharma, Inc. (2019): PACT-0101 - A Phase 1a/1b, Open-label First-in-human Study of the Safety, Tolerability and Feasibility of Gene-edited Autologous NeoTCR-T Cells (NeoTCR-P1) Administered as a Single Agent or in Combination With Anti-PD-1 to Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03970382). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03970382	A1
242	Sarah Sammons, MD (2020): Pro00103812 CA184-583 (Other Identifier: Bristol Myers Squibb) - A Randomized Phase II Trial of Surgery and Stereotactic Radiosurgery With and Without Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Surgically-resectable, Solid Tumor Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04434560). Stand des Eintrags: 02.12.2020.	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04434560	
243	University Health Network, Toronto (2019): IO-Breathomics 19-5936 (Other Identifier: CAPCR-University Health Network) - Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy - ClinicalTrials.gov (NCT04146064). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04146064	A2
244	Bristol-Myers Squibb (2021): CA045-020 2020-000854-85 (EudraCT Number) - Phase 1/2 Study of Bempegaldesleukin in Combination With Nivolumab in Children, Adolescents, and Young Adults With Recurrent or Refractory Malignancies (PIVOT IO 020) - ClinicalTrials.gov (NCT04730349). Stand des Eintrags: 29.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04730349	A1
245	Incyte Corporation (2017): INCB 24360-208 (ECHO-208) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208) - ClinicalTrials.gov (NCT03347123). Stand des Eintrags: 16.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03347123	A1
246	Karyopharm Therapeutics Inc (2016): KCP-9274-901 - A Phase 1 Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of KPT-9274, a Dual Inhibitor of PAK4 and NAMPT, in Patients With Advanced Solid Malignancies or Non-Hodgkin's Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT02702492). Stand des Eintrags: 29.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02702492	A1
247	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	A1
248	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1949-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173	A1
249	Rgenix, Inc. (2016): RGX-104-001 - A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma With an Expansion in Select Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02922764). Stand des Eintrags:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	17.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922764	
250	Tesaro, Inc. (2016): 213348 4020-01-001 (Other Identifier: Tesaro) - A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-022, an Anti-TIM-3 Monoclonal Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors (AMBER) - ClinicalTrials.gov (NCT02817633). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02817633	A1
251	Presage Biosciences (2020): PBI-MST-01 - A Phase 0 Master Protocol Using the CIVOÂ® Platform to Evaluate Intratumoral Microdoses of Anti-Cancer Therapies in Patients With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04541108). Stand des Eintrags: 10.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04541108	A5
252	Trillium Therapeutics Inc. (2016): TTI-621-02 - A Phase 1 Dose Escalation Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Percutaneously-Accessible Solid Tumors and Mycosis Fungoides - ClinicalTrials.gov (NCT02890368). Stand des Eintrags: 15.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02890368	A1
253	MultiVir, Inc. (2018): Ad-p53-002 - A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03544723). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03544723	A1
254	Immodulon Therapeutics Ltd (2016): IMM-101-011 2016 001459 28 (EudraCT Number) CANC 32085 (Other Identifier: National Institute for Health Research (UK)) - A Novel Phase I/IIa Open Label Study of IMM 101 in Combination With Selected Standard of Care (SOC) Regimens in Patients With Metastatic Cancer or Unresectable Cancer at Study Entry - ClinicalTrials.gov (NCT03009058). Stand des Eintrags: 09.08.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03009058	A1
255	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): - 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). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003583-12	A1
256	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-915 - A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. - EU-CTR (2016-003729-41). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41	A3

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
257	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): - A Phase 1/2a First-In-Human Study of BMS-986218 Monoclonal Antibody Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors. (2017-000597-11). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000597-11	A1
258	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): - A Phase 1/2 First-in-Human Study of BMS-986249 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors (2018-000416-21). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000416-21	A1
259	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-76K - (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 76K) - EU-CTR (2019-001230-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001230-34	A1
260	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA017-055 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-986205 Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Metastatic or Unresectable Melanoma that is Previously Untreated - EU-CTR (2017-002499-14). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14	A1
261	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): - 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 Metast... (2012-005371-13). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005371-13	A1
262	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma (2016-001941-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001941-26	A1
263	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): - A Phase 3, Randomized, Open-label Study of NKTR-214 Combined with Nivolumab Versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma (2018-001423-40). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001423-40	A1
264	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA224-020 - A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2014-002605-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
265	Achilles Therapeutics Limited (2019): - An open-label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with metastatic or recurrent melanoma. (2018-003446-16). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003446-16	A1
266	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): - 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 Previousl (2015-004920-67). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004920-67	A2
267	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA209-066 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2012-003718-16). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16	A1
268	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): CA209-238 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence - EU-CTR (2014-002351-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26	A3
269	University of Essen (2015): IMMUNED - A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease - EU-CTR (2014-001167-12). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen
270	UZ Brussel (2018): 2018-BN-001 - A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma - EU-CTR (2018-004003-39). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	A2
271	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-8KX - Phase I/II pharmacokinetic multi-tumor study of subcutaneous formulation of nivolumab monotherapy - EU-CTR (2018-001585-42). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001585-42	A1
272	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): - 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	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Revised Protocol 00b - UK on... (2012-002249-39). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002249-39	
273	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA209-037 - A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigatorâ€™s Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy - EU-CTR (2012-001828-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35	A1
274	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2019): - Primary Ipilimumab and Nivolumab combo-immunotherapy followed by adjuvant Nivolumab in locally advanced or limited metastatic melanoma. (2018-002172-40). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002172-40	A2
275	GRUPO ESPAÃ‘OL MULTICISPLINAR DE MELANOMA (2015): GEM-1402 - Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma. - EU-CTR (2015-004429-15). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15	A2
276	Nektar Therapeutics (2020): 20-214-29/CA045-022 - A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Bempegaldesleukin Combined with Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence (PIVOT-12) - EU-CTR (2020-000917-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000917-34	A3
277	Finnish Melanoma Group (2018): SEACAP - The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma - EU-CTR (2018-003616-49). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49	A1
278	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-848 - A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden (TMB-H) - EU-CTR (2016-002898-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002898-35	A1
279	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-401 - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma - EU-CTR (2015-001274-17). [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17	
280	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA223-001 - A Phase I /II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors - EU-CTR (2016-001359-36). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36	A1
281	Sahlgrenska University Hospital (2020): CA184-587 - A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination with Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Uveal Melanoma Metastases - EU-CTR (2020-003188-24). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003188-24	A1
282	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209172 - 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 - EU-CTR (2014-001286-28). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28	A1
283	Fondazione Melanoma (ONLUS) (2017): SECOMBIT - A three arms prospective randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation. - EU-CTR (2014-004842-92). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	A1
284	Fondazione Melanoma ONLUS (2013): VEMUPLINT - Phase I-II study of the combination vemurafenib plus PEG-interferon in advanced melanoma patients harboring the V600BRAF mutation - EU-CTR (2013-003730-33). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33	A1
285	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA044-001 - Phase 1/2 Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2018-002108-15). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002108-15	A1
286	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-038 - An exploratory study of the biologic effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination with Ipilimumab Treatment in Subjects with Advanced melanoma (Unresectable or metastatic) - EU-CTR (2012-001840-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001840-23	
287	NKI-AVL (2011): N11RFA - Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM) - EU-CTR (2011-004200-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38	A1
288	Sahlgrenska University Hospital (2018): SUGBG-KIR-2018-001 - A phase Ib/II randomized double-blind placebo controlled trial evaluating the effect of nivolumab for patients with in-transit melanoma metastases treated with isolated limb perfusion - EU-CTR (2017-004200-21). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004200-21	A1
289	Incyte Corporation (2017): INCB24360-208 - Malignancies (ECHO-208) - EU-CTR (2017-001743-12). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12	A1
290	Center for Cancer Immune Therapy (2017): MM1636 - Combination therapy with Nivolumab and PD-L1/IDO peptide vaccine with Montanide to patients with metastatic malignant melanoma - EU-CTR (2016-004527-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23	A2
291	4SC AG (2017): 4SC-202-2-2017 - An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-responding to prior Anti-PD-1 Therapy â€“ The SENSITIZE Study - EU-CTR (2017-001050-33). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	A1
292	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA184-243 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment versus Chemotherapy for Subjects with Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control with Ipilimumab Therapy - EU-CTR (2012-003291-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38	A2
293	F. Hoffman-La Roche Ltd. (2019): MO39136 - THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB AND VEMURAFENIB IN BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES - EU-CTR (2018-000759-41). [Zugriff:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	
294	Antoni van Leeuwenhoek Hospital (2017): CA209-701/M16OPN/NL5890 - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - EU-CTR (2016-001984-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35	A2
295	HÃ´pitaux Universitaires de Strasbourg (2018): 7102 - Cryotherapy under interventional radiology combined with in situ ipilimumab and a flat dose of Nivolumab in stage IIIB/C melanoma. Prospective proof of concept study. - EU-CTR (2018-003521-28). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003521-28	A2
296	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab - EU-CTR (2019-004380-40). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004380-40	A2
297	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA224-083 - Progressed on Anti-PD-1 Therapy - EU-CTR (2019-000132-25). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25	A1
298	NIBIT (NETWORK ITALIANO PER LA BIO-IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI) (2010): NIBIT-M1 - A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - EU-CTR (2010-019356-50). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50	A1
299	University Hospital Essen, Department of Dermatology (2019): CA209-7DL - Adjuvant nivolumab treatment in stage II high-risk melanoma â€“ A randomized, controlled, phase III trial with biomarker-based risk stratification - EU-CTR (2019-002276-13). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002276-13	A1
300	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (2018): STH19290 - DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma - EU-CTR (2017-002435-42). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	A1
301	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2018): 2125-MEL-301 - A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	with Anti-PD-1 Refractory Melanoma - EU-CTR (2017-002454-36). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36	
302	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (2018): nivoipi01 - AT 1MG/KG â€“ NIVOIPI01) - EU-CTR (2016-000742-61). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61	A1
303	Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (2019): N19TVN - Neo-adjuvant T-VEC + NivolumabAnti-PD-1 combination therapy for resectable early metastatic (stage IIIB/C/D-IV M1a) melanoma with injectable disease - EU-CTR (2019-001911-22). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001911-22	A2
304	University Clinical Center of Tuebingen (2011): BMS-TUE-01 - A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma - EU-CTR (2010-019033-98). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98	A2
305	National Center for Cancer Immune Therapy (2018): MM1807 - Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids - EU-CTR (2018-000875-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	A1
306	University Hospital TÃ¼bingen (2017): CA209-429 - An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma - EU-CTR (2016-004614-10). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10	A2
307	Novartis Pharma AG (2018): CPDR001J2201 - A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma - EU-CTR (2018-000610-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38	A1
308	Immodulon Therapeutics Ltd (2018): IMM-101-015 - A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination with Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Melanoma - EU-CTR (2018-001346-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001346-34	A1
309	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2018): EORTC-1612-MG - Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation : an EORTC randomized phase II study (EBIN) - EU-CTR (2017-002887-42). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42	
310	Ultimovacs ASA (2020): UV1-202 - A Randomized Phase II, Open-label, Active-controlled, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination with Nivolumab and Ipilimumab as First-line Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2019-002026-75). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002026-75	A1
311	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA011-001 - Tumors or Hematologic Malignancies - EU-CTR (2015-000324-29). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29	A1
312	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA186006 - Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. - EU-CTR (2007-003993-24). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24	A1
313	NewLink Genetics Corporation (2017): NLG2107 - A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - EU-CTR (2017-003634-93). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93	A1
314	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA184-029 - Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group - EU-CTR (2007-001974-10). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10	A1
315	OncoSec Medical Incorporated (2019): OMS-I103 - A Multicenter Phase 2, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (tavo, pIL-12) plus Electroporation in Combination with Intravenous Pembrolizumab in Patients with Stage III/IV Melanoma who are Progressing on either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment - EU-CTR (2019-001409-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26	A2
316	Delcath Systems, Ltd (2016): PHP-OCM-301A - A Single-arm, Multi-centre, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma. - EU-CTR (2015-000417-44). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	
317	University Medical Center Groningen (2015): CA209-322 - An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivolumab/ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma patients with symptomatic brain metastases. - EU-CTR (2015-003199-56). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56	A1
318	Eisai Ltd. (2017): E7080-A001-111 - A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors - EU-CTR (2017-000300-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	A1
319	Alcedis GmbH (2018): ISS20159321 - Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement - EU-CTR (2016-001925-15). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	A1
320	Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (2014): M14TIL - Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by infusion of tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard ipilimumab treatment in metastatic melanoma - EU-CTR (2013-005406-54). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54	A1
321	Hospices Civils de Lyon (2019): 69HCL19_0115 - MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL - EU-CTR (2019-001399-13). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13	A1
322	Radboudumc (2019): MOMEL27 - Phase 2 Study testing the COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in BRAF V600 mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize immunotherapY with Nivolumab and Ipilimumab (COWBOY) - EU-CTR (2016-003279-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003279-23	A2
323	University Hospital of the Friedrich-Alexander University Erlangen-NÃ¼rnberg (2018): PROMIT - A Phase 2, single arm study on dacarbazine (DTIC) followed by immunotherapy re-challenge in unresectable or metastatic melanoma with primary resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA4 Blockade - EU-CTR (2017-003556-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23	
324	Leiden University Medical Center (2020): NL69508.058.19 - Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN) - EU-CTR (2018-004248-49). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49	A1
325	incyte Corporation (2017): INCB24360-204 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers - EU-CTR (2016-002423-29). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002423-29	A1
326	Apexigen, Inc. (2019): APX005M-002 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination with Nivolumab in Subjects with Non-small Cell Lung Cancer and Subjects with Metastatic Melanoma - EU-CTR (2018-003866-14). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14	A1
327	Grupo EspaÃ±ol Multidisciplinar de Melanoma (2014): GEM-1202 - A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES. - EU-CTR (2013-001132-22). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22	A1
328	Cliniques Universitaires Saint-Luc (2019): LUC19-002 - in patients with advanced Â« cold Â» solid tumors - EU-CTR (2019-000572-41). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000572-41	A1
329	VACCIBODY A.S. (2017): VBN-01 - and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade - EU-CTR (2017-002474-39). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	A2
330	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	A1
331	Replimune Inc. (2017): RPL-001-16 - 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 [IGNYTE] - EU-CTR (2016-004548-12). [Zugriff:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12	
332	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-025 - A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols - EU-CTR (2005-006083-57). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57	A2
333	ClÃnica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra (2018): INTRUST - PHASE I - II STUDY OF INTRATUMORAL URELUMAB COMBINED WITH NIVOLUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS - EU-CTR (2017-005106-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005106-35	A2
334	ICORG the all Ireland Co-operative Oncology Research Group (2005): ICORG 05-11/NSABP B-38 - 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) - EU-CTR (2005-004822-19). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19	A1
335	Nektar Therapeutics (2017): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients with Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - EU-CTR (2016-003543-11). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11	A1
336	Gemeinn. Salzburger Landeskliniken BetriebsGesmbH, University Hospital for Dermatology, EB-House Austria (2017): RigosertibforRDEB-SCC - A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-003832-19). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19	A1
337	Bristol Myers Squibb International Corporation (2008): CA182-026 - A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. - EU-CTR (2008-000087-16). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der *International Clinical Trails Registry Platform (*ICTRP) der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.		

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Suche nach Nivolumab

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Georgetown University (2019): STUDY00000904 - Phase II Study of Nivolumab/Ipilimumab Plus Cabozantinib in Patients With Unresectable Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04091750). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04091750	A1
2	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 18-279 1R01CA229261 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase Ib Study of Neoantigen Vaccine (NeoVax Plus Montanide) in Combination With Nivolumab and Locally Administered Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03929029). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03929029	A1
3	Jason J. Luke, MD (2020): HCC 20-190 CA209-7Y4 (Other Identifier: BMS) - A Multi-Center Phase I/II Open Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and Low-dose Ipilimumab. (QUAD 01: Quadruple Therapy in Melanoma) - ClinicalTrials.gov (NCT04655157). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04655157	A1
4	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2019): MCC-19706 - A Phase II Biomarker Trial of Avadomide (CC-122) in Combination With Nivolumab in Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03834623). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03834623	A1
5	NewLink Genetics Corporation (2017): NLG2107 - A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03301636). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03301636	A1
6	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 082016-058 - Phase 2 Trial of SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03126461). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126461	
7	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 19-043 - A Phase II Trial of Neoadjuvant Treatment With PD-1 Inhibition (Nivolumab) With or Without IDO Inhibition (BMS-986205) and With or Without CTLA-4 Inhibition (Ipilimumab) in Resectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04007588). Stand des Eintrags: 05.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04007588	A2
8	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2016): 16-PP-02 - Nivolumab in Combination With High Dose Radiotherapy at Varied Tumor Sites in Advanced Melanoma and no Prior Antitumoral Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02799901). Stand des Eintrags: 24.08.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02799901	A1
9	Jose Lutzky, MD (2020): 20200847 CA224-094 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - A Phase 2 Study of Nivolumab + BMS-986016 (Relatlimab) in Patients With Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04552223). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04552223	A1
10	Grupo EspaÃ±ol Multidisciplinar de Melanoma (2015): GEM-1402 2015-004429-15 (EudraCT Number) - Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02626962). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626962	A2
11	Darell Bigner (2019): Pro00101803 - A Phase IB Trial of PVSRIPO in Combination With Nivolumab in Patients With Recurrent PD-1 Refractory Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04125719). Stand des Eintrags: 11.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04125719	A2
12	The Netherlands Cancer Institute (2020): N19TVN - Neo-adjuvant T-VEC + Nivolumab Combination Therapy for Resectable Early Metastatic (Stage IIIB/C/D-IV M1a) Melanoma With Injectable Disease - ClinicalTrials.gov (NCT04330430). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04330430	A1
13	Ravi Amaravadi, MD (2020): UPCC 01620 IRB#835033 (Other Identifier: University of Pennsylvania) - LIMIT Melanoma: (Lysosomal Inhibition + Melanoma ImmunoTherapy) A Phase 1/2 Open Label Trial of Nivolumab and Hydroxychloroquine or Nivolumab/Ipilimumab and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04464759). Stand des Eintrags: 22.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04464759	A1
14	Parker Institute for Cancer Immunotherapy (2016): PICI0001 16-043 (Other Identifier: Memorial Sloan Kettering Cancer Center) - A Randomized, Phase 2 Study of Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02731729). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02731729	
15	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-7CK - A Prospective Observational Study in Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Resected Melanoma in Australia - ClinicalTrials.gov (NCT04146324). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04146324	A1
16	University Hospital, Essen (2020): CA209-7DL - Adjuvant Nivolumab Treatment in Stage II High-risk Melanoma - A Randomized, Controlled, Phase III Trial With Biomarker-based Risk Stratification - ClinicalTrials.gov (NCT04309409). Stand des Eintrags: 09.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04309409	A1
17	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-76K 2019-001230-34 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Versus Placebo After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04099251). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04099251	A1
18	Hospices Civils de Lyon (2017): 69HCL17_0043 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With a First Line Therapy of Nivolumab +/- Ipilimumab (IMMUNONIVO/MelpredictPD1). - ClinicalTrials.gov (NCT03225365). Stand des Eintrags: 21.07.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03225365	A1
19	University Hospital, Basel, Switzerland (2019): 2019-01908; me18Laeubli - A Phase I Study of Adoptive Tumor-infiltrating Lymphocyte Transfer in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04165967). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04165967	A2
20	Nantes University Hospital (2017): RC15_0247 - Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients: Pilot Study Phase I/II - ClinicalTrials.gov (NCT03374839). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03374839	A1
21	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-8FC 2018-002993-38 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Phase 1 Study to Compare the Pharmacokinetics of BMSCHO1-Nivolumab Process D to Nivolumab Process C After Complete Resection of Stage IIIa/b/c/d or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03980314). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03980314	A8
22	Bristol-Myers Squibb (2018): CA045-001 2018-001423-40 (EudraCT Number) 17-214-08 (Other Identifier: Nektar Therapeutics) - A Phase 3, Randomized, Open-label Study of NKTR-214 Combined With Nivolumab Versus Nivolumab	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	in Participants With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03635983). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03635983	
23	NYU Langone Health (2019): 19-00008 - A Phase II Study of the Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03999749). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03999749	A2
24	NYU Langone Health (2016): 16-00098 - A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02970981). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02970981	A5
25	Samsung Medical Center (2018): 2018-04-093 - Phase II Study of Nivolumab in Combination With Radiation Therapy as Definitive Treatment for Patients With Locally Advanced, Unresectable Head and Neck Mucosal Melanoma. - ClinicalTrials.gov (NCT03758729). Stand des Eintrags: 30.12.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03758729	A1
26	John Kirkwood (2018): 18-071 - A Phase II Study of Anti-PD1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) Administered in Combination With Anti-LAG3 Monoclonal Antibody (Relatlimab, BMS-986016) in Patients With Metastatic Melanoma NaÃ¯ve to Prior Immunotherapy in the Metastatic Setting - ClinicalTrials.gov (NCT03743766). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03743766	A2
27	University of Utah (2017): HCI102346 - Phase II Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma (Neo-NivoHF10) - ClinicalTrials.gov (NCT03259425). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03259425	A2
28	NYU Langone Health (2016): 15-00906 - A Phase 1 Study of TRAIL-DR5 Antibody DS-8273a Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02983006). Stand des Eintrags: 04.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983006	A1
29	Immodulon Therapeutics Ltd (2018): IMM-101-015 - A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03711188). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03711188	A1
30	University of Wisconsin, Madison (2019): UW16134 2017-1464 (Other Identifier: Institutional Review Board) R35CA197078 (U.S. NIH Grant/Contract) A534260 (Other Identifier: UW Madison) SMPH\MEDICINE\HEM-ONC (Other Identifier: UW Madison) Protocol Version 7/30/2020 (Other Identifier: UW Madison) - Phase I/II Intratumoral	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Administration of Hu14.18-IL2, With Local Radiation, Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03958383). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03958383	
31	Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-7UA 2020-000070-16 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized Study of Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Adjuvant Nivolumab or Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Either Adjuvant Nivolumab or Postsurgical Observation Depending on Pathologic Response Compared With Adjuvant Nivolumab in Treatment-Naive Patients With Resectable Clinically Detectable Stage III Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04495010). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495010	A2
32	NYU Langone Health (2018): 17-00861 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03565406). Stand des Eintrags: 21.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03565406	A1
33	Bristol-Myers Squibb (2018): CA224-047 2017-003583-12 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03470922). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03470922	A1
34	Suthee Rapisuwon (2018): HCRN-MEL17-309 - Phase II Single-arm Multi-center Study of Adjuvant Ipilimumab in Combination With Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03528408). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03528408	A2
35	California Pacific Medical Center Research Institute (2015): 703131-1 - A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02400385). Stand des Eintrags: 01.02.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02400385	A1
36	Parker Institute for Cancer Immunotherapy (2019): PICI0014 - A Multicenter Phase 1b Randomized, Placebo-controlled, Blinded Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Microbiome Study Intervention Administration in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Adult Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03817125). Stand des Eintrags: 25.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03817125	A1
37	John Kirkwood (2020): HCC 20-155 - A Phase I/II Study of PI3KÎ³Î´ Inhibitor Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Who Have Progressed on Anti-PD1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04688658). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04688658	
38	University of Pittsburgh (2020): 20-101 - A Phase II Trial of Nivolumab Plus Axitinib in Patients With Anti-PD1 Refractory Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04493203). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04493203	A1
39	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-742 2016-001941-26 (EudraCT Number) - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02905266). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02905266	A1
40	Ultimovacs ASA (2020): UV1-202 - Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination With Nivolumab and Ipilimumab as First Line Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma (INITIUM Study) - ClinicalTrials.gov (NCT04382664). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04382664	A1
41	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15651 NCI-8316 (Other Identifier: NCI protocol #) - A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01176474). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01176474	A2
42	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-915 2016-003729-41 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy After Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03068455). Stand des Eintrags: 13.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03068455	kein Auschlussgrund/ eingeschlossen
43	Markus Joerger (2019): CTU 17.022 - Open Label, Non-randomized, Phase IB Study to Characterize Safety, Tolerability and Recommended Dose of Tinostamustine and Nivolumab in Patients With Refractory, Locally Advanced or Metastatic MelAnoma - ClinicalTrials.gov (NCT03903458). Stand des Eintrags: 08.04.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03903458	A1
44	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2019): P160950J - Safety and Efficacy of Blood Brain Barrier Opening With Implantable Device SonocloudÂ® Combined With Nivolumab Used Alone or an Association With Ipilimumab in Brain Metastases From Patients With Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04021420). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04021420	A1
45	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-654 - A National Prospective, Non-interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558 Monotherapy or in	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma and in Patients With Adjuvant Nivolumab Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02990611). Stand des Eintrags: 19.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02990611	
46	Ludwig Institute for Cancer Research (2016): LUD2015-006 - A Pilot (Phase 1) Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade (Ipilimumab and Nivolumab) Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02659540). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02659540	A2
47	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-401 2015-001274-17 (EudraCT Number) - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma CheckMate 401: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 401 - ClinicalTrials.gov (NCT02599402). Stand des Eintrags: 19.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02599402	A1
48	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-555 - Effectiveness, Safety and Use of Nivolumab Administered During the French Temporary Authorization for Use in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma: A Multicentric, Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT03504696). Stand des Eintrags: 27.04.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03504696	A1
49	Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-7HU - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) in Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Resected Melanoma and Subsequent Treatments in Case of Relapse - ClinicalTrials.gov (NCT04550247). Stand des Eintrags: 16.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04550247	A5
50	Mayo Clinic (2020): MC200703 NCI-2020-06970 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC200703 (Other Identifier: Mayo Clinic in Rochester) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy in Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04581382). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04581382	A1
51	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20313 - Neoadjuvant Immunotherapy With Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (Tavo) Plus Electroporation in Combination With Intravenous Nivolumab in Patients With Operable Locally- Regionally Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04526730). Stand des Eintrags: 04.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04526730	A1
52	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-939 - The Effectiveness of Nivolumab (OPDIVOÂ®) Monotherapy as First-Line Therapy in Adults With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma: An Early Retrospective, Observational	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Study in Germany - ClinicalTrials.gov (NCT03205722). Stand des Eintrags: 09.04.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03205722	
53	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8RX - A Prospective, Observational Study in Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Resected Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03771859). Stand des Eintrags: 21.05.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03771859	A5
54	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-204 - A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02320058). Stand des Eintrags: 22.05.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02320058	A1
55	Georgetown University (2016): 2016-0420 CA209-763 (Other Identifier: Bristol-Myer Squibb (BMS)) - A Study to Estimate the Anti-Tumor Activity and Identify Potential Predictors of Response in Patients With Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Standard Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02978443). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02978443	A1
56	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014.884 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies - ClinicalTrials.gov (NCT02626065). Stand des Eintrags: 22.08.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626065	A1
57	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-511 - Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination With Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination With Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02714218). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02714218	A1
58	Inge Marie Svane (2017): MM1636 - Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03047928). Stand des Eintrags: 12.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03047928	A1
59	The Netherlands Cancer Institute (2019): M19DON - Multicenter Phase 1b Trial Testing the Neoadjuvant Combination of Domatinostat, Nivolumab and Ipilimumab in IFN-gamma Signature-low and IFN-gamma Signature-high RECIST 1.1-measurable Stage III Cutaneous or Unknown Primary Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04133948). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04133948	A2
60	Robert R. McWilliams, MD (2017): MEL16-252 - Single Arm Phase II Study of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma (SALVO Study). HCRN: MEL16-252 - ClinicalTrials.gov (NCT03241186). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241186	
61	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-172 2014-001286-28 (EudraCT Number) - A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody - ClinicalTrials.gov (NCT02156804). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02156804	A1
62	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 17P.641 - Phase II Study of Adjuvant Nivolumab in Patients With Resected Stage IIB/IIC Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03405155). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03405155	A1
63	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2018): UPCC 05618 829922 (Other Identifier: U Penn IRB) - A Randomized Phase 2 Trial of Ipilumumab and Nivolumab With or Without Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03646617). Stand des Eintrags: 14.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03646617	A1
64	Institut Claudius Regaud (2017): 16CUTA07 - TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03293784). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293784	A1
65	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-066 2012-003718-16 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01721772). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01721772	A1
66	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8RW - A Retrospective Observational Study Comparing Nivolumab + Ipilimumab Combination vs. Nivolumab Monotherapy as First Line Treatment of Metastatic PD-L1 Positive Melanoma in the US - ClinicalTrials.gov (NCT03732560). Stand des Eintrags: 08.11.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03732560	A5
67	BioNTech US Inc. (2018): NT-003 - An Open-label, Phase 1B Study of NEO-PV-01 + CD40 Agonist Antibody (APX005M) or Ipilimumab With Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03597282). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03597282	A1
68	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9DA - A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan -	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT03165422). Stand des Eintrags: 23.10.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165422	
69	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (2018): CHUV-DO-ATATIL-2016 - Phase I Study to Assess Feasibility and Safety of Adoptive Transfer of Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Combination With Interleukin-2 Followed by Nivolumab Rescue for Advanced Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03475134). Stand des Eintrags: 13.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03475134	A1
70	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2015): IMMUNED - A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma With No Evidence of Disease - ClinicalTrials.gov (NCT02523313). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02523313	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen für direkten Vergleich
71	Case Comprehensive Cancer Center (2019): CASE2619 - Phase II Trial of Nivolumab in Combination With Talazoparib in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma and Mutations in BRCA or BRCA-ness Genes - ClinicalTrials.gov (NCT04187833). Stand des Eintrags: 30.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04187833	A1
72	Bristol-Myers Squibb (2014): NONE - Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02186249). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02186249	A1
73	The Netherlands Cancer Institute (2015): N14OPC CA209-278 (Other Grant/Funding Number: BMS) NL51280.031.14 (Registry Identifier: CCMO register) - Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02437279). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02437279	A2
74	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-069 2013-002018-11 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01927419). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01927419	A1
75	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-038 2012-001840-23 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT01621490). Stand des Eintrags: 03.12.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01621490	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
76	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2020): NIBIT-ML1 - A Randomized, run-in, Multi-center, Phase II Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab and Guadecitabine or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Melanoma and NSCLC Patients Resistant to Anti-PD-1/PD-L1 (NIBIT-ML1) - ClinicalTrials.gov (NCT04250246). Stand des Eintrags: 31.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04250246	A2
77	Universitair Ziekenhuis Brussel (2016): 2016-BN-001 - A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases - ClinicalTrials.gov (NCT02941744). Stand des Eintrags: 24.01.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02941744	A2
78	Bristol-Myers Squibb (2009): CA209-004 (MDX1106-04) (Other Identifier: Medarex) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01024231). Stand des Eintrags: 17.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01024231	A1
79	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-238 2014-002351-26 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT02388906). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02388906	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen
80	University Hospital, Strasbourg, France (2019): 7102 - Cryotherapy Under Interventional Radiology Combined With in Situ Ipilimumab and a Flat Dose of Nivolumab in Stage IIIB/C Melanoma. Prospective Proof of Concept Study. - ClinicalTrials.gov (NCT03949153). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03949153	A2
81	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-064 - An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01783938). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01783938	A1
82	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2016): 2015-005429-37 2015/2334 (Other Identifier: CSET Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02857569). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02857569	A1
83	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-067 2012-005371-13 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01844505). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01844505	
84	Maria Constantinou (2016): BrUOG 324 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT02656706). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02656706	A5
85	Diwakar Davar (2018): 17-169 - Neoadjuvant Phase II Study of TLR9 Agonist CMP-001 in Combination With Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With Clinically Apparent Lymph Node Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03618641). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03618641	A2
86	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG0304 1303-1217 (Other Identifier: Office of Biotechnology Activities (OBA)) - A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02054520). Stand des Eintrags: 28.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02054520	A1
87	Bristol-Myers Squibb (2014): NONE - Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02142218). Stand des Eintrags: 29.09.2016. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02142218	A1
88	Elizabeth Davis (2018): VICC MEL 18114 NCI-2018-02469 (Registry Identifier: NCI, Clinical Trials Reporting Program) - A Phase II Two-Arm Open-Label Study of Nivolumab Plus Relatlimab or Ipilimumab in Metastatic Melanoma Stratified by MHC-II Expression - ClinicalTrials.gov (NCT03724968). Stand des Eintrags: 27.04.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03724968	A1
89	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-0919 NCI-2015-00853 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NCI-2012-00665 2011-0919 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) R21CA208609 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01585194). Stand des Eintrags: 10.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01585194	A1
90	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2016): C28003 U1111-1177-4142 (Other Identifier: WHO) 2015-005554-35 (EudraCT Number) - An Open-Label, Phase 1b, Multi-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02723006). Stand des Eintrags: 24.05.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02723006	A1
91	University of Pittsburgh (2015): 14-115 - A Phase I Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Patients With BRAF or NRAS-mutated Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02357732). Stand des Eintrags: 11.12.2015. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02357732	
92	Melanoma and Skin Cancer Trials Limited (2017): 01.15 - A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients With Unresectable Stage III and IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03161756). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03161756	A1
93	David Minor, MD (2016): Uveal Melanoma IIP - A Feasibility Study of Sequential Hepatic Internal Radiation and Systemic Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver. - ClinicalTrials.gov (NCT02913417). Stand des Eintrags: 25.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02913417	A1
94	Reata Pharmaceuticals, Inc. (2014): RTA 408-C-1401 - An Open-label, Multicenter, Dose-escalation, Phase 1b/2 Study of the Safety, Efficacy, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of RTA 408 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in the Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02259231). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02259231	A1
95	Yonsei University (2019): 4-2019-0461 - The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04017897). Stand des Eintrags: 12.07.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04017897	A1
96	Washington University School of Medicine (2019): 201903162 - Phase II Study of Optune Device - TT Field Plus Nivolumab and Ipilimumab for Melanoma With Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT03903640). Stand des Eintrags: 11.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03903640	A1
97	OncoSec Medical Incorporated (2017): OMS-I103 (KEYNOTE 695) Keynote-695 (Other Identifier: Merck & Co) MK3475-695 (Other Identifier: Merck & Co) - A Multicenter Phase 2, Open Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (Tavo, pIL-12) Plus Electroporation in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Who Are Progressing on Either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment (Keynote 695) - ClinicalTrials.gov (NCT03132675). Stand des Eintrags: 30.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03132675	A2
98	Celgene (2016): ACE-ST-204 - A Phase 1b Study of the Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02935790). Stand des Eintrags: 24.08.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02935790	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
99	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20494 CIIT19PLK13 (Other Identifier: Clinigen) - A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Combination With Low Dose Ipilimumab Followed Sequentially by Nivolumab in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04562129). Stand des Eintrags: 29.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562129	A1
100	Ella Therapeutics Ltd (2020): 6735-19 - A Phase Ib, Single Center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Fecal Microbial Transplantation in Combination With Nivolumab in Subjects With Metastatic Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04521075). Stand des Eintrags: 21.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04521075	A1
101	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-037 2012-001828-35 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01721746). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01721746	A1
102	Gregory Daniels (2019): UCSD IIT HD IL-2 - High Dose IL-2 in Combination With Anti-PD-1 to Overcome Anti-PD-1 Resistance in Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03991130). Stand des Eintrags: 28.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03991130	A1
103	HUYA Bioscience International (2020): HBI-8000-303 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of HBI-8000 Combined With Nivolumab Versus Placebo With Nivolumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma Not Previously Treated With PD-1 or PD-L1 Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT04674683). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04674683	A1
104	Nantes University Hospital (2017): RC17_0027 - Two-years Follow-up of Melanoma Patients Treated by Nivolumab During the French ATU Program - ClinicalTrials.gov (NCT03325257). Stand des Eintrags: 30.10.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03325257	A5
105	Bristol-Myers Squibb (2017): CA017-055 2017-002499-14 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03329846). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03329846	A1
106	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (2017): EORTC-1612-MG 2017-002887-42 (EudraCT Number) - Combination of Targeted Therapy (Encorafenib and Binimetinib) Followed by Combination of Immunotherapy (Ipilimumab and Nivolumab) vs Immediate Combination of	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Immunotherapy in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma With BRAF V600 Mutation : an EORTC Randomized Phase II Study (EBIN) - ClinicalTrials.gov (NCT03235245). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03235245	
107	Checkmate Pharmaceuticals (2020): CMP-001-010 - A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Intratumoral CMP-001 in Combination With Intravenous Nivolumab in Subjects With Refractory Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04698187). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04698187	A1
108	Checkmate Pharmaceuticals (2020): CMP-001-011 - A Randomized, Open-label, Active-control, Phase 2/3 Study of First-line Intratumoral CMP-001 in Combination With Intravenous Nivolumab Compared to Nivolumab Monotherapy in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04695977). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04695977	A1
109	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2015): 15-126 - A Prospectively Designed Study to Assess the Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260) - ClinicalTrials.gov (NCT02553642). Stand des Eintrags: 24.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02553642	A1
110	Diwakar Davar (2020): 20-049 - Randomized Neoadjuvant Pilot Phase II Study of TLR9 Agonist CMP-001 in Combination With Nivolumab vs. Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With an Integrated Imaging Biomarker - ClinicalTrials.gov (NCT04401995). Stand des Eintrags: 20.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04401995	A2
111	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2019): 19-010 - Pilot Study Combining Arginine Depletion and Checkpoint Inhibition in Uveal Melanomas - ClinicalTrials.gov (NCT03922880). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03922880	A1
112	Yale University (2019): 2000025925 - A Pilot Study Using Programmed Cell Death 1 + Selected Cell Therapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04223648). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04223648	A1
113	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): J18145 IRB00188445 (Other Identifier: JHM IRB) - In Situ Vaccination With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) as a Strategy to Overcome Resistance to Immune Checkpoint Blockade: a Phase II Clinical Trial of SBRT and Anti-PD-1 Therapy With Immunologic Correlates - ClinicalTrials.gov (NCT04042506). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04042506	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
114	Fondazione Melanoma Onlus (2015): SECOMBIT 2014-004842-92 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02631447). Stand des Eintrags: 10.06.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631447	A1
115	University of Pittsburgh (2016): 15-113 - Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: A Randomized Efficacy, Safety and Biomarker Study - ClinicalTrials.gov (NCT02736123). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02736123	A2
116	Emory University (2018): IRB00104273 NCI-2018-01229 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4400-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - Pilot Integrated Biomarker Study of VX15/2503 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in Patients With Resectable Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03769155). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03769155	A5
117	Nektar Therapeutics (2020): 20-214-29/CA045-022 - A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Bempegaldesleukin Combined With Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence (PIVOT-12) - ClinicalTrials.gov (NCT04410445). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04410445	A8
118	Yale University (2020): 2000026830 - A Phase I Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Treatment NaÃ¯ve Patients With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04495257). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495257	A1
119	Intergruppo Melanoma Italiano (2018): BeyPro2 - 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. - ClinicalTrials.gov (NCT03514901). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03514901	A2
120	OncoImmune, Inc. (2019): CD24-004-CINDI R44CA250889 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib/II Study Combining CD24Fc With Checkpoint Inhibitors for Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04060407). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04060407	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
121	Sahlgrenska University Hospital, Sweden (2020): CA184-587 - SCANDIUM II Trial - A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04463368). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04463368	A1
122	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 11 - Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOugh STEreotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA) - ClinicalTrials.gov (NCT03354962). Stand des Eintrags: 04.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03354962	A1
123	Inge Marie Svane (2018): MM1807 - Efficacy of Immunotherapy in Melanoma Patients With Brain Metastases Treated With Steroids - ClinicalTrials.gov (NCT03563729). Stand des Eintrags: 12.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03563729	A1
124	University Hospital Tuebingen (2018): CA209-429 - An Open Label Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Four and More Symptomatic Brain Metastases of Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03728465). Stand des Eintrags: 06.11.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03728465	A1
125	Melanoma Institute Australia (2017): MIA2019/CT/258 - A Phase II, Open Label, Randomised, Controlled Trial of Ipilimumab and Nivolumab With Concurrent Intracranial Stereotactic Radiotherapy Versus Ipilimumab and Nivolumab Alone in Patients With Melanoma Brain Metastases. - ClinicalTrials.gov (NCT03340129). Stand des Eintrags: 14.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03340129	A1
126	Melanoma Institute Australia (2015): CA209-170 ACTRN12614001315606 (Registry Identifier: Australian New Zealand Clinical Trials Registry) ANZMTG 01.14 (Other Identifier: Australian New Zealand Melanoma Trials Group) - A Phase II Study of Nivolumab and Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Melanoma Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02374242). Stand des Eintrags: 21.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02374242	A1
127	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2018): LCCC1620 - Phase 2 Study of Denosumab in Combination With a PD-1 Inhibitor in Subjects With Stage III/IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03620019). Stand des Eintrags: 09.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620019	A5
128	Leiden University Medical Center (2020): NL69508.058.19 - Phase1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion With Ipilimumab Plus Nivolumab in Advanced Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04283890). Stand des Eintrags: 25.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04283890	
129	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-789 - Economic Burden of Adverse Events Associated With Follow-Up Frequency Among Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03165409). Stand des Eintrags: 05.10.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165409	A1
130	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2019): 2018LS110 - A Phase 2 Study of Palliative Radiation and Combination Sequential Immunotherapy for Metastatic Cutaneous Melanoma and Ocular Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03850691). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03850691	A1
131	Yale University (2018): 2000020477 - A Pilot Study Using Short-Term Cultured Anti-Tumor Autologous Lymphocytes Following a Lymphocyte Depleting Regimen in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03526185). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03526185	A1
132	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15400 NCI-P-7997 (Other Identifier: NCI Protocol Number) CA209-006/007 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) 10-15526-99-01 (Other Grant/Funding Number: NCI) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01176461). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01176461	A1
133	Radboud University (2016): MOMEL27 - COWBOY - Phase 2 Study With COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in B-RAF V600E/K Mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize Nivolumab and Ipilimumab therapY - ClinicalTrials.gov (NCT02968303). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02968303	A2
134	Hospices Civils de Lyon (2020): 69HCL20_0492 2020-A02372-37 (Other Identifier: ID-RCB) - Impact of Telemonitoring for the Management of Side Effects in Patients With Melanoma, Lung or Renal Cancer, Treated With Immunotherapy Combination of Nivolumab and Ipilimumab. - ClinicalTrials.gov (NCT04605146). Stand des Eintrags: 27.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04605146	A1
135	HUYA Bioscience International (2016): HBI-8000-302 - A Phase 1b/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors Including Melanoma, Renal Cell Carcinoma (RCC), and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - ClinicalTrials.gov (NCT02718066). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02718066	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
136	University Medical Center Groningen (2016): 31052016 - PD-L1 PET Imaging in Patients With an Inoperable Melanoma With Brain Metastasis and Eligible for Treatment With Nivolumab. - ClinicalTrials.gov (NCT03520634). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03520634	A1
137	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2016): J15214 NCI-2016-00370 (Registry Identifier: CTRP) IRB00086553 (Other Identifier: JHMIRB) - A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Nivolumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine - ClinicalTrials.gov (NCT02716948). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02716948	A1
138	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2016): MCC-18377 - A Pilot Clinical Trial Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02652455). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652455	A1
139	Sahlgrenska University Hospital, Sweden (2018): SUGBG-KIR-2018-001 - A Phase Ib/II Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial Evaluating the Effect of Nivolumab for Patients With In-transit Melanoma Metastases Treated With Isolated Limb Perfusion - the NivoILP Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03685890). Stand des Eintrags: 22.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03685890	A1
140	Calithera Biosciences, Inc (2016): CX-839-004 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced/Metastatic Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02771626). Stand des Eintrags: 30.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02771626	A1
141	University Medical Center Groningen (2015): 201500776 - An Open-label, Single-arm, Phase II, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Nivolumab/Ipilimumab Combination Therapy in Metastatic Melanoma Patients With Symptomatic Brain Metastases. - ClinicalTrials.gov (NCT02621515). Stand des Eintrags: 26.07.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02621515	A1
142	Yale University (2018): 2000021757 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03502330). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03502330	A1
143	Eric Bernicker, MD (2016): Pro00014976 - ENSIGN: Phase II Window of Opportunity Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy and In Situ Gene Therapy Followed by Nivolumab in Metastatic Squamous or Non-Squamous	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Non-Small Cell Lung Carcinoma and Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02831933). Stand des Eintrags: 19.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02831933	
144	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2020): 19-002060 NCI-2020-02590 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 19-002060 (Other Identifier: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center) - A Phase 2 Study of Combination Treatment of Binimetinib and Nivolumab for Advanced V600BRAF Wildtype Melanoma With Innate Anti-PD-1 Resistance - ClinicalTrials.gov (NCT04375527). Stand des Eintrags: 13.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04375527	A1
145	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2019): UPCC 02619 - Adjuvant Nivolumab or Ipilimumab + Nivolumab Determined By Pathological Response To A Single Dose Of Neoadjvuant Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT04013854). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04013854	A2
146	Emory University (2018): IRB00105605 NCI-2018-01804 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4457-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - A Randomized Phase 2 Study of Rituxan Hycela in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Combination Immune Checkpoint Blockade With Nivolumab and Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT03719131). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03719131	A1
147	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-00105 NCI-2017-00105 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S1616 S1616 (Other Identifier: SWOG) S1616 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03033576). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03033576	A1
148	University of Utah (2018): 17-001570 NCI-2017-02395 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 17-001570 (Other Identifier: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center) P30CA016042 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03425461). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03425461	A1
149	The Netherlands Cancer Institute (2016): M16OPN 2016-001984-35 (EudraCT Number) CA209-701 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal Neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - ClinicalTrials.gov (NCT02977052). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02977052	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
150	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG2103 - A Phase 1/2 Study of the Concomitant Administration of Indoximod Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02073123). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02073123	A1
151	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02674 NCI-2014-02674 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6141 EA6141 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6141 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02339571). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02339571	A1
152	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 17-162 - A Phase II Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03122522). Stand des Eintrags: 16.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03122522	A1
153	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0605 NCI-2016-01940 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2015-0605 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase II Study of the TRIplet Combination of Dabrafenib, Nivolumab, and Trametinib in Patients With Metastatic Melanoma (TRIDeNT) - ClinicalTrials.gov (NCT02910700). Stand des Eintrags: 15.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02910700	A1
154	Case Comprehensive Cancer Center (2020): CASE6620 - Low-Dose-Rate Brachytherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibition in Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04620603). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04620603	A2
155	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01747 NCI-2014-01747 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6134 EA6134 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6134 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing) a Phase III Trial - ClinicalTrials.gov (NCT02224781). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02224781	A1
156	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-9TW - Retrospective Chart Review Study of First-line Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma in the United Kingdom - ClinicalTrials.gov (NCT03448497). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03448497	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
157	Southwest Oncology Group (2020): S2000 NCI-2020-05496 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S2000 (Other Identifier: SWOG) S2000 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase 2 Trial of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab vs Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04511013). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04511013	A1
158	National Cancer Institute (NCI) (2013): NCI-2013-01703 NCI-2013-01703 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 13-304 9377 (Other Identifier: Dana-Farber Cancer Institute) 9377 (Other Identifier: CTEP) P30CA006516 (U.S. NIH Grant/Contract) U01CA062490 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186709 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01940809). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01940809	A1
159	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 08 - TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03348891). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03348891	A2
160	Leiden University Medical Center (2018): NL64805.000.18 - Adoptive TIL Therapy With Low-dose IFN-alpha Plus Anti-PD1 in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03638375). Stand des Eintrags: 20.08.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03638375	A2
161	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-437 - Projecting Survival for Patients Treated With First-Line Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy Using a Prognostic Model and Cost Per Responder Model of Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03438279). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03438279	A2
162	University of Washington (2017): 9712 NCI-2016-01816 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 9712 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) P30CA015704 (U.S. NIH Grant/Contract) RG3117000 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) - ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03050060). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050060	A1
163	Lawson Health Research Institute (2018): MIMic - Fecal Microbial Transplantation in Combination With Immunotherapy in Melanoma Patients (MIMic) - ClinicalTrials.gov (NCT03772899). Stand des Eintrags: 16.09.2020.	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03772899	
164	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-234 - Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice - ClinicalTrials.gov (NCT02847728). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02847728	A5
165	Jason J. Luke, MD (2019): HCC 19-097 - A Phase Ib/II Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Ipilimumab in Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, and Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04074967). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04074967	A1
166	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2015): NIBIT-M2 - A Randomized, Phase III Study of Fotemustine Versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab or the Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma With Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT02460068). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02460068	A1
167	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01239 NCI-2017-01239 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A091603 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A091603 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03220009). Stand des Eintrags: 03.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03220009	A2
168	Optimata Ltd. (2015): OPTI-007 - Multi-centre, Retrospective, Open Label Study, to Establish and Validate ML-PrediCare for Patients of Advanced Melanoma Undergoing Immunotherapy, as a 1st, 2nd and Later Lines - ClinicalTrials.gov (NCT02581228). Stand des Eintrags: 27.09.2016. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02581228	A1
169	BioNTech US Inc. (2016): NT-001 - An Open-label, Phase IB Study of NEO-PV-01 + Adjuvant With Nivolumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma or Transitional Cell Carcinoma of the Bladder - ClinicalTrials.gov (NCT02897765). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02897765	A2
170	ECOG-ACRIN Cancer Research Group (2020): EA6192 NCI-2020-04463 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6192 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6192 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of Biomarker Driven Early Discontinuation of Anti-PD-1 Therapy in Patients With Advanced Melanoma (PET-Stop) - ClinicalTrials.gov (NCT04462406). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04462406	
171	University Medical Center Groningen (2015): 22102014 - [18F]FB-IL2 Imaging of T Cell Response as Biomarker to Guide Treatment Decisions in Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02922283). Stand des Eintrags: 23.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922283	A1
172	Evaxion Biotech A/S (2020): EVX-02-001 - A Phase 1/2, Study of Adjuvant Immunotherapy With EVX-02 and Anti-PD-1 After Complete Resection of Stage IIIB/IIIC/IIID or Stage IV Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence - ClinicalTrials.gov (NCT04455503). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04455503	A2
173	Apexigen, Inc. (2017): APX005M-002 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer and Subjects With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03123783). Stand des Eintrags: 14.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03123783	A1
174	AHS Cancer Control Alberta (2016): IIT-RATIO-CCI-01 - Rational Approach To Immuno-Oncology Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02700971). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02700971	A1
175	Assistance Publique Hopitaux De Marseille (2017): 2017-01 2017-001197-42 (EudraCT Number) - Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting Programmed Cell Death 1 (PD-1) - ClinicalTrials.gov (NCT03313544). Stand des Eintrags: 18.10.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03313544	A5
176	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2015-0041 NCI-2015-01520 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2015-0041 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02519322). Stand des Eintrags: 30.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02519322	A2
177	Carlo Contreras (2021): OSU-20221 NCI-2020-13282 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Intralesional Influenza Vaccine for Patients With Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04697576). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04697576	A1
178	Celldex Therapeutics (2014): CDX011-05 - A Phase 2 Study of Glembatumumab Vedotin, an Anti-gpNMB Antibody-drug Conjugate, as Monotherapy or in	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02302339). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02302339	
179	Ahmad Tarhini (2016): 15-114 - A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy: Efficacy and Biomarker Study - ClinicalTrials.gov (NCT02796352). Stand des Eintrags: 20.04.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02796352	A1
180	NantKwest, Inc. (2017): QUILT-3.046 - NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed on or After Chemotherapy and Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03167177). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03167177	A1
181	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 18P.042 - Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Immunoembolization for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03472586). Stand des Eintrags: 28.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03472586	A1
182	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-869 - Postmarketing Study to Assess the Safety of Nivolumab as a First- and Second-line Treatment in Patients With Metastatic Melanoma or as a Second-line Treatment for Metastatic Lung Cancer (Squamous and Nonsquamous), Metastatic Renal Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adult Patients in Mexico - ClinicalTrials.gov (NCT03161613). Stand des Eintrags: 17.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03161613	A1
183	Nina Bhardwaj (2017): GCO 16-2526 - A Phase II Study Assessing the Effect of Pembrolizumab Induced Changes to the NK Cell Exhaustion Phenotype on the Efficacy of PD-1 Targeted Treatment in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03241927). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241927	A1
184	Institut Claudius Regaud (2018): 18 CUTA 05 - Evaluation of Sphingolipids as Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03627026). Stand des Eintrags: 06.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03627026	A1
185	Hospices Civils de Lyon (2019): 69HCL19_0115 2019-001399-13 (EudraCT Number) - MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable Neuroblastoma RAS (NRAS) Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib Plus Hydroxychloroquine in Patients With NRAS Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03979651). Stand des Eintrags: 08.05.2020. [Zugriff:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03979651	
186	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0158 NCI-2020-06112 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0158 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Diet and Immune Effects Trial: DIET- A Randomized Double Blinded Dietary Intervention Study in Patients With Metastatic Melanoma Receiving Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04645680). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04645680	A1
187	University of Regensburg (2019): 16-101-0125 - Immune Monitoring During Systemic Therapy of Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04158544). Stand des Eintrags: 08.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04158544	A1
188	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2016): P150960 - Definition and Validation of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 Antibody Used Alone or an Association With antiCTLA4 in the Treatment of Advanced Melanoma : PREDIMEL - ClinicalTrials.gov (NCT02938728). Stand des Eintrags: 25.10.2016. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02938728	A1
189	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2019): 19-012 - Why Do Patients Agree To or Decline Adjuvant Immunotherapy and Are They Satisfied With Their Decision? - ClinicalTrials.gov (NCT03843593). Stand des Eintrags: 13.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03843593	A2
190	University Hospital, Ghent (2020): BC-5765 - BLood Groups as Biomarker to Optimize Odds of Response to Anti-PD-1 Drugs (BLOOD Trial) - ClinicalTrials.gov (NCT04473027). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04473027	A5
191	University of Wisconsin, Madison (2017): UW16032 2017-0046 (Other Identifier: Institutional Review Board) P30CA014520 (U.S. NIH Grant/Contract) A534260 (Other Identifier: UW Madison) SMPH\MEDICINE\HEM-ONC (Other Identifier: UW Madison) Protocol Version 6/19/2019 (Other Identifier: UW Madison) - Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03356470). Stand des Eintrags: 19.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03356470	A1
192	Replimune Inc. (2018): RPL-001-16 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03767348). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03767348	A1
193	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0567 NCI-2018-01211 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2016-0567 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase I/Ib Study of Concurrent	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD) - ClinicalTrials.gov (NCT03025256). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03025256	
194	Zarour, Hassane, MD (2017): 17-034 - Phase II Feasibility Study of Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Advanced Melanoma Patients Not Responding to PD-1 Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT03341143). Stand des Eintrags: 15.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03341143	A1
195	Ardigen (2019): MMP POIR.04.01.02-00-0025/17 (Other Grant/Funding Number: The National Centre for Research and Development) - Polish Microbiome Map - ClinicalTrials.gov (NCT04169867). Stand des Eintrags: 20.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04169867	A5
196	Jason J. Luke, MD (2020): HCC 20-228 - Phase I Study Investigating the Safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With Anti-PD1 and Anti-IL-8 for the Treatment of Multiple Metastases in Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04572451). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04572451	A1
197	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0353 NCI-2020-05358 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0353 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Bone Loss in Cancer Survivors Receiving Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04516122). Stand des Eintrags: 18.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04516122	A5
198	Bristol-Myers Squibb (2016): CA017-003 2015-004914-79 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02658890). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02658890	A1
199	Genocea Biosciences, Inc. (2018): GEN-009-101 - A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03633110). Stand des Eintrags: 06.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03633110	A1
200	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Infliximab and Lower Exposure Corticosteroids vs Methylprednisolone and Higher Exposure Oral Corticosteroids for the Management of Immune-Related Severe or Persistent Diarrhea in Patients Treated With Yervoy (Ipilimumab) and/or Opdivo (Nivolumab) - ClinicalTrials.gov (NCT02763761). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02763761	
201	Ardigen (2019): BioForte POIR.01.01.01-00-0347/17 (Other Grant/Funding Number: The National Centre for Research and Development) - Development of BioForte Technology for in Silico Identification of Valuable Genomic Features That Are Candidates for Microbiome-based Therapeutics and Diagnostics. - ClinicalTrials.gov (NCT04136470). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04136470	A2
202	Vedanta Biosciences, Inc. (2019): VE800-001 - Phase 1 Study of VE800 and Nivolumab in Patients With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04208958). Stand des Eintrags: 04.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04208958	A1
203	Bristol-Myers Squibb (2007): CA209-001 ST MDX1106-01 (Other Identifier: BMS) - A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT00441337). Stand des Eintrags: 20.02.2015. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00441337	A1
204	University Hospital Heidelberg (2017): Sportivumab/S-103/2017 - Sportivumab - Feasibility of Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03171064). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03171064	A2
205	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01979 NCI-2017-01979 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10157 (Other Identifier: Duke University - Duke Cancer Institute LAO) 10157 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186704 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib/II Clinical Trial of Glembatumumab Vedotin and Nivolumab in Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03326258). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03326258	A1
206	Dragonfly Therapeutics (2020): DF6002-001 - A Phase 1/2, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF6002 as a Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications - ClinicalTrials.gov (NCT04423029). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04423029	A1
207	Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02983045). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983045	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
208	National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-00239 NCI-2019-00239 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ETCTN10214 10214 (Other Identifier: JHU Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center LAO) 10214 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186691 (U.S. NIH Grant/Contract) - Immune Checkpoint Blockade for Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT03816332). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03816332	A1
209	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0148 NCI-2020-06904 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0148 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - The Role of Nodal Radiation Therapy in Sentinel Lymph Node Positive Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04594187). Stand des Eintrags: 20.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04594187	A2
210	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01222 NCI-2014-01222 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ADVL1412 (Other Identifier: Pediatric Early Phase Clinical Trial Network) ADVL1412 (Other Identifier: CTEP) UM1CA097452 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02304458). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02304458	A1
211	National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-05956 NCI-2020-05956 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10387 (Other Identifier: Montefiore Medical Center-Einstein Campus) 10387 (Other Identifier: CTEP) P30CA013330 (U.S. NIH Grant/Contract) - Pilot Trial of Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Solid Tumors in Patients With HIV Infection - ClinicalTrials.gov (NCT04514484). Stand des Eintrags: 05.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04514484	A1
212	Rutgers, The State University of New Jersey (2017): 051707 NCI-2017-01155 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Pro20170000453 051707 (Other Identifier: Rutgers Cancer Institute of New Jersey) P30CA072720 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies - ClinicalTrials.gov (NCT03229278). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03229278	A2
213	University Medical Center Groningen (2015): METc 2012/085 - Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. - ClinicalTrials.gov (NCT02600143). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02600143	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
214	Prof. Gal Markel (2019): SHEBA-19-6136-GM-CTIL - A Pilot Study, Single-Center, Open-Label, Sequentional Immuno Apheresis Plasma Volume Escalation Cohort Study of Removal of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 (sTNFR1/2) With or Without Nivolumab in Patients With Inoperable or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04142931). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04142931	A1
215	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2015): IPI-549-01 - A Phase 1/1b First-In-Human, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549 Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02637531). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02637531	A1
216	Bristol-Myers Squibb (2008): CA209-003 MDX1106-03 (Other Identifier: BMS) - A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose Escalation Study of BMS-936558 (Nivolumab) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT00730639). Stand des Eintrags: 24.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00730639	A1
217	Iovance Biotherapeutics, Inc. (2018): IOV-COM-202 2018-001608-12 (EudraCT Number) - A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03645928). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03645928	A1
218	The Affiliated Hospital of Qingdao University (2019): Ic-01 - Real World Study of Immunotherapy-Comparison of Four PD-1 Agents in China - ClinicalTrials.gov (NCT03966456). Stand des Eintrags: 29.05.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03966456	A5
219	Oncovir, Inc. (2015): ONC2014-001 1R44CA183075-01A1 (U.S. NIH Grant/Contract) - In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral HiltonolÂ® (Poly-ICLC): An Adaptive, Multicenter, Phase II Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT02423863). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02423863	A2
220	Fate Therapeutics (2019): FT500-101 - FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1) - ClinicalTrials.gov (NCT03841110). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03841110	A1
221	Centre hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al (CHUM) (2016): 16.206 OZM-080 (Other Identifier: CRO) - A Phase II, Multi-centre Study, of Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer and Renal Cell Cancer - ClinicalTrials.gov	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	(NCT02978404). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02978404	
222	University Hospital, Ghent (2018): EC2017/1678 - CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial - ClinicalTrials.gov (NCT03511391). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03511391	A1
223	CCTU- Cancer Theme (2019): MITRE C7535/A27717 (Other Grant/Funding Number: Cancer Research UK) - An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04107168). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04107168	A5
224	The Christie NHS Foundation Trust (2018): CFTSp129 - A Parallel Arm, Biomarker Driven, Phase II Trial to Determine the Role of Circulating Tumour DNA in Guiding a Switch Between Targeted Therapy and Immune Therapy in Patients With Advanced Cutaneous Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03808441). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03808441	A1
225	UniversitÃ Politecnica delle Marche (2020): ICI-DISCOVER - Incidence, Clinical Management and Molecular Factors Associated With the Development of Immune-related Adverse Events in Cancer Patients Receiving PD-1 and PD-L1 Inhibitors: a Prospective Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT04268368). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04268368	A5
226	Altor BioScience (2017): CA-ALT-803-02-17 - QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03228667). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03228667	A2
227	University Hospital, Brest (2017): CHECKAUTO - Retrospective Observational Study on the Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Advanced Melanoma and Lung Cancers in Patients With Pre-Existing Autoimmune Diseases - ClinicalTrials.gov (NCT03140137). Stand des Eintrags: 22.04.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03140137	A1
228	Nektar Therapeutics (2018): 17-262-01 2018-004625-84 (EudraCT Number) - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion Study of NKTR-262 in Combination With Bempegaldesleukin (NKTR-214) and in Combination With Bempegaldesleukin Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03435640). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03435640	
229	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (2017): BBI-DSP7888-102CI - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03311334). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03311334	A1
230	Dan Zandberg (2019): HCC 18-190 - A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT04114136). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04114136	A1
231	Sarcoma Oncology Research Center, LLC (2017): SOC-1701 - A Phase 1/2 Study Using Nivolumab and ABI-009 for Advanced Sarcoma, Advanced Carcinoma Treated With PD1 Inhibitors, and Tumors With Genetic Mutations Sensitive to mTOR Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03190174). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03190174	A1
232	Incyte Corporation (2014): INCB 24360-204 / ECHO-204 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204) - ClinicalTrials.gov (NCT02327078). Stand des Eintrags: 28.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02327078	A1
233	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT03693014). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03693014	A2
234	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2015-00054 NCI-2015-00054 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EAY131 EAY131 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EAY131 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) - ClinicalTrials.gov (NCT02465060). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02465060	A5
235	BioAtla, LLC (2018): BA3011-001 - A Phase 1/2 Dose Escalation and Dose Expansion Study of BA3011 Alone and in Combination With Nivolumab in Adult and Adolescent Patients 12 Years and Older With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03425279). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03425279	A1
236	Toray Industries, Inc (2019): 950P1V02 - A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03872947). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03872947	
237	Western Sydney Local Health District (2020): 2020/PID02542 - Risk Factors of Immune-ChEckpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity - ClinicalTrials.gov (NCT04631731). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04631731	A1
238	Antoinette J Wozniak (2019): 19-135 - A Randomized Non-inferiority Trial Evaluating the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04157985). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04157985	A1
239	Columbia University (2018): AAAS1021 - Trial of Nivolumab With Vismodegib in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) - ClinicalTrials.gov (NCT03767439). Stand des Eintrags: 18.12.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03767439	A1
240	Eli Lilly and Company (2013): 17159 J1L-AM-JZGA (Other Identifier: Eli Lilly and Company) AM0010-001 (Other Identifier: ARMO BioSciences) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02009449). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02009449	A1
241	PACT Pharma, Inc. (2019): PACT-0101 - A Phase 1a/1b, Open-label First-in-human Study of the Safety, Tolerability and Feasibility of Gene-edited Autologous NeoTCR-T Cells (NeoTCR-P1) Administered as a Single Agent or in Combination With Anti-PD-1 to Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03970382). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03970382	A1
242	Sarah Sammons, MD (2020): Pro00103812 CA184-583 (Other Identifier: Bristol Myers Squibb) - A Randomized Phase II Trial of Surgery and Stereotactic Radiosurgery With and Without Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Surgically-resectable, Solid Tumor Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04434560). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04434560	A2
243	University Health Network, Toronto (2019): IO-Breathomics 19-5936 (Other Identifier: CAPCR-University Health Network) - Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy - ClinicalTrials.gov (NCT04146064). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04146064	
244	Bristol-Myers Squibb (2021): CA045-020 2020-000854-85 (EudraCT Number) - Phase 1/2 Study of Bempegaldesleukin in Combination With Nivolumab in Children, Adolescents, and Young Adults With Recurrent or Refractory Malignancies (PIVOT IO 020) - ClinicalTrials.gov (NCT04730349). Stand des Eintrags: 29.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04730349	A1
245	Incyte Corporation (2017): INCB 24360-208 (ECHO-208) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208) - ClinicalTrials.gov (NCT03347123). Stand des Eintrags: 16.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03347123	A1
246	Karyopharm Therapeutics Inc (2016): KCP-9274-901 - A Phase 1 Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of KPT-9274, a Dual Inhibitor of PAK4 and NAMPT, in Patients With Advanced Solid Malignancies or Non-Hodgkin's Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT02702492). Stand des Eintrags: 29.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02702492	A1
247	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	A1
248	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1949-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173	A1
249	Rgenix, Inc. (2016): RGX-104-001 - A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma With an Expansion in Select Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02922764). Stand des Eintrags: 17.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922764	A1
250	Tesaro, Inc. (2016): 213348 4020-01-001 (Other Identifier: Tesaro) - A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-022, an Anti-TIM-3 Monoclonal Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors (AMBER) - ClinicalTrials.gov (NCT02817633). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02817633	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
251	Presage Biosciences (2020): PBI-MST-01 - A Phase 0 Master Protocol Using the CIVOÂ® Platform to Evaluate Intratumoral Microdoses of Anti-Cancer Therapies in Patients With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04541108). Stand des Eintrags: 10.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04541108	A5
252	Trillium Therapeutics Inc. (2016): TTI-621-02 - A Phase 1 Dose Escalation Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Percutaneously-Accessible Solid Tumors and Mycosis Fungoides - ClinicalTrials.gov (NCT02890368). Stand des Eintrags: 15.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02890368	A1
253	MultiVir, Inc. (2018): Ad-p53-002 - A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03544723). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03544723	A1
254	Immodulon Therapeutics Ltd (2016): IMM-101-011 2016 001459 28 (EudraCT Number) CANC 32085 (Other Identifier: National Institute for Health Research (UK)) - A Novel Phase I/IIa Open Label Study of IMM 101 in Combination With Selected Standard of Care (SOC) Regimens in Patients With Metastatic Cancer or Unresectable Cancer at Study Entry - ClinicalTrials.gov (NCT03009058). Stand des Eintrags: 09.08.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03009058	A1
255	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): - 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). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003583-12	A1
256	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-915 - A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. - EU-CTR (2016-003729-41). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen
257	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): - A Phase 1/2a First-In-Human Study of BMS-986218 Monoclonal Antibody Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors. (2017-000597-11). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000597-11	A1
258	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): - A Phase 1/2 First-in-Human Study of BMS-986249 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors (2018-000416-21). [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000416-21	
259	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-76K - (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 76K) - EU-CTR (2019-001230-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001230-34	A1
260	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA017-055 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-986205 Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Metastatic or Unresectable Melanoma that is Previously Untreated - EU-CTR (2017-002499-14). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14	A1
261	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): - 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 Metast... (2012-005371-13). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005371-13	A1
262	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma (2016-001941-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001941-26	A1
263	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): - A Phase 3, Randomized, Open-label Study of NKTR-214 Combined with Nivolumab Versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma (2018-001423-40). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001423-40	A1
264	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA224-020 - A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2014-002605-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38	A1
265	Achilles Therapeutics Limited (2019): - An open-label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with metastatic or recurrent melanoma. (2018-003446-16). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003446-16	A1
266	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): - 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	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	mg/kg in Subjects with Previousl (2015-004920-67). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004920-67	
267	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA209-066 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2012-003718-16). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16	A1
268	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): CA209-238 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence - EU-CTR (2014-002351-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen
269	University of Essen (2015): IMMUNED - A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease - EU-CTR (2014-001167-12). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen für direkten Vergleich
270	UZ Brussel (2018): 2018-BN-001 - A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma - EU-CTR (2018-004003-39). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	A2
271	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-8KX - Phase I/II pharmacokinetic multi-tumor study of subcutaneous formulation of nivolumab monotherapy - EU-CTR (2018-001585-42). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001585-42	A1
272	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): - 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 Revised Protocol 00b - UK on... (2012-002249-39). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002249-39	A1
273	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA209-037 - A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigatorâ€™s Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy - EU-CTR (2012-001828-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
274	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2019): - Primary Ipilimumab and Nivolumab combo-immunotherapy followed by adjuvant Nivolumab in locally advanced or limited metastatic melanoma. (2018-002172-40). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002172-40	A2
275	GRUPO ESPAÃ‘OL MULTICISPLINAR DE MELANOMA (2015): GEM-1402 - Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma. - EU-CTR (2015-004429-15). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15	A2
276	Nektar Therapeutics (2020): 20-214-29/CA045-022 - A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Bempegaldesleukin Combined with Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence (PIVOT-12) - EU-CTR (2020-000917-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000917-34	A3
277	Finnish Melanoma Group (2018): SEACAP - The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma - EU-CTR (2018-003616-49). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49	A1
278	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-848 - A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden (TMB-H) - EU-CTR (2016-002898-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002898-35	A1
279	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-401 - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma - EU-CTR (2015-001274-17). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17	A1
280	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA223-001 - A Phase I /II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors - EU-CTR (2016-001359-36). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
281	Sahlgrenska University Hospital (2020): CA184-587 - A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination with Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Uveal Melanoma Metastases - EU-CTR (2020-003188-24). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003188-24	A1
282	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209172 - 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 - EU-CTR (2014-001286-28). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28	A1
283	Fondazione Melanoma (ONLUS) (2017): SECOMBIT - A three arms prospective randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation. - EU-CTR (2014-004842-92). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	A1
284	Fondazione Melanoma ONLUS (2013): VEMUPLINT - Phase I-II study of the combination vemurafenib plus PEG-interferon in advanced melanoma patients harboring the V600BRAF mutation - EU-CTR (2013-003730-33). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33	A1
285	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA044-001 - Phase 1/2 Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2018-002108-15). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002108-15	A1
286	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-038 - An exploratory study of the biologic effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination with Ipilimumab Treatment in Subjects with Advanced melanoma (Unresectable or metastatic) - EU-CTR (2012-001840-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001840-23	A1
287	NKI-AVL (2011): N11RFA - Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM) - EU-CTR (2011-004200-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
288	Sahlgrenska University Hospital (2018): SUGBG-KIR-2018-001 - A phase Ib/II randomized double-blind placebo controlled trial evaluating the effect of nivolumab for patients with in-transit melanoma metastases treated with isolated limb perfusion - EU-CTR (2017-004200-21). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004200-21	A1
289	Incyte Corporation (2017): INCB24360-208 - Malignancies (ECHO-208) - EU-CTR (2017-001743-12). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12	A1
290	Center for Cancer Immune Therapy (2017): MM1636 - Combination therapy with Nivolumab and PD-L1/IDO peptide vaccine with Montanide to patients with metastatic malignant melanoma - EU-CTR (2016-004527-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23	A2
291	4SC AG (2017): 4SC-202-2-2017 - An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-responding to prior Anti-PD-1 Therapy â€“ The SENSITIZE Study - EU-CTR (2017-001050-33). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	A1
292	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA184-243 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment versus Chemotherapy for Subjects with Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control with Ipilimumab Therapy - EU-CTR (2012-003291-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38	A2
293	F. Hoffman-La Roche Ltd. (2019): MO39136 - THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB AND VEMURAFENIB IN BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES - EU-CTR (2018-000759-41). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	A1
294	Antoni van Leeuwenhoek Hospital (2017): CA209-701/M16OPN/NL5890 - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - EU-CTR (2016-001984-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35	A2
295	HÃ´pitaux Universitaires de Strasbourg (2018): 7102 - Cryotherapy under interventional radiology combined with in situ ipilimumab and a flat dose of	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Nivolumab in stage IIIB/C melanoma. Prospective proof of concept study. - EU-CTR (2018-003521-28). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003521-28	
296	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab - EU-CTR (2019-004380-40). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004380-40	A2
297	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA224-083 - Progressed on Anti-PD-1 Therapy - EU-CTR (2019-000132-25). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25	A1
298	NIBIT (NETWORK ITALIANO PER LA BIO-IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI) (2010): NIBIT-M1 - A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - EU-CTR (2010-019356-50). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50	A1
299	University Hospital Essen, Department of Dermatology (2019): CA209-7DL - Adjuvant nivolumab treatment in stage II high-risk melanoma â€“ A randomized, controlled, phase III trial with biomarker-based risk stratification - EU-CTR (2019-002276-13). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002276-13	A1
300	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (2018): STH19290 - DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma - EU-CTR (2017-002435-42). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	A1
301	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2018): 2125-MEL-301 - A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma - EU-CTR (2017-002454-36). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36	A1
302	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (2018): nivoipi01 - AT 1MG/KG â€“ NIVOIPI01) - EU-CTR (2016-000742-61). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61	A1
303	Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (2019): N19TVN - Neo-adjuvant T-VEC + NivolumabAnti-PD-1 combination therapy for resectable early metastatic (stage	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	IIIB/C/D-IV M1a) melanoma with injectable disease - EU-CTR (2019-001911-22). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001911-22	
304	University Clinical Center of Tuebingen (2011): BMS-TUE-01 - A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma - EU-CTR (2010-019033-98). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98	A2
305	National Center for Cancer Immune Therapy (2018): MM1807 - Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids - EU-CTR (2018-000875-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	A1
306	University Hospital TÃ¼bingen (2017): CA209-429 - An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma - EU-CTR (2016-004614-10). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10	A2
307	Novartis Pharma AG (2018): CPDR001J2201 - A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma - EU-CTR (2018-000610-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38	A1
308	Immodulon Therapeutics Ltd (2018): IMM-101-015 - A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination with Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Melanoma - EU-CTR (2018-001346-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001346-34	A1
309	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2018): EORTC-1612-MG - Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation : an EORTC randomized phase II study (EBIN) - EU-CTR (2017-002887-42). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42	A1
310	Ultimovacs ASA (2020): UV1-202 - A Randomized Phase II, Open-label, Active-controlled, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination with Nivolumab and Ipilimumab as First-line Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2019-002026-75). [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002026-75	
311	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA011-001 - Tumors or Hematologic Malignancies - EU-CTR (2015-000324-29). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29	A1
312	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA186006 - Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. - EU-CTR (2007-003993-24). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24	A1
313	NewLink Genetics Corporation (2017): NLG2107 - A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - EU-CTR (2017-003634-93). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93	A1
314	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA184-029 - Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group - EU-CTR (2007-001974-10). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10	A1
315	OncoSec Medical Incorporated (2019): OMS-I103 - A Multicenter Phase 2, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (tavo, pIL-12) plus Electroporation in Combination with Intravenous Pembrolizumab in Patients with Stage III/IV Melanoma who are Progressing on either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment - EU-CTR (2019-001409-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26	A2
316	Delcath Systems, Ltd (2016): PHP-OCM-301A - A Single-arm, Multi-centre, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. - EU-CTR (2015-000417-44). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	A1
317	University Medical Center Groningen (2015): CA209-322 - An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivolumab/ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma patients with symptomatic brain metastases. - EU-CTR (2015-003199-56). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
318	Eisai Ltd. (2017): E7080-A001-111 - A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors - EU-CTR (2017-000300-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	A1
319	Alcedis GmbH (2018): ISS20159321 - Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement - EU-CTR (2016-001925-15). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	A1
320	Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (2014): M14TIL - Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by infusion of tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard ipilimumab treatment in metastatic melanoma - EU-CTR (2013-005406-54). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54	A1
321	Hospices Civils de Lyon (2019): 69HCL19_0115 - MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL - EU-CTR (2019-001399-13). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13	A1
322	Radboudumc (2019): MOMEL27 - Phase 2 Study testing the COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in BRAF V600 mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize immunotherapY with Nivolumab and Ipilimumab (COWBOY) - EU-CTR (2016-003279-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003279-23	A2
323	University Hospital of the Friedrich-Alexander University Erlangen-NÃ¼rnberg (2018): PROMIT - A Phase 2, single arm study on dacarbazine (DTIC) followed by immunotherapy re-challenge in unresectable or metastatic melanoma with primary resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA4 Blockade - EU-CTR (2017-003556-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23	A1
324	Leiden University Medical Center (2020): NL69508.058.19 - Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN) - EU-CTR (2018-004248-49). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49	A1
325	incyte Corporation (2017): INCB24360-204 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Nivolumab in Select Advanced Cancers - EU-CTR (2016-002423-29). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002423-29	
326	Apexigen, Inc. (2019): APX005M-002 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination with Nivolumab in Subjects with Non-small Cell Lung Cancer and Subjects with Metastatic Melanoma - EU-CTR (2018-003866-14). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14	A1
327	Grupo EspaÃ±ol Multidisciplinar de Melanoma (2014): GEM-1202 - A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES. - EU-CTR (2013-001132-22). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22	A1
328	Cliniques Universitaires Saint-Luc (2019): LUC19-002 - in patients with advanced Â« cold Â» solid tumors - EU-CTR (2019-000572-41). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000572-41	A1
329	VACCIBODY A.S. (2017): VBN-01 - and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade - EU-CTR (2017-002474-39). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	A2
330	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	A1
331	Replimune Inc. (2017): RPL-001-16 - 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 [IGNYTE] - EU-CTR (2016-004548-12). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12	A1
332	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-025 - A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols - EU-CTR (2005-006083-57). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
333	ClÃnica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra (2018): INTRUST - PHASE I - II STUDY OF INTRATUMORAL URELUMAB COMBINED WITH NIVOLUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS - EU-CTR (2017-005106-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005106-35	A2
334	ICORG the all Ireland Co-operative Oncology Research Group (2005): ICORG 05-11/NSABP B-38 - 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) - EU-CTR (2005-004822-19). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19	A1
335	Nektar Therapeutics (2017): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients with Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - EU-CTR (2016-003543-11). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11	A1
336	Gemeinn. Salzburger Landeskliniken BetriebsGesmbH, University Hospital for Dermatology, EB-House Austria (2017): RigosertibforRDEB-SCC - A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-003832-19). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19	A1
337	Bristol Myers Squibb International Corporation (2008): CA182-026 - A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. - EU-CTR (2008-000087-16). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16	A1
Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der *International Clinical Trails Registry Platform (*ICTRP) der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.		

Suche nach Ipilimumab als Brückenkomparator

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	University of Southern California (2001): CDR0000068934 (10M-00-4) LAC-USC-10M004 MDX-MDXCTLA4-03 NCI-4210 - An Open-label Study Of	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	MDX-CTLA4 In Combination With Tyrosinase/gp100/MART-1 Peptides Emulsified With Montanide ISA 51 In The Treatment Of Patients With Resected Stage III Or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00025181). Stand des Eintrags: 22.05.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00025181	
2	University of Southern California (2002): FD-R-1975-01 10M-00-4; FD-R-001975-01 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00028431). Stand des Eintrags: 22.05.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00028431	A2
3	National Cancer Institute (NCI) (2002): CDR0000069251 NCI-02-C-0106H NCI-5743 - An Open-label Study Of MDX-010 In Combination With gp100 Peptides Emulsified With Montanide ISA 51 In The Treatment Of Patients With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00032045). Stand des Eintrags: 20.06.2013. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00032045	A2
4	National Cancer Institute (NCI) (2002): NCI-2012-03144 01-228 R21CA105776 (U.S. NIH Grant/Contract) CDR0000069349 (Registry Identifier: PDQ (Physician Data Query)) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00039091). Stand des Eintrags: 05.09.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00039091	A1
5	Bristol-Myers Squibb (2002): MDX010-08 CA184-013 (Other Identifier: BMS) - A Randomized Study Comparing MDX-010 (CTLA-4) Alone or in Combination With DTIC in the Treatment of Patients With Chemotherapy NaÑ—ve Metastatic Melanoma. - ClinicalTrials.gov (NCT00050102). Stand des Eintrags: 28.01.2011. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00050102	A1
6	National Cancer Institute (NCI) (2003): CDR0000287211 NCI-03-C-0109 - MDX-CTLA4 Combined With IL-2 for Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00058279). Stand des Eintrags: 20.06.2013. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00058279	A1
7	National Institutes of Health Clinical Center (CC) (2004): 040083 04-C-0083 MDX-010-19 NCI-6532 CDR0000352187 - A Study of Intra-Patient Escalating Doses of MDX-010 Given Alone or in Combination With Two gp100 Peptides Emulsified With Montanide ISA-51 in the Treatment of Patients With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00077532). Stand des Eintrags: 22.06.2012. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00077532	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
8	Bristol-Myers Squibb (2004): CDR0000365467 P30CA076292 (U.S. NIH Grant/Contract) P30CA014089 (U.S. NIH Grant/Contract) MCC-15241 (Other Identifier: Moffitt Cancer Center) MDX010-16 (Other Identifier: Medarex) NCI-6446 (Other Identifier: National Cancer Institute) CA184-016 (Other Identifier: BMS) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00084656). Stand des Eintrags: 26.04.2010. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00084656	A5
9	AstraZeneca (2004): A3671002 - Phase 1 Open Label, Non-Randomized, Dose Escalation Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Immune Function Effects, And Efficacy Of Multiple Doses Of CP-675,206 In Patients With Advanced Melanoma, And Phase 2, Open Label, Randomized Study To Evaluate the Efficacy, Safety, Tolerability And Pharmacokinetics Of 2 Regimens Of CP-675,206 In Patients With Advanced Melanoma. - ClinicalTrials.gov (NCT00086489). Stand des Eintrags: 06.06.2012. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00086489	A1
10	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2004): CDR0000380840 UCLA-0312023 PFIZER-NRA3670003 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00090896). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00090896	A1
11	Bristol-Myers Squibb (2004): MDX010-20 CA184-002 (Other Identifier: BMS) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00094653). Stand des Eintrags: 11.07.2011. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00094653	A1
12	Bristol-Myers Squibb (2005): CA184-007 - Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study Comparing the Safety of MDX-010 (BMS-734016) Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide (Entocort EC) in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00135408). Stand des Eintrags: 28.09.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00135408	A1
13	Bristol-Myers Squibb (2005): CA184-025 - A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010 Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols. - ClinicalTrials.gov (NCT00162123). Stand des Eintrags: 27.07.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00162123	A5
14	Bristol-Myers Squibb (2005): CA184-004 - An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients With	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated With Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels - ClinicalTrials.gov (NCT00261365). Stand des Eintrags: 29.09.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00261365	
15	Bristol-Myers Squibb (2006): CA184-008 - A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00289627). Stand des Eintrags: 28.09.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00289627	A1
16	Bristol-Myers Squibb (2006): CA184-022 - A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients With Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00289640). Stand des Eintrags: 02.03.2010. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00289640	A1
17	Bristol-Myers Squibb (2006): CA184-024 - A Multi-center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients With Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo - ClinicalTrials.gov (NCT00324155). Stand des Eintrags: 02.11.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00324155	A1
18	Bristol-Myers Squibb (2006): CDR0000486705 NCI-06-C-0159 NCI-P6951 MDX-NCI-06-C-0159 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT00357461). Stand des Eintrags: 15.05.2013. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00357461	A1
19	AstraZeneca (2007): A3671011 - An Open Label, Randomized Clinical Comparability Study Of The Current Liquid And Commercial Liquid Formulations - ClinicalTrials.gov (NCT00431275). Stand des Eintrags: 06.06.2012. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00431275	A2
20	Bristol-Myers Squibb (2007): NONE - Compassionate Use Trial for Unresectable Melanoma With Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT00495066). Stand des Eintrags: 03.06.2013. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00495066	A1
21	AstraZeneca (2007): A3671022 - A Phase 1, Open Label, Single Arm Study To Establish The Safety Of Administering CP 675,206 As A One Hour Infusion In Patients With Surgically Incurable Stage III Or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00585000). Stand des Eintrags: 06.06.2012. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00585000	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
22	Ahmad Tarhini (2008): 05-125 - Safety and Efficacy of Combination Biotherapy With High-dose Interferon Alfa-2b and Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody for Recurrent Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00610857). Stand des Eintrags: 22.06.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00610857	A1
23	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-042 - A Multi-Center Phase II Study to Evaluate Tumor Response to Ipilimumab (BMS-734016) Monotherapy in Subjects With Melanoma Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT00623766). Stand des Eintrags: 09.06.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00623766	A1
24	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-029 EORTC 18071 - Adjuvant Immunotherapy With Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody (Ipilimumab) Versus Placebo After Complete Resection of High Risk Stage III Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Trial of the EORTC Melanoma Group - ClinicalTrials.gov (NCT00636168). Stand des Eintrags: 17.12.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00636168	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen
25	GlaxoSmithKline (2008): 109752 - Analysis of the Expression of a Specific Set of Genes and Tumor Antigens in Patients With Non-small Cell Lung Cancer or Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00685750). Stand des Eintrags: 20.06.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00685750	A5
26	Bristol-Myers Squibb (2008): MDX010-15 CA184-001 (Other Identifier: BMS) - An Open-Label Pharmacokinetic and Safety Study of MDX-010 in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00729950). Stand des Eintrags: 26.04.2010. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00729950	A1
27	Dana-Farber Cancer Institute (2008): 08-142 CA184-058 AVF 4122s - A Phase I Trial of Bevacizumab Plus Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00790010). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00790010	A1
28	Bristol-Myers Squibb (2008): CA184-078 - A Randomized, Parallel, 3-arm Study to Characterize the Effect of Ipilimumab + Chemotherapy in Patients With Untreated Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00796991). Stand des Eintrags: 06.01.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00796991	A1
29	Bristol-Myers Squibb (2008): CA186-007 - A Phase I, Multiple Ascending Dose Study of BMS-663513 (Anti CD137) in Combination With Ipilimumab (BMS-734016/Anti-CTLA-4) in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00803374). Stand des Eintrags: 21.11.2011. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00803374	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
30	Fred Hutchinson Cancer Research Center (2009): 2225.00 NCI-2010-00108 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) K12CA076930 (U.S. NIH Grant/Contract) - Laboratory-Treated T Cells and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00871481). Stand des Eintrags: 19.04.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00871481	A1
31	Bristol-Myers Squibb (2009): CA184-087 - A Randomized, Parallel, Open-Label Study to Compare the Pharmacokinetics of Ipilimumab (BMS-734016) Process C to Process B in Subjects With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00920907). Stand des Eintrags: 20.06.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00920907	A1
32	Bristol-Myers Squibb (2009): MDX010-28 - Collection of Long-Term Outcome Data for Subjects Who Have Previously Participated in Selected Ipilimumab (MDX-010) Studies in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT00928031). Stand des Eintrags: 26.04.2010. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00928031	A1
33	Diwakar Davar (2009): 08-144 - Neoadjuvant Anti-CTLA4 Blockade With Ipilimumab in Patients With AJCC Stage IIIB-C (Tx,1-4, N1b,2b, 2c, 3, M0) Melanoma: Immunogenicity And Biomarker Analysis - ClinicalTrials.gov (NCT00972933). Stand des Eintrags: 07.12.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00972933	A2
34	Bristol-Myers Squibb (2009): CA209-004 (MDX1106-04) (Other Identifier: Medarex) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01024231). Stand des Eintrags: 17.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01024231	A1
35	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2010): UPCC 05609 NCI-2010-00507 - A Phase 1 Dose-Escalation Trial To Evaluate Safety, Tolerability And Immune Pharmacodynamics Of Combined Administration Of Tremelimumab (Blocking Anti-CTLA-4 Antibody) And CP-870,893 (Agonist Anti-CD40 Antibody) In Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01103635). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01103635	A1
36	M.D. Anderson Cancer Center (2010): 2009-0408 NCI-2011-00565 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Phase II Study of Ipilimumab Plus Temozolomide in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01119508). Stand des Eintrags: 10.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01119508	A1
37	National Cancer Institute (NCI) (2010): NCI-2011-02039 NCI-2011-02039 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CDR0000671238 E1608 11-01460 E1608 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) E1608 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA021115 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Trial of	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	GM-CSF Protein Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01134614). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01134614	
38	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15651 NCI-8316 (Other Identifier: NCI protocol #) - A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01176474). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01176474	A2
39	National Center for Tumor Diseases, Heidelberg (2010): NCT-2009-11-02-53 - Phase II Trial of Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma and Spontaneous Preexisting Immune Response to NY-ESO-1 - ClinicalTrials.gov (NCT01216696). Stand des Eintrags: 12.08.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01216696	A1
40	Bristol-Myers Squibb (2010): CA206-005 - A Phase 1 Study of a RAF Inhibitor (BMS-908662) Administered in Combination With Immunotherapy (Ipilimumab) in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01245556). Stand des Eintrags: 12.06.2013. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01245556	A1
41	National Cancer Institute (NCI) (2011): NCI-2011-02649 NCI-2011-02649 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CDR0000692568 ECOG-E1609 E1609 E1609 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) E1609 (Other Identifier: CTEP) P50CA121973 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA021115 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase III Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy Versus High-Dose Interferon a-2b for Resected High Risk Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01274338). Stand des Eintrags: 27.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01274338	A3
42	Merck Sharp & Dohme Corp. (2011): P07990 MK-3475-001 (Other Identifier: Merck Protocol Number) 2011-002371-42 (EudraCT Number) P07990 (Other Identifier: Merck) KEYNOTE-001 (Other Identifier: Merck) - Phase I Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, and Non-Small Cell Lung Carcinoma (KEYNOTE 001) - ClinicalTrials.gov (NCT01295827). Stand des Eintrags: 13.12.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01295827	A2
43	Bart Neyns (2011): UZB-VUB-10-001 2010-023058-35 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01302496). Stand des Eintrags: 24.05.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01302496	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
44	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2011): 10-101 - A Phase II Trial of The Addition of Ipilimumab (MDX-010) To Isolated Limb Infusion (ILI) With Standard Melphalan and Dactinomycin In The Treatment of Advanced Unresectable Melanoma of The Extremity - ClinicalTrials.gov (NCT01323517). Stand des Eintrags: 15.05.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01323517	A1
45	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2010): DeCOG -MM-PAL11 - THE IPI - Multibasket Trial in Advanced Melanoma: Prospective Clinical Phase II Multibasket Study in Melanoma Patients With Advanced Disease (DeCOG MM-PAL11) - ClinicalTrials.gov (NCT01355120). Stand des Eintrags: 23.06.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01355120	A1
46	Lynn E. Spitler, MD (2011): GIPI BMS 184051 (Other Grant/Funding Number: BMS 184051) Genzyme LEU001 (Other Grant/Funding Number: Genzyme LEU001) - GM-CSF and Ipilimumab as Therapy in Metastatic Melanoma, a Phase II Study - ClinicalTrials.gov (NCT01363206). Stand des Eintrags: 19.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01363206	A1
47	Bristol-Myers Squibb (2011): CA184-161 ST 2011-000906-22 (EudraCT Number) - A Phase I Trial of Vemurafenib and Ipilimumab in Subjects With V600 BRAF Mutation-positive Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01400451). Stand des Eintrags: 01.01.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01400451	A1
48	M.D. Anderson Cancer Center (2011): 2011-0073 NCI-2011-02768 (Registry Identifier: NCI CTRP) - IPI-Biochemotherapy for Chemonaive Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01409174). Stand des Eintrags: 31.05.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01409174	A1
49	M.D. Anderson Cancer Center (2011): 2011-0074 - IPI-Biotherapy for Patients With Metastatic Melanoma Previously Treated With Cytotoxic Drugs - ClinicalTrials.gov (NCT01409187). Stand des Eintrags: 26.01.2012. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01409187	A1
50	Stanford University (2011): IRB-21970 SU-08242011-8306 (Other Identifier: Stanford University) MEL0005 (Other Identifier: OnCore) - A Pilot Study of Ipilimumab in Subjects With Stage IV Melanoma Receiving Palliative Radiation Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01449279). Stand des Eintrags: 02.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01449279	A1
51	University Hospital Tuebingen (2011): 5027000 - A Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Intratumoral Interleukin-2 in Pretreated Patients With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01480323). Stand des Eintrags: 21.07.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01480323	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
52	Bristol-Myers Squibb (2011): CA220-007 - A Phase I Dose Escalation Study of BMS-982470 (Recombinant Interleukin 21, rIL-21) in Combination With Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01489059). Stand des Eintrags: 29.08.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01489059	A1
53	Eastern Cooperative Oncology Group (2011): CDR0000718014 ECOG-E1608T1 - Correlative Analyses of Specimens From Eastern Cooperative Group Study E1608 - ClinicalTrials.gov (NCT01489423). Stand des Eintrags: 17.05.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01489423	A5
54	Melanoma Research Foundation Breakthrough Consortium (2011): ML27894 GEN-01 (Other Identifier: MRFBC) - Randomized Phase II Trial of Vemurafenib (PLX4032/RG7204)/Cobimetinib (GDC-0973) With or Without Bevacizumab in Patients With Stage IV BRAFV600 Mutant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01495988). Stand des Eintrags: 24.10.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01495988	A2
55	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2011): MCC-16755 - A Phase Ib Study of Yervoy With Sylatron for Patients With Unresectable Stages IIIB/C/IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01496807). Stand des Eintrags: 28.04.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01496807	A1
56	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2011): UPCC 06611 - RADVAXâ„¢: A STRATIFIED PHASE I/II DOSE ESCALATION TRIAL OF HYPOFRACTIONATED RADIOTHERAPY FOLLOWED BY IPILIMUMAB IN METASTATIC MELANOMA - ClinicalTrials.gov (NCT01497808). Stand des Eintrags: 15.04.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01497808	A1
57	Bristol-Myers Squibb (2011): CA184-143 ENCEPP/SDPP/2723 (Other Identifier: Euro. Ntwk. of Ctrs. for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance) - A Multi-National, Prospective, Observational Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01511913). Stand des Eintrags: 31.12.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01511913	A1
58	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-169 2011-004029-28 (EudraCT Number) - A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg Versus at 10 mg /kg in Subjects With Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01515189). Stand des Eintrags: 31.07.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01515189	A1
59	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2011): CSET 2010/1663 -Mel-Ipi-Rx 2010-020317-93 (EudraCT Number) - A Dose Escalation Phase I Study of Radiotherapy Administered in Combination With Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (Ipilimumab) in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Advanced Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01557114). Stand des	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 09.06.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01557114	
60	Wolfram Samlowski (2012): BMS CA184-168 - Phase II Evaluation of Concurrent Ipilimumab Therapy and Stereotactic Ablative Radiation Therapy (SART) for Oligometastatic But Unresectable Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01565837). Stand des Eintrags: 01.02.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01565837	A1
61	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-0919 NCI-2015-00853 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NCI-2012-00665 2011-0919 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) R21CA208609 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01585194). Stand des Eintrags: 10.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01585194	A1
62	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-1165 NCI-2014-01836 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Phase I / II Study of the Combination of Doxycycline With Temozolomide and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01590082). Stand des Eintrags: 02.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01590082	A1
63	Incyte Corporation (2012): INCB 24360-201 - A Phase 1/2 Randomized, Blinded, Placebo Controlled Study of Ipilimumab in Combination With Epacadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01604889). Stand des Eintrags: 26.03.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01604889	A1
64	Diwakar Davar (2012): 11-063 11-063 (Other Identifier: University of Pittsburgh Cancer Institute) - Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab (3 mg/kg or 10 mg/kg) and High Dose IFN-Î‘2B in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: a Randomized Safety, Efficacy and Biomarker Study - ClinicalTrials.gov (NCT01608594). Stand des Eintrags: 28.08.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01608594	A1
65	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-038 2012-001840-23 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT01621490). Stand des Eintrags: 03.12.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01621490	A1
66	Italian Network for Tumor Biotherapy (2012): NIBIT-M1 2010-019356-50 (EudraCT Number) - A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients With Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01654692). Stand des Eintrags: 13.05.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01654692	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
67	University of Utah (2012): HCI56809 - A Phase I Study of Intratumoral Injection of Interleukin-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stages III-IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01672450). Stand des Eintrags: 08.07.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01672450	A1
68	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-240 2012-002054-24 (EudraCT Number) - A Single Arm Open-Label Phase II Study of Vemurafenib Followed by Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated V600 BRAF Mutated Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01673854). Stand des Eintrags: 24.07.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01673854	A1
69	Jewish General Hospital (2012): CA184-195 - A Phase II Study of Ipilimumab in Combination With Carboplatin and Paclitaxel in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01676649). Stand des Eintrags: 23.12.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01676649	A1
70	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-202 - Phase 2 Study of Ipilimumab Plus Dacarbazine in Japanese Patients With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01681212). Stand des Eintrags: 11.06.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01681212	A1
71	Ludwig Institute for Cancer Research (2012): LUD2012-005 - Phase 1/2 Study of the Combination of a Mouse Monoclonal Antibody to OX40 and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01689870). Stand des Eintrags: 01.04.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01689870	A1
72	NYU Langone Health (2012): 12-02746 - Phase II Randomized Trial of Ipilimumab Versus Ipilimumab and Radiotherapy in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01689974). Stand des Eintrags: 23.02.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01689974	A1
73	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-178 2012-002249-39 (EudraCT Number) - Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12 to < 18 Years) With Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01696045). Stand des Eintrags: 29.08.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01696045	A1
74	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2012): MCC-17057 CA184-213 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - Co-stimulation With Ipilimumab to Enhance Lymphodepletion Plus Adoptive Cell Transfer and High Dose IL-2 in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01701674). Stand des Eintrags: 30.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01701674	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
75	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2012): 12P.314 2012-43 (Other Identifier: CCRRC) - Phase I Study of Ipilimumab Combined With Whole Brain Radiation Therapy or Radiosurgery for Melanoma Patients With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT01703507). Stand des Eintrags: 19.08.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01703507	A1
76	National Cancer Institute (NCI) (2012): NCI-2012-01932 NCI-2012-01932 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CDR0000741878 ECOG-E3611 E3611 E3611 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) E3611 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA021115 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01708941). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01708941	A1
77	Bristol-Myers Squibb (2012): CA184-243 2012-003291-38 (EudraCT Number) - A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment Versus Chemotherapy for Subjects With Advanced Melanoma Who Progressed After Initially Achieving Disease Control With Ipilimumab Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT01709162). Stand des Eintrags: 30.11.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01709162	A1
78	University Health Network, Toronto (2012): CA184-181 - A Correlative Study of Melanoma Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) and Response to Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT01715077). Stand des Eintrags: 13.08.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01715077	A5
79	Case Comprehensive Cancer Center (2012): CASE1612 NCI-2012-02203 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Pilot Study of Sequential Hepatic Radioembolization and Systemic Ipilimumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver - ClinicalTrials.gov (NCT01730157). Stand des Eintrags: 10.03.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01730157	A1
80	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2012-0784 NCI-2018-01811 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2012-0784 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase I Trial of Ipilimumab (Immunotherapy) and Imatinib Mesylate (c-Kit Inhibitor) in Patients With Advanced Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT01738139). Stand des Eintrags: 16.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01738139	A1
81	Amgen (2012): 20110264 2012-000307-32 (EudraCT Number) - Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec and Ipilimumab Compared to Ipilimumab Alone in Subjects With Unresected, Stage IIIB-IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01740297). Stand	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01740297	
82	Icahn School of Medicine at Mount Sinai (2012): GCO 14-0677 114660 (Other Identifier: CA184-061) - Phase II Study of CTLA-4 Blockade and Low Dose Cyclophosphamide in Patients With Advanced Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01740401). Stand des Eintrags: 06.12.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01740401	A1
83	California Pacific Medical Center Research Institute (2011): BBI Total Therapy - A Phase I-II Study of Treatment of Metastatic Melanoma Using Induction Therapy With Biochemotherapy and Bevacizumab Followed by Consolidation Therapy With Ipilimumab (BBI) - ClinicalTrials.gov (NCT01743157). Stand des Eintrags: 29.08.2013. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01743157	A1
84	GlaxoSmithKline (2013): 115984 - Phase 1 Study of the BRAF Inhibitor Dabrafenib +/- MEK Inhibitor Trametinib in Combination With Ipilimumab for Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01767454). Stand des Eintrags: 14.11.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01767454	A1
85	Stanford University (2013): IRB-25597 NCI-2012-02988 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) VAR0090 (Other Identifier: OnCore) - A PHASE I/II STUDY OF INTRATUMORAL INJECTION OF IPILIMUMAB IN COMBINATION WITH LOCAL RADIATION IN MELANOMA, NON-HODGKIN LYMPHOMA AND COLORECTAL CARCINOMA - ClinicalTrials.gov (NCT01769222). Stand des Eintrags: 03.03.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01769222	A2
86	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-064 - An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01783938). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01783938	A1
87	Mayo Clinic (2013): MC1274 NCI-2013-00297 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Mod12-003605-14 MC1274 (Other Identifier: Mayo Clinic) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Interleukin-2 Imaging as a Guide to Cancer Immunotherapy (Ipilimumab or Pembrolizumab) in Advanced Melanoma: A Pilot Study - ClinicalTrials.gov (NCT01789827). Stand des Eintrags: 05.08.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01789827	A1
88	Ludwig Institute for Cancer Research (2013): LUD2012-004 - Phase I Study of NY-ESO-1 Vaccine in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma, for Whom Treatment With Ipilimumab is Indicated - ClinicalTrials.gov (NCT01810016). Stand des Eintrags: 30.11.2018.	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01810016	
89	M.D. Anderson Cancer Center (2013): 2011-1157 NCI-2014-01238 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Phase II Study of Abraxane Plus Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01827111). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01827111	A1
90	Ludwig Institute for Cancer Research (2013): LUD2012-003 - A Phase I Study of Intralesional Bacillus Calmette-Guerin (BCG) and Followed by Ipilimumab Therapy in Patients With Advanced Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01838200). Stand des Eintrags: 28.03.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01838200	A1
91	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2013): 10-PP-17 2010-024322-38 (EudraCT Number) - Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety of Metformin in Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01840007). Stand des Eintrags: 25.04.2013. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01840007	A2
92	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-067 2012-005371-13 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01844505). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01844505	A1
93	Clinigen, Inc. (2013): 12PLK02 - Open-Label, Randomized, Multi-Center Study Comparing the Sequence of High Dose Aldesleukin (Interleukin-2) and Ipilimumab (Yervoy) in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01856023). Stand des Eintrags: 03.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01856023	A1
94	Merck Sharp & Dohme Corp. (2013): 3475-006 2012-004907-10 (EudraCT Number) MK-3475-006 (Other Identifier: Merck Protocol Number) - A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01866319). Stand des Eintrags: 02.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01866319	A1
95	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-069 2013-002018-11 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01927419). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01927419	A1
96	National Cancer Institute (NCI) (2013): NCI-2013-01703 NCI-2013-01703 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 13-304 9377 (	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Other Identifier: Dana-Farber Cancer Institute) 9377 (Other Identifier: CTEP) P30CA006516 (U.S. NIH Grant/Contract) U01CA062490 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186709 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01940809). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01940809	
97	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2013): J1382 - A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Ipilimumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine - ClinicalTrials.gov (NCT01950195). Stand des Eintrags: 15.11.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01950195	A1
98	National Cancer Institute (NCI) (2013): NCI-2013-01732 NCI-2013-01732 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) E3612 ECOG-E3612 E3612 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) E3612 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U10CA021115 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Trial of Ipilimumab With or Without Bevacizumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01950390). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01950390	A1
99	University of Washington (2013): 9031 NCI-2013-01757 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 9031 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) P30CA015704 (U.S. NIH Grant/Contract) - RADVAX: A Stratified Phase II Dose Escalation Trial of Stereotactic Body Radiotherapy Followed by Ipilimumab in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01970527). Stand des Eintrags: 13.02.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01970527	A1
100	Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la cura dei Tumori (2013): IRST172.02 2012-001410-41 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01973322). Stand des Eintrags: 21.04.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01973322	A1
101	EMD Serono (2013): EMR 062235-005 - A Safety Study for MSB0010445 in Combination With Stereotactic Body Radiation in Advanced Melanoma Subjects Following Prior Treatment With Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT01973608). Stand des Eintrags: 31.10.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01973608	A1
102	University of Texas Southwestern Medical Center (2013): STU 102013-007 SCCC-05613 (Other Identifier: Simmons Cancer Center) - A Two-Arm, Single Center Pase 1b Trial of Bavituximab Plus Ipilimumab in Advanced Melanoma	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01984255). Stand des Eintrags: 29.12.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01984255	
103	Lytix Biopharma AS (2013): C12-315-03 - A Phase I, Open-label, Multi-arm, Multi-centre, Multi-dose, Dose Escalation Study of LTX-315 as Monotherapy or in Combination With Either Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Transdermally Accessible Tumours - ClinicalTrials.gov (NCT01986426). Stand des Eintrags: 03.10.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01986426	A5
104	Sheba Medical Center (2013): Ipilimumab TIL - Clinical Evaluation of Yervoy in Combination With Adoptive T Cell Transfer for the Treatment of Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT01988077). Stand des Eintrags: 05.04.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01988077	A1
105	Bristol-Myers Squibb (2013): CA184-396 - Phase 2 Study of Ipilimumab in Japanese Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01990859). Stand des Eintrags: 14.03.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01990859	A1
106	Duke University (2013): Pro00045042 - A Pilot Study of Ipilumimab and Radiation in Poor Prognosis Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01996202). Stand des Eintrags: 05.07.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01996202	A1
107	James Graham Brown Cancer Center (2013): BCC-MEL-11-01 - A Phase II Open-Label Study of Ipilimumab Administered to Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients After Regulatory T Cell Depletion With Denileukin Diftitox - ClinicalTrials.gov (NCT02009384). Stand des Eintrags: 23.11.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02009384	A1
108	James Graham Brown Cancer Center (2013): BCC-MEL-11-02 (Ipi2) - A Phase I/II Open-Label Study of Ipilimumab and GM-CSF Administered to Unresectable Stage IIIC and Stage IV Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02009397). Stand des Eintrags: 23.11.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02009397	A1
109	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2012-1055 R1301 (Other Identifier: Cancer Prevention Institute of Texas (CPRIT)) SU2C-AACR-OT 1012 (Other Identifier: American Association for Cancer Research) NCI-2014-01040 (Registry Identifier: NCI CTRP) - Phase II Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous CD8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-CTLA4 for Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02027935). Stand des Eintrags: 13.02.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02027935	A1
110	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2014): MCC-17439 - A Phase 1 Study of HDAC Inhibitor Panobinostat (LBH 589) Administered in Combination With Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02032810). Stand des Eintrags: 03.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02032810	
111	Bristol-Myers Squibb (2014): CA184-366 - Ipilimumab 12-month Intensive Pharmacovigilance Protocol - ClinicalTrials.gov (NCT02050594). Stand des Eintrags: 07.07.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02050594	A5
112	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG0304 1303-1217 (Other Identifier: Office of Biotechnology Activities (OBA)) - A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02054520). Stand des Eintrags: 28.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02054520	A1
113	Oslo University Hospital (2013): Ipi4 - Phase IV Ipilimumab in Melanoma: A National, Multicenter, Interventional Study in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02068196). Stand des Eintrags: 04.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02068196	A1
114	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG2103 - A Phase 1/2 Study of the Concomitant Administration of Indoximod Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02073123). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02073123	A1
115	Herlev Hospital (2014): MM1304 - Peptide Vaccination in Combination With Either Ipilimumab or Vemurafenib for the Treatment of Patients With Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma A Phase I Study (First in Man) - ClinicalTrials.gov (NCT02077114). Stand des Eintrags: 26.09.2014. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02077114	A1
116	Merck Sharp & Dohme Corp. (2014): NONE - Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030) - ClinicalTrials.gov (NCT02083484). Stand des Eintrags: 26.01.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02083484	A1
117	Merck Sharp & Dohme Corp. (2014): 3475-029 2013-004072-36 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT02089685). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02089685	A1
118	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2014): 2013-001610-15 2013/1974 (Other Identifier: CSET number) - A Randomized, Open Label, Multicenter, Comparative Phase II Trial of Ipilimumab After Isolated Limb	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Perfusion (ILP), in Patients With In-transit Metastases Melanoma Stage IIIB and IIIC - ClinicalTrials.gov (NCT02094391). Stand des Eintrags: 09.06.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02094391	
119	University of Michigan Rogel Cancer Center (2014): UMCC 2013.114 HUM00082134 (Other Identifier: University of Michigan) - Ipilimumab Induction in Patients With Melanoma Brain Metastases Receiving Stereotactic Radiosurgery - ClinicalTrials.gov (NCT02097732). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02097732	A1
120	Ohio State University Comprehensive Cancer Center (2014): OSU-12182 NCI-2014-00381 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - A Phase 2 Study Using Stereotactic Ablative Radiation Therapy and Ipilimumab in Patients With Oligometastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02107755). Stand des Eintrags: 21.12.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02107755	A1
121	Grupo EspaÃ±ol Multidisciplinar de Melanoma (2014): GEM 1202 2013-001132-22 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02115139). Stand des Eintrags: 02.12.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02115139	A1
122	Duke University (2014): Pro00046479 - A Phase I Trial of Neoadjuvant Ipilimumab Followed by Melphalan Via Isolated Limb Infusion for Patients With Unresectable In-transit Extremity Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02115243). Stand des Eintrags: 29.10.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02115243	A2
123	Providence Health & Services (2014): 14-004A - Phase IB Study of a Galectin Inhibitor (GR-MD-02) and Ipilimumab in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02117362). Stand des Eintrags: 21.03.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02117362	A1
124	Bristol-Myers Squibb (2014): NONE - Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02142218). Stand des Eintrags: 29.09.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02142218	A2
125	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-172 2014-001286-28 (EudraCT Number) - A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody - ClinicalTrials.gov (NCT02156804). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02156804	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
126	Academic and Community Cancer Research United (2014): ACCRU RU261206I NCI-2013-01112 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ML28605 RU261206I ACCRU RU261206I (Other Identifier: Academic and Community Cancer Research United) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Randomized Phase II Study of AB (Nab-Paclitaxel [Abraxane?], Bevacizumab) Versus Ipilimumab for Therapy of Unresectable Stage IV Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02158520). Stand des Eintrags: 21.01.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02158520	A1
127	Bristol-Myers Squibb (2014): NONE - Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02186249). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02186249	A1
128	University of Utah (2014): HCI68132 - A Phase I/II Study of Concurrent Ipilimumab and Dabrafenib in Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02200562). Stand des Eintrags: 01.03.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02200562	A1
129	Rutgers, The State University of New Jersey (2014): 091309 NCI-2014-01306 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) CA184-084 091309 (Other Identifier: Rutgers Cancer Institute of New Jersey) P30CA072720 (U.S. NIH Grant/Contract) Pro20140000135 (Other Identifier: IRB number) - A Phase II Single Arm Study of High-Dose IL-2 and Ipilimumab in Patients With Unresectable Stage III and Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02203604). Stand des Eintrags: 19.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02203604	A1
130	M.D. Anderson Cancer Center (2014): 2013-0669 R01CA104711-09 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02210104). Stand des Eintrags: 21.07.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02210104	A2
131	Bristol-Myers Squibb (2014): CA184-242 - YERVOY Risk Minimisation Tool Evaluation Survey - ClinicalTrials.gov (NCT02224768). Stand des Eintrags: 21.12.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02224768	A5
132	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01747 NCI-2014-01747 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6134 EA6134 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6134 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing) a Phase III Trial - ClinicalTrials.gov (NCT02224781). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02224781	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
133	Reata Pharmaceuticals, Inc. (2014): RTA 408-C-1401 - An Open-label, Multicenter, Dose-escalation, Phase 1b/2 Study of the Safety, Efficacy, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of RTA 408 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in the Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02259231). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02259231	A1
134	Takara Bio Inc. (2014): T14-10682 - A Phase II Study of Combination Treatment With HF10, a Replication-competent HSV-1 Oncolytic Virus, and Ipilimumab in Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02272855). Stand des Eintrags: 26.09.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02272855	A1
135	Ultimovacs ASA (2014): UV1/hTERT-MM 2013-005582-39 (EudraCT Number) - Safety of UV1 Vaccination in Combination With Ipilimumab in Patients With Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02275416). Stand des Eintrags: 07.05.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02275416	A1
136	The Netherlands Cancer Institute (2014): M14TIL - Randomized Phase III Study Comparing a Non-myeloablative Lymphocyte Depleting Regimen of Chemotherapy Followed by Infusion of Tumor Infiltrating Lymphocytes and Interleukin-2 to Standard Ipilimumab Treatment in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02278887). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02278887	A1
137	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01222 NCI-2014-01222 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ADVL1412 (Other Identifier: Pediatric Early Phase Clinical Trial Network) ADVL1412 (Other Identifier: CTEP) UM1CA097452 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02304458). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02304458	A1
138	St. Louis University (2014): SLU IRB 25007 51604 (Other Identifier: Merck) - Phase 2B Single-site, Open-label, Nonrandomized Study Evaluating the Efficacy of Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02306850). Stand des Eintrags: 20.06.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02306850	A1
139	Viralytics (2014): V937-009 PHS IRB: 14-241 (Other Identifier: Providence Health & Services) VLA-013 (Other Identifier: Viralytics Study ID) - A PHASE 1b STUDY OF INTRATUMORAL CAVATAKÂ® (COXSACKIEVIRUS A21, CVA21) AND IPILIMUMAB IN PATIENTS WITH ADVANCED MELANOMA (VLA-013 MITCI) - ClinicalTrials.gov	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	(NCT02307149). Stand des Eintrags: 18.01.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02307149	
140	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-204 - A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02320058). Stand des Eintrags: 22.05.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02320058	A1
141	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02674 NCI-2014-02674 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6141 EA6141 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6141 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02339571). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02339571	A1
142	Melanoma Institute Australia (2015): CA209-170 ACTRN12614001315606 (Registry Identifier: Australian New Zealand Clinical Trials Registry) ANZMTG 01.14 (Other Identifier: Australian New Zealand Melanoma Trials Group) - A Phase II Study of Nivolumab and Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Melanoma Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02374242). Stand des Eintrags: 21.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02374242	A1
143	MacroGenics (2015): CP-MGA271-02 - A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Ipilimumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, and Other Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT02381314). Stand des Eintrags: 25.03.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02381314	A2
144	Craig L Slingluff, Jr (2015): 17780 - A Phase I/II Trial to Evaluate the Safety and Immunogenicity of a Helper Peptide Vaccine Plus CTLA-4 Blockade in Melanoma Patients (Mel62; 6PAC) - ClinicalTrials.gov (NCT02385669). Stand des Eintrags: 05.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02385669	A2
145	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-238 2014-002351-26 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT02388906). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02388906	A3
146	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-414 - Ipilimumab 60-month Pharmacovigilance Protocol for Advanced Melanoma Patients Who Are Hepatitis B and/or Hepatitis C Virus Positive in Taiwan - ClinicalTrials.gov	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	(NCT02402699). Stand des Eintrags: 07.12.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02402699	
147	University of Colorado, Denver (2015): 14-0948.cc - Ipilimumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02403778). Stand des Eintrags: 23.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02403778	A1
148	Radiotherapie (2015): EC 2015/0025 - Phase I Trial of Stereotactic Body Radiotherapy With Concurrent Fixed Dose Immune Checkpoint Inhibitors in Metastatic Melanoma: Dose Limiting Toxicity and Abscopal Effect - ClinicalTrials.gov (NCT02406183). Stand des Eintrags: 10.01.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02406183	A1
149	Celldex Therapeutics (2015): CDX1127-03 - A Phase 1 Safety Pilot/Phase II, Open-label Study of Varlilumab (CDX-1127) in Combination With Ipilimumab and CDX-1401 in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02413827). Stand des Eintrags: 07.04.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02413827	A1
150	The Netherlands Cancer Institute (2015): N14OPC CA209-278 (Other Grant/Funding Number: BMS) NL51280.031.14 (Registry Identifier: CCMO register) - Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02437279). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02437279	A2
151	Rabih Said (2015): C-100-41 HSC-MS-14-0070 (Other Identifier: UTHSC-H CPHS (IRB)) - Phase I-II Pilot Study to Evaluate the Immune-mediated Effects of an Autologous Tumor-derived Heat Shock Protein-peptide Complex 96 (HSPPC-96) Combined With Ipilimumab in Patients With Therapeutically Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02452281). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02452281	A1
152	University Hospital Tuebingen (2015): CBKM120ZDE01T - An Open-label, Uncontrolled, Single Arm Phase II Trial of Buparlisib in Patients With Metastatic Melanoma With Brain Metastases Not Eligible for Surgery or Radiosurgery - ClinicalTrials.gov (NCT02452294). Stand des Eintrags: 03.05.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02452294	A1
153	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2015): NIBIT-M2 - A Randomized, Phase III Study of Fotemustine Versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab or the Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma With Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT02460068). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02460068	A1
154	MacroGenics (2015): CP-MGA271-03 - A Phase 1, Open-Label, Dose Escalation Study of MGA271 in Combination With Pembrolizumab and in Combination With MGA012 in Patients With Melanoma, Squamous Cell Cancer of the Head	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	and Neck, Non-Small Cell Lung Cancer, Urothelial Cancer, and Other Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT02475213). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02475213	
155	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-367 - An Observational Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ipilimumab, Administered During the European Expanded Access Programme in Pretreated Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02492815). Stand des Eintrags: 30.01.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02492815	A1
156	The First People's Hospital of Changzhou (2015): Melanoma001 - A Study of Ipilimumab Plus Cytokine-induced Killer Immunotherapy for Stage II Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02498756). Stand des Eintrags: 15.07.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02498756	A1
157	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02676 NCI-2014-02676 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S1404 S1404 (Other Identifier: SWOG) S1404 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02506153). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02506153	A3
158	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-247 - A Phase 1 Dose Escalation Study of the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Ipilimumab in Chinese Subjects With Select Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02516527). Stand des Eintrags: 01.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02516527	A1
159	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2015-0041 NCI-2015-01520 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2015-0041 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02519322). Stand des Eintrags: 30.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02519322	A3
160	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2015): IMMUNED - A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma With No Evidence of Disease - ClinicalTrials.gov (NCT02523313). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02523313	A2
161	Immunocore Ltd (2015): IMCgp100-201 - A Phase Ib/II Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 in Combination With Durvalumab (MEDI4736) or Tremelimumab or the Combination of Durvalumab and Tremelimumab Compared to IMCgp100 Alone in Patients With Advanced	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02535078). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02535078	
162	Bristol-Myers Squibb (2015): CA184-248 - A Randomized, Open-Label, Two-arm, Comparative Study in Chinese Subjects With Chemotherapy NaÃ¯ve Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab (3 mg/kg) vs. Dacarbazine - ClinicalTrials.gov (NCT02545075). Stand des Eintrags: 19.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02545075	A3
163	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2015): 15-126 - A Prospectively Designed Study to Assess the Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260) - ClinicalTrials.gov (NCT02553642). Stand des Eintrags: 24.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02553642	A1
164	Optimata Ltd. (2015): OPTI-007 - Multi-centre, Retrospective, Open Label Study, to Establish and Validate ML-PrediCare for Patients of Advanced Melanoma Undergoing Immunotherapy, as a 1st, 2nd and Later Lines - ClinicalTrials.gov (NCT02581228). Stand des Eintrags: 27.09.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02581228	A1
165	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-401 2015-001274-17 (EudraCT Number) - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma CheckMate 401: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 401 - ClinicalTrials.gov (NCT02599402). Stand des Eintrags: 19.11.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02599402	A1
166	University Medical Center Groningen (2015): METc 2012/085 - Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. - ClinicalTrials.gov (NCT02600143). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02600143	A5
167	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2015): NIBIT-M4 - A Phase 1b, Open-label, Dose Escalation Study Investigating Different Doses of SGI-110 in Combination With Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02608437). Stand des Eintrags: 18.11.2015. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02608437	A1
168	University Medical Center Groningen (2015): 201500776 - An Open-label, Single-arm, Phase II, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Nivolumab/Ipilimumab Combination Therapy in Metastatic Melanoma Patients With Symptomatic Brain Metastases. - ClinicalTrials.gov (NCT02621515). Stand	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	des Eintrags: 26.07.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02621515	
169	Grupo EspaÃ±ol Multidisciplinar de Melanoma (2015): GEM-1402 2015-004429-15 (EudraCT Number) - Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02626962). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626962	A1
170	Fondazione Melanoma Onlus (2015): SECOMBIT 2014-004842-92 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02631447). Stand des Eintrags: 10.06.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631447	A1
171	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2015): 2125-204 - A Phase 1/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma ILLUMINATE-204) - ClinicalTrials.gov (NCT02644967). Stand des Eintrags: 13.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02644967	A1
172	Maria Constantinou (2016): BrUOG 324 - Study of Ipilimumab in the Immune System - ClinicalTrials.gov (NCT02656706). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02656706	A5
173	Bristol-Myers Squibb (2016): CA017-003 2015-004914-79 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02658890). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02658890	A1
174	Ludwig Institute for Cancer Research (2016): LUD2015-006 - A Pilot (Phase 1) Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade (Ipilimumab and Nivolumab) Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02659540). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02659540	A2
175	University Hospital, Lille (2016): 2011_48 2012-000852-32 (EudraCT Number) - A Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Combined With a Stereotactic Radiosurgery in Melanoma Patients With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02662725). Stand des Eintrags: 25.01.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02662725	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
176	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0135 NCI-2016-00276 (Registry Identifier: NCI CTRP) - A Phase I Trial of Ipilimumab (Immunotherapy) and MGN1703 (TLR Agonist) in Patients With Advanced Solid Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02668770). Stand des Eintrags: 20.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02668770	A1
177	AHS Cancer Control Alberta (2016): IIT-RATIO-CCI-01 - Rational Approach To Immuno-Oncology Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02700971). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02700971	A1
178	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-511 - Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination With Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination With Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02714218). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02714218	A1
179	Bristol-Myers Squibb (2016): CA184-438 - YervoyÂ® Postmarketing Surveillance for Patients in Japan With Unresectable, Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02717364). Stand des Eintrags: 19.09.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02717364	A1
180	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2016): C28003 U1111-1177-4142 (Other Identifier: WHO) 2015-005554-35 (EudraCT Number) - An Open-Label, Phase 1b, Multi-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02723006). Stand des Eintrags: 24.05.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02723006	A1
181	Parker Institute for Cancer Immunotherapy (2016): PICI0001 16-043 (Other Identifier: Memorial Sloan Kettering Cancer Center) - A Randomized, Phase 2 Study of Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02731729). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02731729	A1
182	University of Pittsburgh (2016): 15-113 - Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: A Randomized Efficacy, Safety and Biomarker Study - ClinicalTrials.gov (NCT02736123). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02736123	A1
183	Bristol-Myers Squibb (2016): CA184-486 - Evaluation of Hospitalization for Complications of Autoimmune Disease Following Ipilimumab Treatment Among Melanoma Patients With Underlying Autoimmune Diseases Treated in Routine Clinical Practices in the US - ClinicalTrials.gov (NCT02739386). Stand des	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 27.04.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02739386	
184	University of Chicago (2016): IRB17-0686 IRB15-1788 (Other Identifier: University of Chicago) - Phase II Study of Pembrolizumab and Ipilimumab Following Initial Anti-PD1/L1 Antibody - ClinicalTrials.gov (NCT02743819). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02743819	A2
185	University of Zurich (2016): 2013-0191 - Ipilimumab-induced Lung Toxicity: A Prospective Observational Study on Pulmonary Function Changes in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02755233). Stand des Eintrags: 28.04.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02755233	A1
186	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Infliximab and Lower Exposure Corticosteroids vs Methylprednisolone and Higher Exposure Oral Corticosteroids for the Management of Immune-Related Severe or Persistent Diarrhea in Patients Treated With Yervoy (Ipilimumab) and/or Opdivo (Nivolumab) - ClinicalTrials.gov (NCT02763761). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02763761	A1
187	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-357 - A US Multi-Site Observational Study in Patients With Unresectable And Metastatic Melanoma: The OPTIMIzE Study - ClinicalTrials.gov (NCT02780089). Stand des Eintrags: 28.04.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02780089	A1
188	Massachusetts General Hospital (2016): 15302 - GI Complications in Cancer Immunotherapy Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02784366). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02784366	A5
189	Bristol-Myers Squibb (2016): CA184-487 - A Global Enhanced Pharmacovigilance Pregnancy Surveillance Study of Pregnant Women Exposed to Yervoy With 5 -Year Pediatric Follow-up - ClinicalTrials.gov (NCT02854488). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02854488	A1
190	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2016): 2015-005429-37 2015/2334 (Other Identifier: CSET Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02857569). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02857569	A1
191	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-742 2016-001941-26 (EudraCT Number) - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02905266). Stand des	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02905266	
192	David Minor, MD (2016): Uveal Melanoma IIP - A Feasibility Study of Sequential Hepatic Internal Radiation and Systemic Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver. - ClinicalTrials.gov (NCT02913417). Stand des Eintrags: 25.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02913417	A1
193	University Medical Center Groningen (2015): 22102014 - [18F]FB-IL2 Imaging of T Cell Response as Biomarker to Guide Treatment Decisions in Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02922283). Stand des Eintrags: 23.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922283	A1
194	Rgenix, Inc. (2016): RGX-104-001 - A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma With an Expansion in Select Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02922764). Stand des Eintrags: 17.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922764	A1
195	Celgene (2016): ACE-ST-204 - A Phase 1b Study of the Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02935790). Stand des Eintrags: 24.08.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02935790	A1
196	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2016): P150960 - Definition and Validation of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 Antibody Used Alone or an Association With antiCTLA4 in the Treatment of Advanced Melanoma : PREDIMEL - ClinicalTrials.gov (NCT02938728). Stand des Eintrags: 25.10.2016. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02938728	A1
197	Universitair Ziekenhuis Brussel (2016): 2016-BN-001 - A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases - ClinicalTrials.gov (NCT02941744). Stand des Eintrags: 24.01.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02941744	A2
198	Radboud University (2016): MOMEL27 - COWBOY - Phase 2 Study With COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in B-RAF V600E/K Mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize Nivolumab and Ipilimumab therapY - ClinicalTrials.gov (NCT02968303). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02968303	A2
199	NYU Langone Health (2016): 16-00098 - A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma -	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT02970981). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02970981	
200	The Netherlands Cancer Institute (2016): M16OPN 2016-001984-35 (EudraCT Number) CA209-701 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal Neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - ClinicalTrials.gov (NCT02977052). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02977052	A2
201	Georgetown University (2016): 2016-0420 CA209-763 (Other Identifier: Bristol-Myer Squibb (BMS)) - A Study to Estimate the Anti-Tumor Activity and Identify Potential Predictors of Response in Patients With Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Standard Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02978443). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02978443	A1
202	Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02983045). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983045	A1
203	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-654 - A National Prospective, Non-interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558 Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma and in Patients With Adjuvant Nivolumab Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02990611). Stand des Eintrags: 19.10.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02990611	A1
204	Immodulon Therapeutics Ltd (2016): IMM-101-011 2016 001459 28 (EudraCT Number) CANC 32085 (Other Identifier: National Institute for Health Research (UK)) - A Novel Phase I/IIa Open Label Study of IMM 101 in Combination With Selected Standard of Care (SOC) Regimens in Patients With Metastatic Cancer or Unresectable Cancer at Study Entry - ClinicalTrials.gov (NCT03009058). Stand des Eintrags: 09.08.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03009058	A1
205	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-00105 NCI-2017-00105 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S1616 S1616 (Other Identifier: SWOG) S1616 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03033576). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03033576	A1
206	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-915 2016-003729-41 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy After Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03068455). Stand des Eintrags: 13.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03068455	
207	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0414 NCI-2018-01291 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2016-0414 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib Study of Cellular Adoptive Immunotherapy Using Autologous Cd8+ Antigen-Specific T Cells and Anti-Ctla4 for Patients With Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03068624). Stand des Eintrags: 23.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03068624	A1
208	Immunocore Ltd (2017): IMCgp100-202 - A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared With Investigator Choice in HLA-A*0201 Positive Patients With Previously Untreated Advanced Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03070392). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03070392	A1
209	Threshold Pharmaceuticals (2017): TH-CR-417 - A Phase 1 Immunotherapy Study of Evofosfamide in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Solid Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03098160). Stand des Eintrags: 30.10.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03098160	A1
210	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 17-162 - A Phase II Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03122522). Stand des Eintrags: 16.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03122522	A5
211	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	A1
212	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 082016-058 - Phase 2 Trial of SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03126461). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126461	A1
213	University Hospital, Brest (2017): CHECKAUTO - Retrospective Observational Study on the Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Advanced Melanoma and Lung Cancers in Patients With Pre-Existing Autoimmune Diseases - ClinicalTrials.gov (NCT03140137). Stand des Eintrags:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	22.04.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03140137	
214	Takara Bio Inc. (2017): TBI1401-02 - A Phase II Study of Combination Treatment With TBI-1401(HF10), a Replication-competent HSV-1 Oncolytic Virus, and Ipilimumab in Japanese Patients With Stage IIIB, IIIC, or IV Unresectable or Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03153085). Stand des Eintrags: 05.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03153085	A1
215	Melanoma and Skin Cancer Trials Limited (2017): 01.15 - A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients With Unresectable Stage III and IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03161756). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03161756	A1
216	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-789 - Economic Burden of Adverse Events Associated With Follow-Up Frequency Among Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03165409). Stand des Eintrags: 05.10.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165409	A1
217	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9DA - A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT03165422). Stand des Eintrags: 23.10.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165422	A5
218	University Hospital Heidelberg (2017): Sportivumab/S-103/2017 - Sportivumab - Feasibility of Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03171064). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03171064	A2
219	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01239 NCI-2017-01239 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A091603 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A091603 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03220009). Stand des Eintrags: 03.10.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03220009	A1
220	Hospices Civils de Lyon (2017): 69HCL17_0043 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With a First Line Therapy of Nivolumab +/- Ipilimumab (IMMUNONIVO/MelpredictPD1). - ClinicalTrials.gov (NCT03225365). Stand des Eintrags: 21.07.2017. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03225365	A1
221	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (2017): EORTC-1612-MG 2017-002887-42 (EudraCT Number) - Combination of	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	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) - ClinicalTrials.gov (NCT03235245). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03235245	
222	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1949-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173	A1
223	Robert R. McWilliams, MD (2017): MEL16-252 - Single Arm Phase II Study of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma (SALVO Study). HCRN: MEL16-252 - ClinicalTrials.gov (NCT03241186). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241186	A5
224	Institut Claudius Regaud (2017): 16CUTA07 - TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03293784). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293784	A1
225	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2017): 2016LS172 - A Phase 1b/2 Study of Hypofractionated Radiation and Combination Immunotherapy for Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03297463). Stand des Eintrags: 01.08.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03297463	A1
226	Center Trials & Treatment (2017): PST-2-B - Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475) to Patients With Melanoma or Glioblastoma / Glioma After Failed Standart Therapy, at High Mutational Load Which is Confirmed by the Results of Molecular-genetic Analysis of Tumor Tissue. - ClinicalTrials.gov (NCT03311542). Stand des Eintrags: 10.01.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03311542	A1
227	VU University Medical Center (2017): 2015.300 - Uptake and Biodistribution of 89Zirconium-labeled Ipilimumab in Ipilimumab Treated Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03313323). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03313323	A1
228	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01979 NCI-2017-01979 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10157 (Other Identifier: Duke University - Duke Cancer Institute LAO) 10157 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186704 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib/II Clinical Trial of Glembatumumab Vedotin and Nivolumab in Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03326258). Stand des Eintrags: 18.07.2018.	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03326258	
229	Melanoma Institute Australia (2017): MIA2019/CT/258 - A Phase II, Open Label, Randomised, Controlled Trial of Ipilimumab and Nivolumab With Concurrent Intracranial Stereotactic Radiotherapy Versus Ipilimumab and Nivolumab Alone in Patients With Melanoma Brain Metastases. - ClinicalTrials.gov (NCT03340129). Stand des Eintrags: 14.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03340129	A1
230	Incyte Corporation (2017): INCB 24360-208 (ECHO-208) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208) - ClinicalTrials.gov (NCT03347123). Stand des Eintrags: 16.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03347123	A1
231	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 08 - TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03348891). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03348891	A2
232	University of California, San Francisco (2018): 17854 NCI-2017-02441 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Prostaglandin Inhibition and Programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/Cytotoxic T-lymphocyte-Associated Protein 4 (CTLA4) Blockade in Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03396952). Stand des Eintrags: 27.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03396952	A5
233	Viralytics (2018): V937-010 VLA-024 (Other Identifier: Viralytics Study ID) - An Open-Label Phase 1b Clinical Study of Intravenous CAVATAKÂ® (Coxsackievirus A21, CVA21), in Combination With Ipilimumab in Subjects With Uveal Melanoma Metastatic to Liver (VLA-024 CLEVER) - ClinicalTrials.gov (NCT03408587). Stand des Eintrags: 21.06.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03408587	A1
234	University of Utah (2018): 17-001570 NCI-2017-02395 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 17-001570 (Other Identifier: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center) P30CA016042 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03425461). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03425461	A1
235	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-437 - Projecting Survival for Patients Treated With First-Line Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy Using a Prognostic Model and Cost Per Responder Model of Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03438279). Stand des Eintrags:	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	19.02.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03438279	
236	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2018): 2125-MEL-301 - A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 With Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Subjects With Anti-PD-1 Refractory Melanoma (ILLUMINATE-301) - ClinicalTrials.gov (NCT03445533). Stand des Eintrags: 21.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03445533	A1
237	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-9TW - Retrospective Chart Review Study of First-line Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma in the United Kingdom - ClinicalTrials.gov (NCT03448497). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03448497	A1
238	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-483 - A Prospective Multicenter Cohort Study of Late Physical Psychological and Social Effects in Patients Treated With Ipilimumab for Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03450876). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03450876	A1
239	Biocad (2018): BCD-145-1 - A Multicenter Open-Label Single-Arm Multi-Cohort Phase I Study of Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Immunogenicity of BCD-145 (JSC BIOCAD, Russia) in Patients With Unresectable/Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03472027). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03472027	A1
240	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 18P.042 - Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Immunoembolization for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03472586). Stand des Eintrags: 28.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03472586	A1
241	Yale University (2018): 2000020477 - A Pilot Study Using Short-Term Cultured Anti-Tumor Autologous Lymphocytes Following a Lymphocyte Depleting Regimen in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03526185). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03526185	A1
242	Suthee Rapisuwon (2018): HCRN-MEL17-309 - Phase II Single-arm Multi-center Study of Adjuvant Ipilimumab in Combination With Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03528408). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03528408	A2
243	Ultimovacs ASA (2018): UV1/hTERT-MM-103 - A Phase I, Open-label, Multicenter Study Investigating the Tolerability and Efficacy of UV1 Vaccine in First-line Malignant Melanoma Patients Planned for Treatment With Pembrolizumab - ClinicalTrials.gov (NCT03538314). Stand des Eintrags:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	07.05.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03538314	
244	Inge Marie Svane (2018): MM1807 - Efficacy of Immunotherapy in Melanoma Patients With Brain Metastases Treated With Steroids - ClinicalTrials.gov (NCT03563729). Stand des Eintrags: 12.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03563729	A1
245	NYU Langone Health (2018): 17-00861 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03565406). Stand des Eintrags: 21.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03565406	A1
246	BioNTech US Inc. (2018): NT-003 - An Open-label, Phase 1B Study of NEO-PV-01 + CD40 Agonist Antibody (APX005M) or Ipilimumab With Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03597282). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03597282	A1
247	Diwakar Davar (2018): 17-169 - Neoadjuvant Phase II Study of TLR9 Agonist CMP-001 in Combination With Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With Clinically Apparent Lymph Node Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03618641). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03618641	A2
248	Institut Claudius Regaud (2018): 18 CUTA 05 - Evaluation of Sphingolipids as Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03627026). Stand des Eintrags: 06.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03627026	A5
249	Iovance Biotherapeutics, Inc. (2018): IOV-COM-202 2018-001608-12 (EudraCT Number) - A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03645928). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03645928	A1
250	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2018): UPCC 05618 829922 (Other Identifier: U Penn IRB) - A Randomized Phase 2 Trial of Ipilumumab and Nivolumab With or Without Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03646617). Stand des Eintrags: 14.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03646617	A1
251	Aduro Biotech, Inc. (2018): ADU-CL-17 - A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of ADU-1604, an Anti-CTLA-4 Antibody, in Adults With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03674502). Stand des Eintrags: 26.05.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03674502	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
252	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT03693014). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03693014	A2
253	Immodulon Therapeutics Ltd (2018): IMM-101-015 - A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03711188). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03711188	A1
254	Emory University (2018): IRB00105605 NCI-2018-01804 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4457-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - A Randomized Phase 2 Study of Rituxan Hycela in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Combination Immune Checkpoint Blockade With Nivolumab and Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT03719131). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03719131	A1
255	Elizabeth Davis (2018): VICC MEL 18114 NCI-2018-02469 (Registry Identifier: NCI, Clinical Trials Reporting Program) - A Phase II Two-Arm Open-Label Study of Nivolumab Plus Relatlimab or Ipilimumab in Metastatic Melanoma Stratified by MHC-II Expression - ClinicalTrials.gov (NCT03724968). Stand des Eintrags: 27.04.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03724968	A1
256	University Hospital Tuebingen (2018): CA209-429 - An Open Label Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Four and More Symptomatic Brain Metastases of Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03728465). Stand des Eintrags: 06.11.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03728465	A1
257	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8RW - A Retrospective Observational Study Comparing Nivolumab + Ipilimumab Combination vs. Nivolumab Monotherapy as First Line Treatment of Metastatic PD-L1 Positive Melanoma in the US - ClinicalTrials.gov (NCT03732560). Stand des Eintrags: 08.11.2018. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03732560	A5
258	Xencor, Inc. (2018): XmAb23104-01 DUET-3 (Other Identifier: Xencor, Inc.) - A Phase 1 Multiple-Dose Study to Evaluate the Safety and Tolerability of XmAbÂ®23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03752398). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03752398	A1
259	Second Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (2018): Local Checkpoint Inhibitors - A Phase II/III Trial of Comparison of Benefit of Administration of Checkpoint Inhibitors Via Artery or Fine Needle to Tumor Versus Vein for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	(NCT03755739). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03755739	
260	Columbia University (2018): AAAS1021 - Trial of Nivolumab With Vismodegib in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) - ClinicalTrials.gov (NCT03767439). Stand des Eintrags: 18.12.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03767439	A1
261	Emory University (2018): IRB00104273 NCI-2018-01229 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4400-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - Pilot Integrated Biomarker Study of VX15/2503 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in Patients With Resectable Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03769155). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03769155	A1
262	The Christie NHS Foundation Trust (2018): CFTSp129 - A Parallel Arm, Biomarker Driven, Phase II Trial to Determine the Role of Circulating Tumour DNA in Guiding a Switch Between Targeted Therapy and Immune Therapy in Patients With Advanced Cutaneous Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03808441). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03808441	A1
263	National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-00239 NCI-2019-00239 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ETCTN10214 10214 (Other Identifier: JHU Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center LAO) 10214 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186691 (U.S. NIH Grant/Contract) - Immune Checkpoint Blockade for Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT03816332). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03816332	A1
264	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2019): 2018LS110 - A Phase 2 Study of Palliative Radiation and Combination Sequential Immunotherapy for Metastatic Cutaneous Melanoma and Ocular Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03850691). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03850691	A1
265	Toray Industries, Inc (2019): 950P1V02 - A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03872947). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03872947	A1
266	M.D. Anderson Cancer Center (2019): 2018-0875 NCI-2019-00406 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2018-0875 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) P30CA016672 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of Open Label Low Dose Ipilimumab in Combination With Pembrolizumab in Metastatic Melanoma Patients With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT03873818). Stand des Eintrags: 04.12.2019.	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03873818	
267	Washington University School of Medicine (2019): 201903162 - Phase II Study of Optune Device - TT Field Plus Nivolumab and Ipilimumab for Melanoma With Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT03903640). Stand des Eintrags: 11.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03903640	A1
268	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2019): 19-010 - Pilot Study Combining Arginine Depletion and Checkpoint Inhibition in Uveal Melanomas - ClinicalTrials.gov (NCT03922880). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03922880	A1
269	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 18-279 1R01CA229261 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase Ib Study of Neoantigen Vaccine (NeoVax Plus Montanide) in Combination With Nivolumab and Locally Administered Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03929029). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03929029	A1
270	University Hospital, Strasbourg, France (2019): 7102 - Cryotherapy Under Interventional Radiology Combined With in Situ Ipilimumab and a Flat Dose of Nivolumab in Stage IIIB/C Melanoma. Prospective Proof of Concept Study. - ClinicalTrials.gov (NCT03949153). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03949153	A2
271	University of Wisconsin, Madison (2019): UW16134 2017-1464 (Other Identifier: Institutional Review Board) R35CA197078 (U.S. NIH Grant/Contract) A534260 (Other Identifier: UW Madison) SMPH\MEDICINE\HEM-ONC (Other Identifier: UW Madison) Protocol Version 7/30/2020 (Other Identifier: UW Madison) - Phase I/II Intratumoral Administration of Hu14.18-IL2, With Local Radiation, Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03958383). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03958383	A1
272	Bristol-Myers Squibb (2019): CA224-083 2019-000132-25 (EudraCT Number) - A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Relatlimab Administered in Combination With Ipilimumab or Ipilimumab Alone in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma Who Have Progressed on Anti-PD-1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03978611). Stand des Eintrags: 28.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03978611	A1
273	CytomX Therapeutics (2019): CTMX-M-072-002 - A Phase 2, Open-Label, Multi-cohort Study of PD-L1 Probody Therapeutic CX-072 in Combination With Other Anticancer Therapy in Adults With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03993379). Stand des Eintrags: 23.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03993379	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
274	NYU Langone Health (2019): 19-00008 - A Phase II Study of the Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03999749). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03999749	A1
275	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 19-043 - A Phase II Trial of Neoadjuvant Treatment With PD-1 Inhibition (Nivolumab) With or Without IDO Inhibition (BMS-986205) and With or Without CTLA-4 Inhibition (Ipilimumab) in Resectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04007588). Stand des Eintrags: 05.02.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04007588	A2
276	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2019): UPCC 02619 - Adjuvant Nivolumab or Ipilimumab + Nivolumab Determined By Pathological Response To A Single Dose Of Neoadjvuant Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT04013854). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04013854	A2
277	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2019): P160950J - Safety and Efficacy of Blood Brain Barrier Opening With Implantable Device SonocloudÂ® Combined With Nivolumab Used Alone or an Association With Ipilimumab in Brain Metastases From Patients With Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04021420). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04021420	A1
278	Universitair Ziekenhuis Brussel (2019): 2018-BN-001 - TraMel-WT: A Stratified Dual-stratum Open-label Two-stage Phase 2 Trial of Trametinib in Patients With Advanced Pretreated BRAFV600 Wild-type Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04059224). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04059224	A2
279	OncoImmune, Inc. (2019): CD24-004-CINDI R44CA250889 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib/II Study Combining CD24Fc With Checkpoint Inhibitors for Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04060407). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04060407	A1
280	Jason J. Luke, MD (2019): HCC 19-097 - A Phase Ib/II Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Ipilimumab in Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, and Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04074967). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04074967	A1
281	Georgetown University (2019): STUDY00000904 - Phase II Study of Nivolumab/Ipilimumab Plus Cabozantinib in Patients With Unresectable Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04091750). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04091750	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
282	Roswell Park Cancer Institute (2019): I 82419 NCI-2019-05911 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) I 82419 (Other Identifier: Roswell Park Cancer Institute) - A Phase II Study of Type-1 Polarized Dendritic Cell (aDC1) Vaccine in Combination With Tumor-Selective Chemokine Modulation (CKM: Interferon Alpha 2b, Rintatolimod and Celecoxib) in Melanoma Patients With Primary PD-1/PD-L1 Resistance - ClinicalTrials.gov (NCT04093323). Stand des Eintrags: 29.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04093323	A2
283	CCTU- Cancer Theme (2019): MITRE C7535/A27717 (Other Grant/Funding Number: Cancer Research UK) - An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04107168). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04107168	A5
284	The Netherlands Cancer Institute (2019): M19DON - Multicenter Phase 1b Trial Testing the Neoadjuvant Combination of Domatinostat, Nivolumab and Ipilimumab in IFN-gamma Signature-low and IFN-gamma Signature-high RECIST 1.1-measurable Stage III Cutaneous or Unknown Primary Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04133948). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04133948	A1
285	Ardigen (2019): BioForte POIR.01.01.01-00-0347/17 (Other Grant/Funding Number: The National Centre for Research and Development) - Development of BioForte Technology for in Silico Identification of Valuable Genomic Features That Are Candidates for Microbiome-based Therapeutics and Diagnostics. - ClinicalTrials.gov (NCT04136470). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04136470	A2
286	University Health Network, Toronto (2019): IO-Breathomics 19-5936 (Other Identifier: CAPCR-University Health Network) - Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy - ClinicalTrials.gov (NCT04146064). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04146064	A5
287	Antoinette J Wozniak (2019): 19-135 - A Randomized Non-inferiority Trial Evaluating the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04157985). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04157985	A1
288	University of Regensburg (2019): 16-101-0125 - Immune Monitoring During Systemic Therapy of Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04158544). Stand des Eintrags: 08.11.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04158544	A1
289	Ardigen (2019): MMP POIR.04.01.02-00-0025/17 (Other Grant/Funding Number: The National Centre for Research and Development) - Polish Microbiome Map - ClinicalTrials.gov (NCT04169867). Stand des Eintrags:	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	20.11.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04169867	
290	Bristol-Myers Squibb (2019): CA184-557 - Long-term Follow-up of Ipilimumab-treated Pediatric Patients Enrolled in the Dutch Melanoma Treatment Registry (DMTR) - ClinicalTrials.gov (NCT04196452). Stand des Eintrags: 12.12.2019. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04196452	A5
291	Yale University (2019): 2000025925 - A Pilot Study Using Programmed Cell Death 1 + Selected Cell Therapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04223648). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04223648	A1
292	University of Erlangen-NÃ¼rnberg Medical School (2020): PROMIT - A Phase 2, Single Arm Study on Dacarbazine (DTIC) Followed by Immunotherapy Re-challenge in Unresectable or Metastatic Melanoma With Primary Resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA-4 Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT04225390). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04225390	A1
293	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2020): NIBIT-ML1 - A Randomized, run-in, Multi-center, Phase II Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab and Guadecitabine or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Melanoma and NSCLC Patients Resistant to Anti-PD-1/PD-L1 (NIBIT-ML1) - ClinicalTrials.gov (NCT04250246). Stand des Eintrags: 31.01.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04250246	A2
294	Leiden University Medical Center (2020): NL69508.058.19 - Phase1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion With Ipilimumab Plus Nivolumab in Advanced Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04283890). Stand des Eintrags: 25.02.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04283890	A1
295	Massachusetts General Hospital (2020): 19-763 - Phase II Study of Infliximab for the Treatment of Ipilimumab Colitis - ClinicalTrials.gov (NCT04305145). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04305145	A2
296	Ultimovacs ASA (2020): UV1-202 - Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination With Nivolumab and Ipilimumab as First Line Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma (INITIUM Study) - ClinicalTrials.gov (NCT04382664). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04382664	A1
297	Diwakar Davar (2020): 20-049 - Randomized Neoadjuvant Pilot Phase II Study of TLR9 Agonist CMP-001 in Combination With Nivolumab vs. Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With an Integrated Imaging Biomarker -	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT04401995). Stand des Eintrags: 20.11.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04401995	
298	Sarah Sammons, MD (2020): Pro00103812 CA184-583 (Other Identifier: Bristol Myers Squibb) - A Randomized Phase II Trial of Surgery and Stereotactic Radiosurgery With and Without Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Surgically-resectable, Solid Tumor Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04434560). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04434560	A2
299	ECOG-ACRIN Cancer Research Group (2020): EA6192 NCI-2020-04463 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6192 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6192 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of Biomarker Driven Early Discontinuation of Anti-PD-1 Therapy in Patients With Advanced Melanoma (PET-Stop) - ClinicalTrials.gov (NCT04462406). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04462406	A1
300	Sahlgrenska University Hospital, Sweden (2020): CA184-587 - SCANDIUM II Trial - A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04463368). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04463368	A1
301	Ravi Amaravadi, MD (2020): UPCC 01620 IRB#835033 (Other Identifier: University of Pennsylvania) - LIMIT Melanoma: (Lysosomal Inhibition + Melanoma ImmunoTherapy) A Phase 1/2 Open Label Trial of Nivolumab and Hydroxychloroquine or Nivolumab/Ipilimumab and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04464759). Stand des Eintrags: 22.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04464759	A1
302	Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-7UA 2020-000070-16 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized Study of Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Adjuvant Nivolumab or Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Either Adjuvant Nivolumab or Postsurgical Observation Depending on Pathologic Response Compared With Adjuvant Nivolumab in Treatment-Naive Patients With Resectable Clinically Detectable Stage III Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04495010). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495010	A2
303	Yale University (2020): 2000026830 - A Phase I Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Treatment NaÃ¯ve Patients With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04495257). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495257	A1
304	Southwest Oncology Group (2020): S2000 NCI-2020-05496 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S2000 (Other Identifier: SWOG)	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	S2000 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase 2 Trial of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab vs Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04511013). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04511013	
305	Presage Biosciences (2020): PBI-MST-01 - A Phase 0 Master Protocol Using the CIVOÂ® Platform to Evaluate Intratumoral Microdoses of Anti-Cancer Therapies in Patients With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04541108). Stand des Eintrags: 10.09.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04541108	A1
306	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20494 CIIT19PLK13 (Other Identifier: Clinigen) - A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Combination With Low Dose Ipilimumab Followed Sequentially by Nivolumab in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04562129). Stand des Eintrags: 29.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562129	A1
307	Hospices Civils de Lyon (2020): 69HCL20_0492 2020-A02372-37 (Other Identifier: ID-RCB) - Impact of Telemonitoring for the Management of Side Effects in Patients With Melanoma, Lung or Renal Cancer, Treated With Immunotherapy Combination of Nivolumab and Ipilimumab. - ClinicalTrials.gov (NCT04605146). Stand des Eintrags: 27.10.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04605146	A1
308	Jason J. Luke, MD (2020): HCC 20-190 CA209-7Y4 (Other Identifier: BMS) - A Multi-Center Phase I/II Open Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and Low-dose Ipilimumab. (QUAD 01: Quadruple Therapy in Melanoma) - ClinicalTrials.gov (NCT04655157). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04655157	A1
309	Carlo Contreras (2021): OSU-20221 NCI-2020-13282 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Intralesional Influenza Vaccine for Patients With Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04697576). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04697576	A5
310	Institut Claudius Regaud (2018): Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOugh STEreotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA) – ClinicalTrails.gov (NCT03354962). Stand des Eintrags: 04.12.2020. [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03354962?term=NCT03354962&draw=2&rank=1	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
311	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-915 - A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. - EU-CTR (2016-003729-41). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41	A2
312	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2005): MDX010-20 - A Randomized, Double-Blind, Multicenter Study Comparing MDX-010 Monotherapy, MDX-010 in Combination with a Melanoma Peptide Vaccine, and Melanoma Peptide Vaccine Monotherapy in HLA-A*0201-Positive Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - EU-CTR (2004-005059-32). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005059-32	A1
313	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): CA184-178 - Phase 2 Study of Ipilimumab in Children and Adolescents (12<18 years) with Previously Treated or Untreated, Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - EU-CTR (2012-002249-39). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002249-39	A1
314	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA184-029 - Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group - EU-CTR (2007-001974-10). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen
315	Institut CatalÃ dÂ'Oncologia (ICO) (2011): 184151 - Ensayo clÃnico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera lÃnea en pacientes afectos de melanoma uveal metastÃ¡sico. - EU-CTR (2010-024415-14). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14	A1
316	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-742 - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2016-001941-26). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26	A1
317	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): CA209-067 - A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2012-005371-13). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
318	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): CA209-238 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence - EU-CTR (2014-002351-26). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26	A3
319	UZ Brussel (2018): 2018-BN-001 - A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma - EU-CTR (2018-004003-39). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	A2
320	NIBIT (NETWORK ITALIANO PER LA BIO-IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI) (2010): NIBIT-M1 - A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - EU-CTR (2010-019356-50). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50	A1
321	University of Essen (2015): IMMUNED - A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease - EU-CTR (2014-001167-12). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12	A2
322	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA184-169 - A Randomized Double-Blind Phase III Study of Ipilimumab Administered at 3 mg/kg vs at 10 mg/kg in Subjects with Previously Treated or Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2011-004029-28). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004029-28	A1
323	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2019): IEO838 - Primary Ipilimumab and Nivolumab combo-immunotherapy followed by adjuvant Nivolumab in locally advanced or limited metastatic melanoma. (2018-002172-40). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002172-40	A1
324	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA184-243 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment versus Chemotherapy for Subjects with Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control with Ipilimumab Therapy - EU-CTR (2012-003291-38). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38	A1
325	GRUPO ESPAÃ‘OL MULTICISPLINAR DE MELANOMA (2015): GEM-1402 - Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	uveal melanoma. - EU-CTR (2015-004429-15). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15	
326	NKI-AVL (2011): N11RFA - Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM) - EU-CTR (2011-004200-38). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38	A1
327	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-511 - Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2015-004920-67). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67	A1
328	UZ Brussel (2014): UZB-2013-001 - A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma - EU-CTR (2013-004966-33). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	A2
329	Fondazione Melanoma (ONLUS) (2017): SECOMBIT - A three arms prospective randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation. - EU-CTR (2014-004842-92). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	A1
330	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-038 - An exploratory study of the biologic effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination with Ipilimumab Treatment in Subjects with Advanced melanoma (Unresectable or metastatic) - EU-CTR (2012-001840-23). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001840-23	A1
331	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA224-083 - Progressed on Anti-PD-1 Therapy - EU-CTR (2019-000132-25). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25	A1
332	VU medical center (2015): 89Zirconium-ipilimumab - Uptake and biodistribution of 89Zirconium-labeled ipilimumab in ipilimumab treated patients with metastatic melanoma - EU-CTR (2012-003616-31). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003616-31	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
333	4SC AG (2017): 4SC-202-2-2017 - An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-responding to prior Anti-PD-1 Therapy â€“ The SENSITIZE Study - EU-CTR (2017-001050-33). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	A1
334	Oslo University Hospital (2013): Ipi4 - Phase IV ipilimumab in melanoma - EU-CTR (2013-002408-15). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15	A1
335	UZ BRUSSEL (2010): UZB-VUB-10-001 - A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with Ipilimumab in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - EU-CTR (2010-023058-35). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35	A1
336	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab - EU-CTR (2019-004380-40). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004380-40	A1
337	Incyte Corporation (2017): INCB24360-208 - Malignancies (ECHO-208) - EU-CTR (2017-001743-12). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12	A2
338	All Ireland Cooperative Oncology Research Group (ICORG) (2012): 11-12 - A Phase III Randomized Study of Adjuvant Ipilimumab Anti-CTLA4 Therapy Versus High-Dose Interferon Î±-2b for Resected High-Risk Melanoma - EU-CTR (2011-004257-29). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004257-29	A3
339	F. Hoffman-La Roche Ltd. (2019): MO39136 - THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB AND VEMURAFENIB IN BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES - EU-CTR (2018-000759-41). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	A2
340	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209172 - A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma Progressing After Prior Treatment Containing an Anti-CTLA-4 Monoclonal Antibody - EU-CTR (2014-001286-28). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28	
341	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2018): 2125-MEL-301 - A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma - EU-CTR (2017-002454-36). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36	A1
342	FONDAZIONE NIBIT (2012): NIBIT-M2 - A randomized, Phase III study of Fotemustine versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma with brain metastasis - EU-CTR (2012-004301-27). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004301-27	A1
343	CureTech Ltd. (2011): CT-2011-01 - Phase II study to evaluate the safety, tolerability and efficacy of CT-011 administered intravenously to patients with metastatic melanoma- EU-CTR (2011-004501-24). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004501-24	A1
344	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-008 - A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. - EU-CTR (2005-002051-41). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41	A1
345	GlaxoSmithKline Research and Development Limited (2010): MEK114267 - MEK114267, A Phase III randomized, open-label study comparing GSK1120212 to chemotherapy in subjects with advanced or metastatic BRAF V600E/K mutation-positive melanoma - EU-CTR (2010-022838-85). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022838-85	A1
346	Immunocore Limited (2017): IMCgp100-202 - A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigatorâ€™s Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U-- -EU-CTR (2015-003153-18). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-003153-18	A1
347	Sahlgrenska University Hospital (2020): CA184-587 - A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination with Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Uveal Melanoma Metastases - EU-CTR (2020-003188-24). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003188-24	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
348	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-025 - A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols - EU-CTR (2005-006083-57). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57	A1
349	University Hospital Essen (2010): DeCOGâ€“MM-PAL11 - PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE - EU-CTR (2010-021946-22). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22	A1
350	University Clinical Center of Tuebingen (2011): BMS-TUE-01 - A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma - EU-CTR (2010-019033-98). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98	A2
351	The Christie NHS Foundation Trust (2013): CFTSp034 - A Randomised Phase II Study in Metastatic Melanoma to Evaluate the Efficacy of Adoptive Cellular Therapy with Tumour Infiltrating Lymphocytes (TIL) and Assessment of High versus Low Dose Interleukin-2 - EU-CTR (2013-001071-20). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001071-20	A1
352	Centre EugÃ¨ne Marquis (2015): 2013-TL-MEL-Th - Evaluation of cobimetinib + vemurafenib combination treatment in patients with brain metastasis BRAFV600 mutated cutaneous melanoma - EU-CTR (2014-001671-30). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001671-30	A2
353	Amgen Inc. (2015): 20110265 - A Phase 1b/3, Multicenter, Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) for Treatment of Unresectable, Stage IIIB to IVM1c Melanoma (MASTERKEY-265) - EU-CTR (2014-000185-22). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22	A1
354	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-401 - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma - EU-CTR (2015-001274-17). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17	A1
355	The Dutch Working Group on Immunotherapy of Oncology (WIN-O) (2014): M14REP - A Phase II, Open-Label, Multicenter Study of Vemurafenib plus Cobimetinib (GDC-0973) in Unresectable Stage IIIc or Metastatic Melanoma; Response Monitoring and Resistance Prediction with Positron Emission	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Tomography and Tumor Characteristics. - EU-CTR (2014-002480-15). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002480-15	
356	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (2018): nivoipi01 - CLINICAL STUDY OF NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA. (NIVOLUMABIPILIMUMAB AT 1MG/KG â€“ NIVOIPI01) - EU-CTR (2016-000742-61). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61	A1
357	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014-884 - Etude concernant les patients atteints de mÃ©lanome mÃ©tastatique - EU-CTR (2014-003120-48). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003120-48	A1
358	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-004 - Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (MDX-010/BMS-734016) at Two Dose Levels. - EU-CTR (2005-002126-64). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64	A1
359	HÃ´pitaux Universitaires de Strasbourg (2018): 7102 - Cryotherapy under interventional radiology combined with in situ ipilimumab and a flat dose of Nivolumab in stage IIIB/C melanoma. Prospective proof of concept study. - EU-CTR (2018-003521-28). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003521-28	A2
360	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (hereafter referred to as the SPONSOR or Merck) (2013): MK-3475-006 - A Multicenter, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. - EU-CTR (2012-004907-10). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	A1
361	Amgen Inc. (2014): 20110264 - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec and Ipilimumab Compared to Ipilimumab Alone in Subjects With Unresected, Stage IIIB-IV Melanoma - EU-CTR (2012-000307-32). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000307-32	A1
362	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-007 - Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study Comparing the Safety of Ipilimumab Administered With or Without Prophylactic Oral Budesonide (Entocort EC) in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma - EU-CTR (2005-002678-31). [Zugriff: 02.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31	
363	Novartis Pharma AG (2018): CPDR001J2201 - A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma - EU-CTR (2018-000610-38). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38	A1
364	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (2012): 3475-002-00 - Randomized, Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma (KEYNOTE 002) - EU-CTR (2012-003030-17). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	A1
365	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184024 - Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. Dacarbazine With Placebo. - EU-CTR (2005-006082-14). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006082-14	A1
366	National Center for Cancer Immune Therapy (2018): MM1807 - Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids - EU-CTR (2018-000875-34). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	A1
367	Ultimovacs ASA (2020): UV1-202 - A Randomized Phase II, Open-label, Active-controlled, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination with Nivolumab and Ipilimumab as First-line Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2019-002026-75). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002026-75	A1
368	Irish Clinical Oncology Research Group CLG, trading as Cancer Trials Ireland (2017): S1404 - 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. - EU-CTR (2016-005197-35). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35	A3
369	Immunocore Limited (2016): IMCgp100-102 - A Phase 1/2 Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 using the Intra-patient Escalation Dosing Regimen in Patients with Advanced Uveal Melanoma. - EU-CTR (2015-004222-34). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004222-34	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
370	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-022 - A Randomized, Double-Blind, Multi-center, Phase II Fixed Dose Study of Multiple Doses of Ipilimumab (MDX-010) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma - EU-CTR (2005-003265-16). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003265-16	A1
371	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA030-001 - A Phase 1/2 First-in-Human Study of BMS-986249 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2018-000416-21). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000416-21	A1
372	Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (2014): M14TIL - Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by infusion of tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard ipilimumab treatment in metastatic melanoma - EU-CTR (2013-005406-54). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54	A1
373	Delcath Systems, Ltd (2016): PHP-OCM-301A - A Single-arm, Multi-centre, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. - EU-CTR (2015-000417-44). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	A1
374	University Hospital TÃ¼bingen (2017): CA209-429 - An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma - EU-CTR (2016-004614-10). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10	A1
375	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2018): EORTC-1612-MG - Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation : an EORTC randomized phase II study (EBIN) - EU-CTR (2017-002887-42). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42	A1
376	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA022-001 - Phase 1/2a First-In-Human Study of BMS-986218 Monoclonal Antibody Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors. - EU-CTR (2017-000597-11). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000597-11	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
377	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA186006 - Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. - EU-CTR (2007-003993-24). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24	A1
378	Antoni van Leeuwenhoek Hospital (2017): CA209-701/M16OPN/NL5890 - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - EU-CTR (2016-001984-35). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35	A2
379	ISTITUTO SCIENTIFICO ROMAGNOLO PER LO STUDIO E LA CURA DEI TUMORI (2012): IRST172.02 - Vaccination with autologous dendritic cells loaded with autologous tumor lysate or homogenate combined with immunomodulating radiotherapy and/or preleukapheresis IFN-alfa in patients with metastatic melanoma: a randomized â€œproof-of-principleâ€• phase II study. - EU-CTR (2012-001410-41). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001410-41	A1
380	UniversitÃ¤tsklinikum Heidelberg (2010): NCT-2009-11-02-53 - Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - EU-CTR (2009-016631-35). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35	A1
381	Leiden University Medical Center (2020): NL69508.058.19 - Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN) - EU-CTR (2018-004248-49). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49	A1
382	Grupo EspaÃ±ol Multidisciplinar de Melanoma (2014): GEM-1202 - A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES. - EU-CTR (2013-001132-22). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22	A1
383	University Medical Center Groningen (2015): CA209-322 - An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivolumab/ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma patients with symptomatic brain metastases. - EU-CTR (2015-003199-56). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56	A1
384	Hospices Civils de Lyon (2019): 69HCL19_0115 - MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma. CHLORO TRAM MEL - EU-CTR (2019-001399-13). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13	
385	Alcedis GmbH (2018): ISS20159321 - Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement - EU-CTR (2016-001925-15). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	A1
386	University Hospital of the Friedrich-Alexander University Erlangen-NÃ¼rnberg (2018): PROMIT - A Phase 2, single arm study on dacarbazine (DTIC) followed by immunotherapy re-challenge in unresectable or metastatic melanoma with primary resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA4 Blockade - EU-CTR (2017-003556-23). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23	A1
387	Radboudumc (2019): MOMEL27 - Phase 2 Study testing the COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in BRAF V600 mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize immunotherapY with Nivolumab and Ipilimumab (COWBOY) - EU-CTR (2016-003279-23). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003279-23	A2
388	University College Cork (2015): UCC-EMMIE - Enhancing malignant melanoma immunological engagement using sequential therapy with ipilimumab and electrochemotherapy - EU-CTR (2014-004420-22). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004420-22	A2
389	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA223-001 - A Phase I /II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors - EU-CTR (2016-001359-36). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36	A1
390	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	A1
391	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-848 - A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden (TMB-H) - EU-CTR (2016-002898-35). [Zugriff: 02.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002898-35	
392	CytomX Therapeutics, Inc (2017): CTMX-M-072-001 - AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODYâ„¢ THERAPEUTIC, CX-072, AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH YERVOYÂ® (IPILIMUMAB) OR WITH ZELBORAFÂ® (VEMURAFENIB) IN SUBJECTS WITH ADVANCED OR RECURRENT SOLID TUMORS OR LYMPHOMAS - EU-CTR (2016-002490-36). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36	A1
393	Nektar Therapeutics (2017): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients with Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - EU-CTR (2016-003543-11). [Zugriff: 02.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11	A1
Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der *International Clinical Trails Registry Platform (*ICTRP) der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.		

Suche nach Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab als Brückenkomparator

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
1	Georgetown University (2019): STUDY00000904 - Phase II Study of Nivolumab/Ipilimumab Plus Cabozantinib in Patients With Unresectable Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04091750). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04091750	A1
2	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 18-279 1R01CA229261 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase Ib Study of Neoantigen Vaccine (NeoVax Plus Montanide) in Combination With Nivolumab and Locally Administered Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03929029). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03929029	A1
3	Jason J. Luke, MD (2020): HCC 20-190 CA209-7Y4 (Other Identifier: BMS) - A Multi-Center Phase I/II Open Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and Low-dose Ipilimumab. (QUAD 01: Quadruple Therapy in Melanoma) - ClinicalTrials.gov	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	(NCT04655157). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04655157	
4	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2019): MCC-19706 - A Phase II Biomarker Trial of Avadomide (CC-122) in Combination With Nivolumab in Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03834623). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03834623	A1
5	NewLink Genetics Corporation (2017): NLG2107 - A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03301636). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03301636	A1
6	University of Texas Southwestern Medical Center (2017): STU 082016-058 - Phase 2 Trial of SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03126461). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126461	A1
7	Dana-Farber Cancer Institute (2019): 19-043 - A Phase II Trial of Neoadjuvant Treatment With PD-1 Inhibition (Nivolumab) With or Without IDO Inhibition (BMS-986205) and With or Without CTLA-4 Inhibition (Ipilimumab) in Resectable Stage III or IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04007588). Stand des Eintrags: 05.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04007588	A1
8	Centre Hospitalier Universitaire de Nice (2016): 16-PP-02 - Nivolumab in Combination With High Dose Radiotherapy at Varied Tumor Sites in Advanced Melanoma and no Prior Antitumoral Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT02799901). Stand des Eintrags: 24.08.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02799901	A1
9	Jose Lutzky, MD (2020): 20200847 CA224-094 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - A Phase 2 Study of Nivolumab + BMS-986016 (Relatlimab) in Patients With Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04552223). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04552223	A1
10	Grupo EspaÃ±ol Multidisciplinar de Melanoma (2015): GEM-1402 2015-004429-15 (EudraCT Number) - Phase II Multicenter, Non Randomized, Open Label Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02626962). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626962	A1
11	Darell Bigner (2019): Pro00101803 - A Phase IB Trial of PVSRIPO in Combination With Nivolumab in Patients With Recurrent PD-1 Refractory Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04125719). Stand des Eintrags: 11.02.2020.	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	[Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04125719	
12	The Netherlands Cancer Institute (2020): N19TVN - Neo-adjuvant T-VEC + Nivolumab Combination Therapy for Resectable Early Metastatic (Stage IIIB/C/D-IV M1a) Melanoma With Injectable Disease - ClinicalTrials.gov (NCT04330430). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04330430	A1
13	Ravi Amaravadi, MD (2020): UPCC 01620 IRB#835033 (Other Identifier: University of Pennsylvania) - LIMIT Melanoma: (Lysosomal Inhibition + Melanoma ImmunoTherapy) A Phase 1/2 Open Label Trial of Nivolumab and Hydroxychloroquine or Nivolumab/Ipilimumab and Hydroxychloroquine in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04464759). Stand des Eintrags: 22.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04464759	A1
14	Parker Institute for Cancer Immunotherapy (2016): PICI0001 16-043 (Other Identifier: Memorial Sloan Kettering Cancer Center) - A Randomized, Phase 2 Study of Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02731729). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02731729	A1
15	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-7CK - A Prospective Observational Study in Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Resected Melanoma in Australia - ClinicalTrials.gov (NCT04146324). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04146324	A1
16	University Hospital, Essen (2020): CA209-7DL - Adjuvant Nivolumab Treatment in Stage II High-risk Melanoma - A Randomized, Controlled, Phase III Trial With Biomarker-based Risk Stratification - ClinicalTrials.gov (NCT04309409). Stand des Eintrags: 09.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04309409	A1
17	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-76K 2019-001230-34 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Versus Placebo After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04099251). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04099251	A1
18	Hospices Civils de Lyon (2017): 69HCL17_0043 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With a First Line Therapy of Nivolumab +/- Ipilimumab (IMMUNONIVO/MelpredictPD1). - ClinicalTrials.gov (NCT03225365). Stand des Eintrags: 21.07.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03225365	A1
19	University Hospital, Basel, Switzerland (2019): 2019-01908; me18Laeubli - A Phase I Study of Adoptive Tumor-infiltrating Lymphocyte Transfer in	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04165967). Stand des Eintrags: 29.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04165967	
20	Nantes University Hospital (2017): RC15_0247 - Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients: Pilot Study Phase I/II - ClinicalTrials.gov (NCT03374839). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03374839	A1
21	Bristol-Myers Squibb (2019): CA209-8FC 2018-002993-38 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind, Parallel, Phase 1 Study to Compare the Pharmacokinetics of BMSCHO1-Nivolumab Process D to Nivolumab Process C After Complete Resection of Stage IIIa/b/c/d or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03980314). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03980314	A8
22	Bristol-Myers Squibb (2018): CA045-001 2018-001423-40 (EudraCT Number) 17-214-08 (Other Identifier: Nektar Therapeutics) - A Phase 3, Randomized, Open-label Study of NKTR-214 Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03635983). Stand des Eintrags: 17.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03635983	A1
23	NYU Langone Health (2019): 19-00008 - A Phase II Study of the Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03999749). Stand des Eintrags: 19.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03999749	A2
24	NYU Langone Health (2016): 16-00098 - A Pilot Trial of Ipilimumab With Nivolumab for Participants With Resected Stages IIIB/IIIC/ IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02970981). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02970981	A5
25	Samsung Medical Center (2018): 2018-04-093 - Phase II Study of Nivolumab in Combination With Radiation Therapy as Definitive Treatment for Patients With Locally Advanced, Unresectable Head and Neck Mucosal Melanoma. - ClinicalTrials.gov (NCT03758729). Stand des Eintrags: 30.12.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03758729	A1
26	John Kirkwood (2018): 18-071 - A Phase II Study of Anti-PD1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) Administered in Combination With Anti-LAG3 Monoclonal Antibody (Relatlimab, BMS-986016) in Patients With Metastatic Melanoma NaÃ¯ve to Prior Immunotherapy in the Metastatic Setting - ClinicalTrials.gov (NCT03743766). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03743766	A2
27	University of Utah (2017): HCI102346 - Phase II Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma (Neo-NivoHF10) - ClinicalTrials.gov	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	(NCT03259425). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03259425	
28	NYU Langone Health (2016): 15-00906 - A Phase 1 Study of TRAIL-DR5 Antibody DS-8273a Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02983006). Stand des Eintrags: 04.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983006	A1
29	Immodulon Therapeutics Ltd (2018): IMM-101-015 - A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03711188). Stand des Eintrags: 09.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03711188	A1
30	University of Wisconsin, Madison (2019): UW16134 2017-1464 (Other Identifier: Institutional Review Board) R35CA197078 (U.S. NIH Grant/Contract) A534260 (Other Identifier: UW Madison) SMPH\MEDICINE\HEM-ONC (Other Identifier: UW Madison) Protocol Version 7/30/2020 (Other Identifier: UW Madison) - Phase I/II Intratumoral Administration of Hu14.18-IL2, With Local Radiation, Nivolumab and Ipilimumab in Subjects With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03958383). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03958383	A1
31	Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-7UA 2020-000070-16 (EudraCT Number) - A Phase 2, Randomized Study of Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Adjuvant Nivolumab or Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab Followed by Either Adjuvant Nivolumab or Postsurgical Observation Depending on Pathologic Response Compared With Adjuvant Nivolumab in Treatment-Naive Patients With Resectable Clinically Detectable Stage III Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04495010). Stand des Eintrags: 31.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495010	A2
32	NYU Langone Health (2018): 17-00861 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03565406). Stand des Eintrags: 21.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03565406	A1
33	Bristol-Myers Squibb (2018): CA224-047 2017-003583-12 (EudraCT Number) - A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined With Nivolumab Versus Nivolumab in Participants With Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03470922). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03470922	A1
34	Suthee Rapisuwon (2018): HCRN-MEL17-309 - Phase II Single-arm Multi-center Study of Adjuvant Ipilimumab in Combination With Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03528408).	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03528408	
35	California Pacific Medical Center Research Institute (2015): 703131-1 - A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02400385). Stand des Eintrags: 01.02.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02400385	A1
36	Parker Institute for Cancer Immunotherapy (2019): PICI0014 - A Multicenter Phase 1b Randomized, Placebo-controlled, Blinded Study to Evaluate the Safety, Tolerability and Efficacy of Microbiome Study Intervention Administration in Combination With Anti-PD-1 Therapy in Adult Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03817125). Stand des Eintrags: 25.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03817125	A1
37	John Kirkwood (2020): HCC 20-155 - A Phase I/II Study of PI3KÎ³Î´ Inhibitor Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Who Have Progressed on Anti-PD1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04688658). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04688658	A1
38	University of Pittsburgh (2020): 20-101 - A Phase II Trial of Nivolumab Plus Axitinib in Patients With Anti-PD1 Refractory Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04493203). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04493203	A1
39	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-742 2016-001941-26 (EudraCT Number) - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02905266). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02905266	A1
40	Ultimovacs ASA (2020): UV1-202 - Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination With Nivolumab and Ipilimumab as First Line Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma (INITIUM Study) - ClinicalTrials.gov (NCT04382664). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04382664	A1
41	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15651 NCI-8316 (Other Identifier: NCI protocol #) - A Phase I Trial of a Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01176474). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01176474	A2
42	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-915 2016-003729-41 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy After Complete	A3

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03068455). Stand des Eintrags: 13.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03068455	
43	Markus Joerger (2019): CTU 17.022 - Open Label, Non-randomized, Phase IB Study to Characterize Safety, Tolerability and Recommended Dose of Tinostamustine and Nivolumab in Patients With Refractory, Locally Advanced or Metastatic MelAnoma - ClinicalTrials.gov (NCT03903458). Stand des Eintrags: 08.04.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03903458	A1
44	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2019): P160950J - Safety and Efficacy of Blood Brain Barrier Opening With Implantable Device SonocloudÂ® Combined With Nivolumab Used Alone or an Association With Ipilimumab in Brain Metastases From Patients With Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04021420). Stand des Eintrags: 20.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04021420	A1
45	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-654 - A National Prospective, Non-interventional Study (NIS) of Nivolumab (BMS-936558 Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma and in Patients With Adjuvant Nivolumab Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT02990611). Stand des Eintrags: 19.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02990611	A5
46	Ludwig Institute for Cancer Research (2016): LUD2015-006 - A Pilot (Phase 1) Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Combination Checkpoint Blockade (Ipilimumab and Nivolumab) Plus External Beam Radiotherapy in Subjects With Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02659540). Stand des Eintrags: 02.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02659540	A2
47	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-401 2015-001274-17 (EudraCT Number) - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma CheckMate 401: CHECKpoint Pathway and nivoluMAb Clinical Trial Evaluation 401 - ClinicalTrials.gov (NCT02599402). Stand des Eintrags: 19.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02599402	A1
48	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-555 - Effectiveness, Safety and Use of Nivolumab Administered During the French Temporary Authorization for Use in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma: A Multicentric, Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT03504696). Stand des Eintrags: 27.04.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03504696	A1
49	Bristol-Myers Squibb (2020): CA209-7HU - A National, Prospective, Non-Interventional Study (NIS) in Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Resected Melanoma and Subsequent Treatments in Case of Relapse -	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT04550247). Stand des Eintrags: 16.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04550247	
50	Mayo Clinic (2020): MC200703 NCI-2020-06970 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) MC200703 (Other Identifier: Mayo Clinic in Rochester) P30CA015083 (U.S. NIH Grant/Contract) - Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy in Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04581382). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04581382	A1
51	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20313 - Neoadjuvant Immunotherapy With Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (Tavo) Plus Electroporation in Combination With Intravenous Nivolumab in Patients With Operable Locally- Regionally Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04526730). Stand des Eintrags: 04.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04526730	A1
52	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-939 - The Effectiveness of Nivolumab (OPDIVOÂ®) Monotherapy as First-Line Therapy in Adults With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma: An Early Retrospective, Observational Study in Germany - ClinicalTrials.gov (NCT03205722). Stand des Eintrags: 09.04.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03205722	A1
53	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8RX - A Prospective, Observational Study in Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Resected Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03771859). Stand des Eintrags: 21.05.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03771859	A5
54	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-204 - A Multi-Center Phase 2 Open-Label Study to Evaluate Safety and Efficacy in Subjects With Melanoma Metastatic to the Brain Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02320058). Stand des Eintrags: 22.05.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02320058	A1
55	Georgetown University (2016): 2016-0420 CA209-763 (Other Identifier: Bristol-Myer Squibb (BMS)) - A Study to Estimate the Anti-Tumor Activity and Identify Potential Predictors of Response in Patients With Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Standard Nivolumab in Combination With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT02978443). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02978443	A1
56	Hospices Civils de Lyon (2015): 2014.884 - Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies - ClinicalTrials.gov (NCT02626065). Stand des Eintrags: 22.08.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02626065	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
57	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-511 - Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination With Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination With Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02714218). Stand des Eintrags: 01.10.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02714218	A1
58	Inge Marie Svane (2017): MM1636 - Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03047928). Stand des Eintrags: 12.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03047928	A1
59	The Netherlands Cancer Institute (2019): M19DON - Multicenter Phase 1b Trial Testing the Neoadjuvant Combination of Domatinostat, Nivolumab and Ipilimumab in IFN-gamma Signature-low and IFN-gamma Signature-high RECIST 1.1-measurable Stage III Cutaneous or Unknown Primary Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04133948). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04133948	A2
60	Robert R. McWilliams, MD (2017): MEL16-252 - Single Arm Phase II Study of Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Therapy for Resected Mucosal Melanoma (SALVO Study). HCRN: MEL16-252 - ClinicalTrials.gov (NCT03241186). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241186	A1
61	Bristol-Myers Squibb (2014): CA209-172 2014-001286-28 (EudraCT Number) - A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody - ClinicalTrials.gov (NCT02156804). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02156804	A1
62	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 17P.641 - Phase II Study of Adjuvant Nivolumab in Patients With Resected Stage IIB/IIC Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03405155). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03405155	A1
63	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2018): UPCC 05618 829922 (Other Identifier: U Penn IRB) - A Randomized Phase 2 Trial of Ipilumumab and Nivolumab With or Without Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03646617). Stand des Eintrags: 14.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03646617	A1
64	Institut Claudius Regaud (2017): 16CUTA07 - TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma - A Phase Ib Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT03293784). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03293784	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
65	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-066 2012-003718-16 (EudraCT Number) - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01721772). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01721772	A1
66	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-8RW - A Retrospective Observational Study Comparing Nivolumab + Ipilimumab Combination vs. Nivolumab Monotherapy as First Line Treatment of Metastatic PD-L1 Positive Melanoma in the US - ClinicalTrials.gov (NCT03732560). Stand des Eintrags: 08.11.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03732560	A5
67	BioNTech US Inc. (2018): NT-003 - An Open-label, Phase 1B Study of NEO-PV-01 + CD40 Agonist Antibody (APX005M) or Ipilimumab With Nivolumab in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03597282). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03597282	A1
68	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-9DA - A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan - ClinicalTrials.gov (NCT03165422). Stand des Eintrags: 23.10.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165422	A5
69	Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (2018): CHUV-DO-ATATIL-2016 - Phase I Study to Assess Feasibility and Safety of Adoptive Transfer of Autologous Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Combination With Interleukin-2 Followed by Nivolumab Rescue for Advanced Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03475134). Stand des Eintrags: 13.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03475134	A1
70	Prof. Dr. med. Dirk Schadendorf (2015): IMMUNED - A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma With No Evidence of Disease - ClinicalTrials.gov (NCT02523313). Stand des Eintrags: 14.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02523313	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen für direkten Vergleich
71	Case Comprehensive Cancer Center (2019): CASE2619 - Phase II Trial of Nivolumab in Combination With Talazoparib in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma and Mutations in BRCA or BRCA-ness Genes - ClinicalTrials.gov (NCT04187833). Stand des Eintrags: 30.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04187833	A1
72	Bristol-Myers Squibb (2014): NONE - Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02186249). Stand des Eintrags: 08.02.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02186249	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
73	The Netherlands Cancer Institute (2015): N14OPC CA209-278 (Other Grant/Funding Number: BMS) NL51280.031.14 (Registry Identifier: CCMO register) - Feasibility Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Stage III Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02437279). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02437279	A3
74	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-069 2013-002018-11 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01927419). Stand des Eintrags: 01.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01927419	A1
75	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-038 2012-001840-23 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT01621490). Stand des Eintrags: 03.12.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01621490	A1
76	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2020): NIBIT-ML1 - A Randomized, run-in, Multi-center, Phase II Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab and Guadecitabine or Nivolumab Combined With Ipilimumab in Melanoma and NSCLC Patients Resistant to Anti-PD-1/PD-L1 (NIBIT-ML1) - ClinicalTrials.gov (NCT04250246). Stand des Eintrags: 31.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04250246	A1
77	Universitair Ziekenhuis Brussel (2016): 2016-BN-001 - A Phase IB Clinical Trial on Adjuvant Low-dose Ipilimumab Plus Nivolumab Following the Resection of Melanoma Macrometastases - ClinicalTrials.gov (NCT02941744). Stand des Eintrags: 24.01.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02941744	A5
78	Bristol-Myers Squibb (2009): CA209-004 (MDX1106-04) (Other Identifier: Medarex) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01024231). Stand des Eintrags: 17.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01024231	A1
79	Bristol-Myers Squibb (2015): CA209-238 2014-002351-26 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT02388906). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02388906	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
80	University Hospital, Strasbourg, France (2019): 7102 - Cryotherapy Under Interventional Radiology Combined With in Situ Ipilimumab and a Flat Dose of Nivolumab in Stage IIIB/C Melanoma. Prospective Proof of Concept Study. - ClinicalTrials.gov (NCT03949153). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03949153	A2
81	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-064 - An Open-Label, Randomized, Phase 2 Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01783938). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01783938	A1
82	Gustave Roussy, Cancer Campus, Grand Paris (2016): 2015-005429-37 2015/2334 (Other Identifier: CSET Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02857569). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02857569	A1
83	Bristol-Myers Squibb (2013): CA209-067 2012-005371-13 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01844505). Stand des Eintrags: 01.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01844505	A1
84	Maria Constantinou (2016): BrUOG 324 - Not Provided - ClinicalTrials.gov (NCT02656706). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02656706	A5
85	Diwakar Davar (2018): 17-169 - Neoadjuvant Phase II Study of TLR9 Agonist CMP-001 in Combination With Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With Clinically Apparent Lymph Node Disease - ClinicalTrials.gov (NCT03618641). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03618641	A2
86	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG0304 1303-1217 (Other Identifier: Office of Biotechnology Activities (OBA)) - A Phase 2b Study of Immune Checkpoint Inhibition With or Without Dorgenmeltucel-L (HyperAcute Melanoma) Immunotherapy for Stage IV Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02054520). Stand des Eintrags: 28.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02054520	A1
87	Bristol-Myers Squibb (2014): NONE - Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02142218). Stand des Eintrags: 29.09.2016. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02142218	A1
88	Elizabeth Davis (2018): VICC MEL 18114 NCI-2018-02469 (Registry Identifier: NCI, Clinical Trials Reporting Program) - A Phase II Two-Arm Open-Label Study of Nivolumab Plus Relatlimab or Ipilimumab in Metastatic	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma Stratified by MHC-II Expression - ClinicalTrials.gov (NCT03724968). Stand des Eintrags: 27.04.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03724968	
89	M.D. Anderson Cancer Center (2012): 2011-0919 NCI-2015-00853 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) NCI-2012-00665 2011-0919 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) R21CA208609 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase II Study of Nivolumab in Combination With Ipilimumab for Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT01585194). Stand des Eintrags: 10.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01585194	A1
90	Millennium Pharmaceuticals, Inc. (2016): C28003 U1111-1177-4142 (Other Identifier: WHO) 2015-005554-35 (EudraCT Number) - An Open-Label, Phase 1b, Multi-Arm Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02723006). Stand des Eintrags: 24.05.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02723006	A1
91	University of Pittsburgh (2015): 14-115 - A Phase I Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib in Patients With BRAF or NRAS-mutated Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02357732). Stand des Eintrags: 11.12.2015. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02357732	A1
92	Melanoma and Skin Cancer Trials Limited (2017): 01.15 - A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients With Unresectable Stage III and IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03161756). Stand des Eintrags: 06.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03161756	A1
93	David Minor, MD (2016): Uveal Melanoma IIP - A Feasibility Study of Sequential Hepatic Internal Radiation and Systemic Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastatic to Liver. - ClinicalTrials.gov (NCT02913417). Stand des Eintrags: 25.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02913417	A1
94	Reata Pharmaceuticals, Inc. (2014): RTA 408-C-1401 - An Open-label, Multicenter, Dose-escalation, Phase 1b/2 Study of the Safety, Efficacy, Pharmacodynamics, and Pharmacokinetics of RTA 408 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in the Treatment of Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02259231). Stand des Eintrags: 09.05.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02259231	A1
95	Yonsei University (2019): 4-2019-0461 - The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04017897). Stand des Eintrags: 12.07.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04017897	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
96	Washington University School of Medicine (2019): 201903162 - Phase II Study of Optune Device - TT Field Plus Nivolumab and Ipilimumab for Melanoma With Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT03903640). Stand des Eintrags: 11.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03903640	A1
97	OncoSec Medical Incorporated (2017): OMS-I103 (KEYNOTE 695) Keynote-695 (Other Identifier: Merck & Co) MK3475-695 (Other Identifier: Merck & Co) - A Multicenter Phase 2, Open Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (Tavo, pIL-12) Plus Electroporation in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Who Are Progressing on Either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment (Keynote 695) - ClinicalTrials.gov (NCT03132675). Stand des Eintrags: 30.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03132675	A2
98	Celgene (2016): ACE-ST-204 - A Phase 1b Study of the Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02935790). Stand des Eintrags: 24.08.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02935790	A1
99	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2020): MCC-20494 CIIT19PLK13 (Other Identifier: Clinigen) - A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Combination With Low Dose Ipilimumab Followed Sequentially by Nivolumab in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04562129). Stand des Eintrags: 29.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04562129	A1
100	Ella Therapeutics Ltd (2020): 6735-19 - A Phase Ib, Single Center Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Fecal Microbial Transplantation in Combination With Nivolumab in Subjects With Metastatic Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04521075). Stand des Eintrags: 21.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04521075	A1
101	Bristol-Myers Squibb (2012): CA209-037 2012-001828-35 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01721746). Stand des Eintrags: 11.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01721746	A1
102	Gregory Daniels (2019): UCSD IIT HD IL-2 - High Dose IL-2 in Combination With Anti-PD-1 to Overcome Anti-PD-1 Resistance in Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03991130). Stand des Eintrags: 28.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03991130	A1
103	HUYA Bioscience International (2020): HBI-8000-303 - A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of HBI-8000 Combined With	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Nivolumab Versus Placebo With Nivolumab in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma Not Previously Treated With PD-1 or PD-L1 Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT04674683). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04674683	
104	Nantes University Hospital (2017): RC17_0027 - Two-years Follow-up of Melanoma Patients Treated by Nivolumab During the French ATU Program - ClinicalTrials.gov (NCT03325257). Stand des Eintrags: 30.10.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03325257	A5
105	Bristol-Myers Squibb (2017): CA017-055 2017-002499-14 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03329846). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03329846	A1
106	European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC (2017): EORTC-1612-MG 2017-002887-42 (EudraCT Number) - 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) - ClinicalTrials.gov (NCT03235245). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03235245	A1
107	Checkmate Pharmaceuticals (2020): CMP-001-010 - A Multicenter, Open-label, Phase 2 Study of Intratumoral CMP-001 in Combination With Intravenous Nivolumab in Subjects With Refractory Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04698187). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04698187	A1
108	Checkmate Pharmaceuticals (2020): CMP-001-011 - A Randomized, Open-label, Active-control, Phase 2/3 Study of First-line Intratumoral CMP-001 in Combination With Intravenous Nivolumab Compared to Nivolumab Monotherapy in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04695977). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04695977	A1
109	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2015): 15-126 - A Prospectively Designed Study to Assess the Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260) - ClinicalTrials.gov (NCT02553642). Stand des Eintrags: 24.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02553642	A1
110	Diwakar Davar (2020): 20-049 - Randomized Neoadjuvant Pilot Phase II Study of TLR9 Agonist CMP-001 in Combination With Nivolumab vs. Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With an Integrated Imaging Biomarker -	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT04401995). Stand des Eintrags: 20.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04401995	
111	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2019): 19-010 - Pilot Study Combining Arginine Depletion and Checkpoint Inhibition in Uveal Melanomas - ClinicalTrials.gov (NCT03922880). Stand des Eintrags: 11.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03922880	A1
112	Yale University (2019): 2000025925 - A Pilot Study Using Programmed Cell Death 1 + Selected Cell Therapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04223648). Stand des Eintrags: 10.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04223648	A1
113	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2019): J18145 IRB00188445 (Other Identifier: JHM IRB) - In Situ Vaccination With Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) as a Strategy to Overcome Resistance to Immune Checkpoint Blockade: a Phase II Clinical Trial of SBRT and Anti-PD-1 Therapy With Immunologic Correlates - ClinicalTrials.gov (NCT04042506). Stand des Eintrags: 07.04.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04042506	A2
114	Fondazione Melanoma Onlus (2015): SECOMBIT 2014-004842-92 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02631447). Stand des Eintrags: 10.06.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02631447	A1
115	University of Pittsburgh (2016): 15-113 - Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone in Patients With Locally/Regionally Advanced/Recurrent Melanoma: A Randomized Efficacy, Safety and Biomarker Study - ClinicalTrials.gov (NCT02736123). Stand des Eintrags: 20.09.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02736123	A2
116	Emory University (2018): IRB00104273 NCI-2018-01229 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4400-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - Pilot Integrated Biomarker Study of VX15/2503 in Combination With Ipilimumab or Nivolumab in Patients With Resectable Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03769155). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03769155	A5
117	Nektar Therapeutics (2020): 20-214-29/CA045-022 - A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Bempegaldesleukin Combined With Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence (PIVOT-12) -	A8

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT04410445). Stand des Eintrags: 26.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04410445	
118	Yale University (2020): 2000026830 - A Phase I Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Treatment NaÃ¯ve Patients With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT04495257). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04495257	A1
119	Intergruppo Melanoma Italiano (2018): BeyPro2 - 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. - ClinicalTrials.gov (NCT03514901). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03514901	A2
120	OncoImmune, Inc. (2019): CD24-004-CINDI R44CA250889 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib/II Study Combining CD24Fc With Checkpoint Inhibitors for Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04060407). Stand des Eintrags: 24.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04060407	A1
121	Sahlgrenska University Hospital, Sweden (2020): CA184-587 - SCANDIUM II Trial - A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04463368). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04463368	A1
122	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 11 - Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect thrOugh STEreotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA) - ClinicalTrials.gov (NCT03354962). Stand des Eintrags: 04.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03354962	A1
123	Inge Marie Svane (2018): MM1807 - Efficacy of Immunotherapy in Melanoma Patients With Brain Metastases Treated With Steroids - ClinicalTrials.gov (NCT03563729). Stand des Eintrags: 12.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03563729	A1
124	University Hospital Tuebingen (2018): CA209-429 - An Open Label Phase II Study to Evaluate Safety and Efficacy of Combined Treatment With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Four and More Symptomatic Brain Metastases of Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03728465). Stand des Eintrags: 06.11.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03728465	A1
125	Melanoma Institute Australia (2017): MIA2019/CT/258 - A Phase II, Open Label, Randomised, Controlled Trial of Ipilimumab and Nivolumab With	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Concurrent Intracranial Stereotactic Radiotherapy Versus Ipilimumab and Nivolumab Alone in Patients With Melanoma Brain Metastases. - ClinicalTrials.gov (NCT03340129). Stand des Eintrags: 14.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03340129	
126	Melanoma Institute Australia (2015): CA209-170 ACTRN12614001315606 (Registry Identifier: Australian New Zealand Clinical Trials Registry) ANZMTG 01.14 (Other Identifier: Australian New Zealand Melanoma Trials Group) - A Phase II Study of Nivolumab and Nivolumab Combined With Ipilimumab in Patients With Melanoma Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT02374242). Stand des Eintrags: 21.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02374242	A1
127	UNC Lineberger Comprehensive Cancer Center (2018): LCCC1620 - Phase 2 Study of Denosumab in Combination With a PD-1 Inhibitor in Subjects With Stage III/IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03620019). Stand des Eintrags: 09.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03620019	A5
128	Leiden University Medical Center (2020): NL69508.058.19 - Phase1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion With Ipilimumab Plus Nivolumab in Advanced Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04283890). Stand des Eintrags: 25.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04283890	A1
129	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-789 - Economic Burden of Adverse Events Associated With Follow-Up Frequency Among Patients With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03165409). Stand des Eintrags: 05.10.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03165409	A1
130	Masonic Cancer Center, University of Minnesota (2019): 2018LS110 - A Phase 2 Study of Palliative Radiation and Combination Sequential Immunotherapy for Metastatic Cutaneous Melanoma and Ocular Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03850691). Stand des Eintrags: 28.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03850691	A1
131	Yale University (2018): 2000020477 - A Pilot Study Using Short-Term Cultured Anti-Tumor Autologous Lymphocytes Following a Lymphocyte Depleting Regimen in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03526185). Stand des Eintrags: 23.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03526185	A1
132	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2010): MCC-15400 NCI-P-7997 (Other Identifier: NCI Protocol Number) CA209-006/007 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) 10-15526-99-01 (Other Grant/Funding Number: NCI) - 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 -	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT01176461). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01176461	
133	Radboud University (2016): MOMEL27 - COWBOY - Phase 2 Study With COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in B-RAF V600E/K Mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize Nivolumab and Ipilimumab therapY - ClinicalTrials.gov (NCT02968303). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02968303	A2
134	Hospices Civils de Lyon (2020): 69HCL20_0492 2020-A02372-37 (Other Identifier: ID-RCB) - Impact of Telemonitoring for the Management of Side Effects in Patients With Melanoma, Lung or Renal Cancer, Treated With Immunotherapy Combination of Nivolumab and Ipilimumab. - ClinicalTrials.gov (NCT04605146). Stand des Eintrags: 27.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04605146	A1
135	HUYA Bioscience International (2016): HBI-8000-302 - A Phase 1b/2 Study to Assess the Safety and Efficacy of HBI-8000 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors Including Melanoma, Renal Cell Carcinoma (RCC), and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) - ClinicalTrials.gov (NCT02718066). Stand des Eintrags: 01.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02718066	A1
136	University Medical Center Groningen (2016): 31052016 - PD-L1 PET Imaging in Patients With an Inoperable Melanoma With Brain Metastasis and Eligible for Treatment With Nivolumab. - ClinicalTrials.gov (NCT03520634). Stand des Eintrags: 18.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03520634	A1
137	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins (2016): J15214 NCI-2016-00370 (Registry Identifier: CTRP) IRB00086553 (Other Identifier: JHMIRB) - A Pilot Study of Stereotactic Radiosurgery Combined With Nivolumab in Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain and Spine - ClinicalTrials.gov (NCT02716948). Stand des Eintrags: 29.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02716948	A1
138	H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (2016): MCC-18377 - A Pilot Clinical Trial Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02652455). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02652455	A1
139	Sahlgrenska University Hospital, Sweden (2018): SUGBG-KIR-2018-001 - A Phase Ib/II Randomized Double-blind Placebo Controlled Trial Evaluating the Effect of Nivolumab for Patients With In-transit Melanoma Metastases Treated With Isolated Limb Perfusion - the NivoILP Trial - ClinicalTrials.gov (NCT03685890). Stand des Eintrags: 22.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03685890	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
140	Calithera Biosciences, Inc (2016): CX-839-004 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced/Metastatic Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02771626). Stand des Eintrags: 30.01.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02771626	A1
141	University Medical Center Groningen (2015): 201500776 - An Open-label, Single-arm, Phase II, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy of Nivolumab/Ipilimumab Combination Therapy in Metastatic Melanoma Patients With Symptomatic Brain Metastases. - ClinicalTrials.gov (NCT02621515). Stand des Eintrags: 26.07.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02621515	A1
142	Yale University (2018): 2000021757 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03502330). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03502330	A1
143	Eric Bernicker, MD (2016): Pro00014976 - ENSIGN: Phase II Window of Opportunity Trial of Stereotactic Body Radiation Therapy and In Situ Gene Therapy Followed by Nivolumab in Metastatic Squamous or Non-Squamous Non-Small Cell Lung Carcinoma and Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02831933). Stand des Eintrags: 19.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02831933	A1
144	Jonsson Comprehensive Cancer Center (2020): 19-002060 NCI-2020-02590 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 19-002060 (Other Identifier: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center) - A Phase 2 Study of Combination Treatment of Binimetinib and Nivolumab for Advanced V600BRAF Wildtype Melanoma With Innate Anti-PD-1 Resistance - ClinicalTrials.gov (NCT04375527). Stand des Eintrags: 13.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04375527	A1
145	Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (2019): UPCC 02619 - Adjuvant Nivolumab or Ipilimumab + Nivolumab Determined By Pathological Response To A Single Dose Of Neoadjvuant Nivolumab - ClinicalTrials.gov (NCT04013854). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04013854	A1
146	Emory University (2018): IRB00105605 NCI-2018-01804 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Winship4457-18 (Other Identifier: Emory University Hospital/Winship Cancer Institute) - A Randomized Phase 2 Study of Rituxan Hycela in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Combination Immune Checkpoint Blockade With Nivolumab and Ipilimumab - ClinicalTrials.gov (NCT03719131). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03719131	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
147	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-00105 NCI-2017-00105 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S1616 S1616 (Other Identifier: SWOG) S1616 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03033576). Stand des Eintrags: 22.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03033576	A1
148	University of Utah (2018): 17-001570 NCI-2017-02395 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 17-001570 (Other Identifier: UCLA / Jonsson Comprehensive Cancer Center) P30CA016042 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03425461). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03425461	A1
149	The Netherlands Cancer Institute (2016): M16OPN 2016-001984-35 (EudraCT Number) CA209-701 (Other Identifier: Bristol-Myers Squibb) - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal Neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - ClinicalTrials.gov (NCT02977052). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02977052	A2
150	NewLink Genetics Corporation (2014): NLG2103 - A Phase 1/2 Study of the Concomitant Administration of Indoximod Plus Immune Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02073123). Stand des Eintrags: 05.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02073123	A1
151	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2014-02674 NCI-2014-02674 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6141 EA6141 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6141 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02339571). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02339571	A1
152	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2017): 17-162 - A Phase II Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03122522). Stand des Eintrags: 16.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03122522	A1
153	M.D. Anderson Cancer Center (2016): 2015-0605 NCI-2016-01940 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2015-0605 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase II Study of the TRIplet Combination of Dabrafenib, Nivolumab, and Trametinib in Patients With	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Metastatic Melanoma (TRIDeNT) - ClinicalTrials.gov (NCT02910700). Stand des Eintrags: 15.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02910700	
154	Case Comprehensive Cancer Center (2020): CASE6620 - Low-Dose-Rate Brachytherapy Combined With Immune Checkpoint Inhibition in Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04620603). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04620603	A2
155	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01747 NCI-2014-01747 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6134 EA6134 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6134 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - DREAMseq (Doublet, Randomized Evaluation in Advanced Melanoma Sequencing) a Phase III Trial - ClinicalTrials.gov (NCT02224781). Stand des Eintrags: 27.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02224781	A1
156	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-9TW - Retrospective Chart Review Study of First-line Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma in the United Kingdom - ClinicalTrials.gov (NCT03448497). Stand des Eintrags: 06.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03448497	A1
157	Southwest Oncology Group (2020): S2000 NCI-2020-05496 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) S2000 (Other Identifier: SWOG) S2000 (Other Identifier: CTEP) U10CA180888 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase 2 Trial of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab vs Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04511013). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04511013	A1
158	National Cancer Institute (NCI) (2013): NCI-2013-01703 NCI-2013-01703 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 13-304 9377 (Other Identifier: Dana-Farber Cancer Institute) 9377 (Other Identifier: CTEP) P30CA006516 (U.S. NIH Grant/Contract) U01CA062490 (U.S. NIH Grant/Contract) UM1CA186709 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT01940809). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT01940809	A1
159	Institut Claudius Regaud (2017): 17 CUTA 08 - TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT03348891). Stand des Eintrags: 12.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03348891	A1
160	Leiden University Medical Center (2018): NL64805.000.18 - Adoptive TIL Therapy With Low-dose IFN-alpha Plus Anti-PD1 in Metastatic Melanoma -	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT03638375). Stand des Eintrags: 20.08.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03638375	
161	Bristol-Myers Squibb (2018): CA209-437 - Projecting Survival for Patients Treated With First-Line Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy Using a Prognostic Model and Cost Per Responder Model of Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03438279). Stand des Eintrags: 19.02.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03438279	A5
162	University of Washington (2017): 9712 NCI-2016-01816 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 9712 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) P30CA015704 (U.S. NIH Grant/Contract) RG3117000 (Other Identifier: Fred Hutch/University of Washington Cancer Consortium) - ImmunoRad: Stratified Phase II Trial of Image Guided Hypofractionated Radiotherapy With Concurrent Nelfinavir and Immunotherapy in Advanced Melanoma, Lung Cancer, and Renal Cell Carcinoma - ClinicalTrials.gov (NCT03050060). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03050060	A1
163	Lawson Health Research Institute (2018): MIMic - Fecal Microbial Transplantation in Combination With Immunotherapy in Melanoma Patients (MIMic) - ClinicalTrials.gov (NCT03772899). Stand des Eintrags: 16.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03772899	A2
164	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-234 - Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice - ClinicalTrials.gov (NCT02847728). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02847728	A5
165	Jason J. Luke, MD (2019): HCC 19-097 - A Phase Ib/II Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Ipilimumab in Advanced Melanoma, Renal Cell Carcinoma, and Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04074967). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04074967	A1
166	Italian Network for Tumor Biotherapy Foundation (2015): NIBIT-M2 - A Randomized, Phase III Study of Fotemustine Versus the Combination of Fotemustine and Ipilimumab or the Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma With Brain Metastasis - ClinicalTrials.gov (NCT02460068). Stand des Eintrags: 02.06.2015. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02460068	A1
167	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01239 NCI-2017-01239 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) A091603 (Other Identifier: Alliance for Clinical Trials in Oncology) A091603 (Other Identifier: CTEP) U10CA180821 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Randomized Phase II Trial of Adjuvant Nivolumab or Expectant Observation Following Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab and Surgical Resection of High-Risk Localized,	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03220009). Stand des Eintrags: 03.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03220009	
168	Optimata Ltd. (2015): OPTI-007 - Multi-centre, Retrospective, Open Label Study, to Establish and Validate ML-PrediCare for Patients of Advanced Melanoma Undergoing Immunotherapy, as a 1st, 2nd and Later Lines - ClinicalTrials.gov (NCT02581228). Stand des Eintrags: 27.09.2016. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02581228	A1
169	BioNTech US Inc. (2016): NT-001 - An Open-label, Phase IB Study of NEO-PV-01 + Adjuvant With Nivolumab in Patients With Melanoma, Non-Small Cell Lung Carcinoma or Transitional Cell Carcinoma of the Bladder - ClinicalTrials.gov (NCT02897765). Stand des Eintrags: 03.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02897765	A1
170	ECOG-ACRIN Cancer Research Group (2020): EA6192 NCI-2020-04463 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EA6192 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EA6192 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase II Study of Biomarker Driven Early Discontinuation of Anti-PD-1 Therapy in Patients With Advanced Melanoma (PET-Stop) - ClinicalTrials.gov (NCT04462406). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04462406	A1
171	University Medical Center Groningen (2015): 22102014 - [18F]FB-IL2 Imaging of T Cell Response as Biomarker to Guide Treatment Decisions in Metastatic Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT02922283). Stand des Eintrags: 23.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922283	A1
172	Evaxion Biotech A/S (2020): EVX-02-001 - A Phase 1/2, Study of Adjuvant Immunotherapy With EVX-02 and Anti-PD-1 After Complete Resection of Stage IIIB/IIIC/IIID or Stage IV Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence - ClinicalTrials.gov (NCT04455503). Stand des Eintrags: 19.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04455503	A2
173	Apexigen, Inc. (2017): APX005M-002 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination With Nivolumab in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer and Subjects With Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03123783). Stand des Eintrags: 14.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03123783	A1
174	AHS Cancer Control Alberta (2016): IIT-RATIO-CCI-01 - Rational Approach To Immuno-Oncology Microarray Prediction of Response to Nivolumab, Ipilimumab, or Combined Therapy in Subjects With Previously Untreated, Locally Advanced or Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02700971). Stand des Eintrags: 19.12.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02700971	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
175	Assistance Publique Hopitaux De Marseille (2017): 2017-01 2017-001197-42 (EudraCT Number) - Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting Programmed Cell Death 1 (PD-1) - ClinicalTrials.gov (NCT03313544). Stand des Eintrags: 18.10.2017. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03313544	A5
176	M.D. Anderson Cancer Center (2015): 2015-0041 NCI-2015-01520 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2015-0041 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade in Patients With Clinical Stage III or Oligometastatic Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02519322). Stand des Eintrags: 30.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02519322	A1
177	Carlo Contreras (2021): OSU-20221 NCI-2020-13282 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) - Intralesional Influenza Vaccine for Patients With Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04697576). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04697576	A1
178	Celldex Therapeutics (2014): CDX011-05 - A Phase 2 Study of Glembatumumab Vedotin, an Anti-gpNMB Antibody-drug Conjugate, as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT02302339). Stand des Eintrags: 06.09.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02302339	A1
179	Ahmad Tarhini (2016): 15-114 - A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy: Efficacy and Biomarker Study - ClinicalTrials.gov (NCT02796352). Stand des Eintrags: 20.04.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02796352	A1
180	NantKwest, Inc. (2017): QUILT-3.046 - NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed on or After Chemotherapy and Anti-programmed Cell Death Protein 1 (PD-1)/Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03167177). Stand des Eintrags: 28.08.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03167177	A1
181	Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (2018): 18P.042 - Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Immunoembolization for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03472586). Stand des Eintrags: 28.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03472586	A1
182	Bristol-Myers Squibb (2017): CA209-869 - Postmarketing Study to Assess the Safety of Nivolumab as a First- and Second-line Treatment in Patients With Metastatic Melanoma or as a Second-line Treatment for Metastatic Lung Cancer (Squamous and Nonsquamous), Metastatic Renal Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adult Patients in Mexico - ClinicalTrials.gov (NCT03161613). Stand des Eintrags:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	17.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03161613	
183	Nina Bhardwaj (2017): GCO 16-2526 - A Phase II Study Assessing the Effect of Pembrolizumab Induced Changes to the NK Cell Exhaustion Phenotype on the Efficacy of PD-1 Targeted Treatment in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03241927). Stand des Eintrags: 23.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241927	A1
184	Institut Claudius Regaud (2018): 18 CUTA 05 - Evaluation of Sphingolipids as Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma Patients - ClinicalTrials.gov (NCT03627026). Stand des Eintrags: 06.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03627026	A1
185	Hospices Civils de Lyon (2019): 69HCL19_0115 2019-001399-13 (EudraCT Number) - MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable Neuroblastoma RAS (NRAS) Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib Plus Hydroxychloroquine in Patients With NRAS Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03979651). Stand des Eintrags: 08.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03979651	A1
186	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0158 NCI-2020-06112 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0158 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Diet and Immune Effects Trial: DIET- A Randomized Double Blinded Dietary Intervention Study in Patients With Metastatic Melanoma Receiving Immunotherapy - ClinicalTrials.gov (NCT04645680). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04645680	A1
187	University of Regensburg (2019): 16-101-0125 - Immune Monitoring During Systemic Therapy of Metastatic Malignant Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04158544). Stand des Eintrags: 08.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04158544	A1
188	Assistance Publique - HÃ´pitaux de Paris (2016): P150960 - Definition and Validation of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 Antibody Used Alone or an Association With antiCTLA4 in the Treatment of Advanced Melanoma : PREDIMEL - ClinicalTrials.gov (NCT02938728). Stand des Eintrags: 25.10.2016. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02938728	A1
189	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2019): 19-012 - Why Do Patients Agree To or Decline Adjuvant Immunotherapy and Are They Satisfied With Their Decision? - ClinicalTrials.gov (NCT03843593). Stand des Eintrags: 13.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03843593	A5
190	University Hospital, Ghent (2020): BC-5765 - BLood Groups as Biomarker to Optimize Odds of Response to Anti-PD-1 Drugs (BLOOD Trial) -	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT04473027). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04473027	
191	University of Wisconsin, Madison (2017): UW16032 2017-0046 (Other Identifier: Institutional Review Board) P30CA014520 (U.S. NIH Grant/Contract) A534260 (Other Identifier: UW Madison) SMPH\MEDICINE\HEM-ONC (Other Identifier: UW Madison) Protocol Version 6/19/2019 (Other Identifier: UW Madison) - Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03356470). Stand des Eintrags: 19.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03356470	A1
192	Replimune Inc. (2018): RPL-001-16 - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT03767348). Stand des Eintrags: 22.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03767348	A1
193	M.D. Anderson Cancer Center (2017): 2016-0567 NCI-2018-01211 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2016-0567 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - A Phase I/Ib Study of Concurrent Intravenous and Intrathecal Nivolumab for Patients With Leptomeningeal Disease (LMD) - ClinicalTrials.gov (NCT03025256). Stand des Eintrags: 06.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03025256	A1
194	Zarour, Hassane, MD (2017): 17-034 - Phase II Feasibility Study of Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Advanced Melanoma Patients Not Responding to PD-1 Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT03341143). Stand des Eintrags: 15.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03341143	A1
195	Ardigen (2019): MMP POIR.04.01.02-00-0025/17 (Other Grant/Funding Number: The National Centre for Research and Development) - Polish Microbiome Map - ClinicalTrials.gov (NCT04169867). Stand des Eintrags: 20.11.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04169867	A5
196	Jason J. Luke, MD (2020): HCC 20-228 - Phase I Study Investigating the Safety of Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) With Anti-PD1 and Anti-IL-8 for the Treatment of Multiple Metastases in Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04572451). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04572451	A1
197	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0353 NCI-2020-05358 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0353 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - Bone Loss in Cancer Survivors Receiving Adjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04516122). Stand des Eintrags: 18.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04516122	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
198	Bristol-Myers Squibb (2016): CA017-003 2015-004914-79 (EudraCT Number) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02658890). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02658890	A1
199	Genocea Biosciences, Inc. (2018): GEN-009-101 - A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine in Adult Patients With Selected Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03633110). Stand des Eintrags: 06.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03633110	A1
200	Bristol-Myers Squibb (2016): CA209-601 - A Phase 2, Randomized, Open-Label Study of Infliximab and Lower Exposure Corticosteroids vs Methylprednisolone and Higher Exposure Oral Corticosteroids for the Management of Immune-Related Severe or Persistent Diarrhea in Patients Treated With Yervoy (Ipilimumab) and/or Opdivo (Nivolumab) - ClinicalTrials.gov (NCT02763761). Stand des Eintrags: 09.10.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02763761	A2
201	Ardigen (2019): BioForte POIR.01.01.01-00-0347/17 (Other Grant/Funding Number: The National Centre for Research and Development) - Development of BioForte Technology for in Silico Identification of Valuable Genomic Features That Are Candidates for Microbiome-based Therapeutics and Diagnostics. - ClinicalTrials.gov (NCT04136470). Stand des Eintrags: 10.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04136470	A2
202	Vedanta Biosciences, Inc. (2019): VE800-001 - Phase 1 Study of VE800 and Nivolumab in Patients With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT04208958). Stand des Eintrags: 04.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04208958	A1
203	Bristol-Myers Squibb (2007): CA209-001 ST MDX1106-01 (Other Identifier: BMS) - A Phase 1, Open Label, Dose-escalation, Safety and Pharmacokinetic Study of MDX-1106 in Patients With Selected or Relapsed Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT00441337). Stand des Eintrags: 20.02.2015. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00441337	A1
204	University Hospital Heidelberg (2017): Sportivumab/S-103/2017 - Sportivumab - Feasibility of Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment - ClinicalTrials.gov (NCT03171064). Stand des Eintrags: 25.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03171064	A2
205	National Cancer Institute (NCI) (2017): NCI-2017-01979 NCI-2017-01979 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10157 (Other Identifier: Duke University - Duke Cancer Institute LAO) 10157 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186704 (U.S. NIH Grant/Contract) - Phase Ib/II Clinical Trial of Glembatumumab Vedotin and Nivolumab in Advanced Solid	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03326258). Stand des Eintrags: 18.07.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03326258	
206	Dragonfly Therapeutics (2020): DF6002-001 - A Phase 1/2, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF6002 as a Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications - ClinicalTrials.gov (NCT04423029). Stand des Eintrags: 01.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04423029	A1
207	Nektar Therapeutics (2016): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02983045). Stand des Eintrags: 05.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02983045	A1
208	National Cancer Institute (NCI) (2019): NCI-2019-00239 NCI-2019-00239 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ETCTN10214 10214 (Other Identifier: JHU Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center LAO) 10214 (Other Identifier: CTEP) UM1CA186691 (U.S. NIH Grant/Contract) - Immune Checkpoint Blockade for Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers - ClinicalTrials.gov (NCT03816332). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03816332	A1
209	M.D. Anderson Cancer Center (2020): 2020-0148 NCI-2020-06904 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 2020-0148 (Other Identifier: M D Anderson Cancer Center) - The Role of Nodal Radiation Therapy in Sentinel Lymph Node Positive Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT04594187). Stand des Eintrags: 20.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04594187	A2
210	National Cancer Institute (NCI) (2014): NCI-2014-01222 NCI-2014-01222 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) ADVL1412 (Other Identifier: Pediatric Early Phase Clinical Trial Network) ADVL1412 (Other Identifier: CTEP) UM1CA097452 (U.S. NIH Grant/Contract) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02304458). Stand des Eintrags: 20.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02304458	A1
211	National Cancer Institute (NCI) (2020): NCI-2020-05956 NCI-2020-05956 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) 10387 (Other Identifier: Montefiore Medical Center-Einstein Campus) 10387 (Other Identifier: CTEP) P30CA013330 (U.S. NIH Grant/Contract) - Pilot Trial of Nivolumab Plus Cabozantinib for Advanced Solid Tumors in Patients With HIV	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Infection - ClinicalTrials.gov (NCT04514484). Stand des Eintrags: 05.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04514484	
212	Rutgers, The State University of New Jersey (2017): 051707 NCI-2017-01155 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) Pro20170000453 051707 (Other Identifier: Rutgers Cancer Institute of New Jersey) P30CA072720 (U.S. NIH Grant/Contract) - A Phase I Study to Evaluate the Safety of Trigriluzole (FC-4157/BHV-4157) in Combination With PD-1 Blocking Antibodies - ClinicalTrials.gov (NCT03229278). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03229278	A2
213	University Medical Center Groningen (2015): METc 2012/085 - Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. - ClinicalTrials.gov (NCT02600143). Stand des Eintrags: 02.04.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02600143	A5
214	Prof. Gal Markel (2019): SHEBA-19-6136-GM-CTIL - A Pilot Study, Single-Center, Open-Label, Sequentional Immuno Apheresis Plasma Volume Escalation Cohort Study of Removal of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 (sTNFR1/2) With or Without Nivolumab in Patients With Inoperable or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04142931). Stand des Eintrags: 26.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04142931	A1
215	Infinity Pharmaceuticals, Inc. (2015): IPI-549-01 - A Phase 1/1b First-In-Human, Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549 Monotherapy and in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT02637531). Stand des Eintrags: 07.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02637531	A1
216	Bristol-Myers Squibb (2008): CA209-003 MDX1106-03 (Other Identifier: BMS) - A Phase 1, Open-Label, Multicenter, Multidose, Dose Escalation Study of BMS-936558 (Nivolumab) in Subjects With Selected Advanced or Recurrent Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT00730639). Stand des Eintrags: 24.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT00730639	A1
217	Iovance Biotherapeutics, Inc. (2018): IOV-COM-202 2018-001608-12 (EudraCT Number) - A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN 144/LN-145/LN-145-S1) in Patients With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03645928). Stand des Eintrags: 14.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03645928	A1
218	The Affiliated Hospital of Qingdao University (2019): Ic-01 - Real World Study of Immunotherapy-Comparison of Four PD-1 Agents in China -	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	ClinicalTrials.gov (NCT03966456). Stand des Eintrags: 29.05.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03966456	
219	Oncovir, Inc. (2015): ONC2014-001 1R44CA183075-01A1 (U.S. NIH Grant/Contract) - In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral HiltonolÂ® (Poly-ICLC): An Adaptive, Multicenter, Phase II Clinical Study - ClinicalTrials.gov (NCT02423863). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02423863	A2
220	Fate Therapeutics (2019): FT500-101 - FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors (Phase 1) - ClinicalTrials.gov (NCT03841110). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03841110	A1
221	Centre hospitalier de l'UniversitÃ© de MontrÃ©al (CHUM) (2016): 16.206 OZM-080 (Other Identifier: CRO) - A Phase II, Multi-centre Study, of Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases From Non-small Cell Lung Cancer and Renal Cell Cancer - ClinicalTrials.gov (NCT02978404). Stand des Eintrags: 11.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02978404	A1
222	University Hospital, Ghent (2018): EC2017/1678 - CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors: CHEERS-trial - ClinicalTrials.gov (NCT03511391). Stand des Eintrags: 03.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03511391	A1
223	CCTU- Cancer Theme (2019): MITRE C7535/A27717 (Other Grant/Funding Number: Cancer Research UK) - An Observational Study to Evaluate the Microbiome as a Biomarker of Efficacy and Toxicity in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitor Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT04107168). Stand des Eintrags: 08.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04107168	A5
224	The Christie NHS Foundation Trust (2018): CFTSp129 - A Parallel Arm, Biomarker Driven, Phase II Trial to Determine the Role of Circulating Tumour DNA in Guiding a Switch Between Targeted Therapy and Immune Therapy in Patients With Advanced Cutaneous Melanoma - ClinicalTrials.gov (NCT03808441). Stand des Eintrags: 03.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03808441	A1
225	UniversitÃ Politecnica delle Marche (2020): ICI-DISCOVER - Incidence, Clinical Management and Molecular Factors Associated With the Development of Immune-related Adverse Events in Cancer Patients Receiving PD-1 and PD-L1 Inhibitors: a Prospective Observational Study - ClinicalTrials.gov (NCT04268368). Stand des Eintrags: 17.02.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04268368	A5

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
226	Altor BioScience (2017): CA-ALT-803-02-17 - QUILT-3.055: A Phase IIb, Multicohort, Open-Label Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With PD-1/PD-L1 Immune Checkpoint Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03228667). Stand des Eintrags: 09.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03228667	A2
227	University Hospital, Brest (2017): CHECKAUTO - Retrospective Observational Study on the Safety of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Advanced Melanoma and Lung Cancers in Patients With Pre-Existing Autoimmune Diseases - ClinicalTrials.gov (NCT03140137). Stand des Eintrags: 22.04.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03140137	A1
228	Nektar Therapeutics (2018): 17-262-01 2018-004625-84 (EudraCT Number) - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter, Dose Escalation and Dose Expansion Study of NKTR-262 in Combination With Bempegaldesleukin (NKTR-214) and in Combination With Bempegaldesleukin Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03435640). Stand des Eintrags: 19.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03435640	A2
229	Sumitomo Dainippon Pharma Oncology, Inc (2017): BBI-DSP7888-102CI - A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of DSP-7888 Dosing Emulsion in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors Nivolumab or Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03311334). Stand des Eintrags: 02.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03311334	A1
230	Dan Zandberg (2019): HCC 18-190 - A Phase II Clinical Trial of Anti-PD-1 mAb Therapy Alone or With Metabolic Modulators to Reverse Tumor Hypoxia and Immune Dysfunction in Solid Tumor Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT04114136). Stand des Eintrags: 08.10.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04114136	A1
231	Sarcoma Oncology Research Center, LLC (2017): SOC-1701 - A Phase 1/2 Study Using Nivolumab and ABI-009 for Advanced Sarcoma, Advanced Carcinoma Treated With PD1 Inhibitors, and Tumors With Genetic Mutations Sensitive to mTOR Inhibitors - ClinicalTrials.gov (NCT03190174). Stand des Eintrags: 31.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03190174	A1
232	Incyte Corporation (2014): INCB 24360-204 / ECHO-204 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204) - ClinicalTrials.gov (NCT02327078). Stand des Eintrags: 28.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02327078	A1
233	Memorial Sloan Kettering Cancer Center (2018): 18-359 - A Phase II Trial of Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Limited Progression on Immune Checkpoint Blockade - ClinicalTrials.gov (NCT03693014). Stand des Eintrags:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	22.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03693014	
234	National Cancer Institute (NCI) (2015): NCI-2015-00054 NCI-2015-00054 (Registry Identifier: CTRP (Clinical Trial Reporting Program)) EAY131 EAY131 (Other Identifier: ECOG-ACRIN Cancer Research Group) EAY131 (Other Identifier: CTEP) U10CA180820 (U.S. NIH Grant/Contract) U24CA196172 (U.S. NIH Grant/Contract) - Molecular Analysis for Therapy Choice (MATCH) - ClinicalTrials.gov (NCT02465060). Stand des Eintrags: 01.02.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02465060	A5
235	BioAtla, LLC (2018): BA3011-001 - A Phase 1/2 Dose Escalation and Dose Expansion Study of BA3011 Alone and in Combination With Nivolumab in Adult and Adolescent Patients 12 Years and Older With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03425279). Stand des Eintrags: 16.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03425279	A1
236	Toray Industries, Inc (2019): 950P1V02 - A Phase 1b, Multicenter Study to Determine the Dose, Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of TRK-950 When Used in Combinations With Selected Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Selected Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03872947). Stand des Eintrags: 31.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03872947	A1
237	Western Sydney Local Health District (2020): 2020/PID02542 - Risk Factors of Immune-ChEckpoint Inhibitors MEdiated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity - ClinicalTrials.gov (NCT04631731). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04631731	A1
238	Antoinette J Wozniak (2019): 19-135 - A Randomized Non-inferiority Trial Evaluating the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04157985). Stand des Eintrags: 17.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04157985	A1
239	Columbia University (2018): AAAS1021 - Trial of Nivolumab With Vismodegib in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome (BCNS) - ClinicalTrials.gov (NCT03767439). Stand des Eintrags: 18.12.2019. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03767439	A1
240	Eli Lilly and Company (2013): 17159 J1L-AM-JZGA (Other Identifier: Eli Lilly and Company) AM0010-001 (Other Identifier: ARMO BioSciences) - 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 - ClinicalTrials.gov (NCT02009449). Stand des Eintrags: 06.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02009449	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
241	PACT Pharma, Inc. (2019): PACT-0101 - A Phase 1a/1b, Open-label First-in-human Study of the Safety, Tolerability and Feasibility of Gene-edited Autologous NeoTCR-T Cells (NeoTCR-P1) Administered as a Single Agent or in Combination With Anti-PD-1 to Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT03970382). Stand des Eintrags: 28.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03970382	A1
242	Sarah Sammons, MD (2020): Pro00103812 CA184-583 (Other Identifier: Bristol Myers Squibb) - A Randomized Phase II Trial of Surgery and Stereotactic Radiosurgery With and Without Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Surgically-resectable, Solid Tumor Brain Metastases - ClinicalTrials.gov (NCT04434560). Stand des Eintrags: 02.12.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04434560	A2
243	University Health Network, Toronto (2019): IO-Breathomics 19-5936 (Other Identifier: CAPCR-University Health Network) - Breathomics as a Non-invasive, Inexpensive, Point-of-care Predictive Test for Immune Checkpoint Inhibitor Efficacy - ClinicalTrials.gov (NCT04146064). Stand des Eintrags: 11.03.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04146064	A2
244	Bristol-Myers Squibb (2021): CA045-020 2020-000854-85 (EudraCT Number) - Phase 1/2 Study of Bempegaldesleukin in Combination With Nivolumab in Children, Adolescents, and Young Adults With Recurrent or Refractory Malignancies (PIVOT IO 020) - ClinicalTrials.gov (NCT04730349). Stand des Eintrags: 29.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04730349	A1
245	Incyte Corporation (2017): INCB 24360-208 (ECHO-208) - A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208) - ClinicalTrials.gov (NCT03347123). Stand des Eintrags: 16.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03347123	A1
246	Karyopharm Therapeutics Inc (2016): KCP-9274-901 - A Phase 1 Open-Label Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of KPT-9274, a Dual Inhibitor of PAK4 and NAMPT, in Patients With Advanced Solid Malignancies or Non-Hodgkin's Lymphoma - ClinicalTrials.gov (NCT02702492). Stand des Eintrags: 29.01.2021. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02702492	A1
247	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03126110). Stand des Eintrags: 21.07.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03126110	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
248	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN 1949-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT03241173). Stand des Eintrags: 01.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03241173	A1
249	Rgenix, Inc. (2016): RGX-104-001 - A Phase 1 Study of RGX-104, a Small Molecule LXR Agonist, as a Single Agent and as Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma With an Expansion in Select Malignancies - ClinicalTrials.gov (NCT02922764). Stand des Eintrags: 17.08.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02922764	A1
250	Tesaro, Inc. (2016): 213348 4020-01-001 (Other Identifier: Tesaro) - A Phase 1 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of TSR-022, an Anti-TIM-3 Monoclonal Antibody, in Patients With Advanced Solid Tumors (AMBER) - ClinicalTrials.gov (NCT02817633). Stand des Eintrags: 27.11.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02817633	A1
251	Presage Biosciences (2020): PBI-MST-01 - A Phase 0 Master Protocol Using the CIVOÂ® Platform to Evaluate Intratumoral Microdoses of Anti-Cancer Therapies in Patients With Solid Tumors - ClinicalTrials.gov (NCT04541108). Stand des Eintrags: 10.09.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT04541108	A5
252	Trillium Therapeutics Inc. (2016): TTI-621-02 - A Phase 1 Dose Escalation Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Percutaneously-Accessible Solid Tumors and Mycosis Fungoides - ClinicalTrials.gov (NCT02890368). Stand des Eintrags: 15.05.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT02890368	A1
253	MultiVir, Inc. (2018): Ad-p53-002 - A Phase 2, Multi-Center, Open Label Study to Evaluate Adenoviral p53 (Ad-p53) in Combination With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Other Tumors Approved for Anti-PD-1 or Anti-PD-L1 Therapy - ClinicalTrials.gov (NCT03544723). Stand des Eintrags: 09.06.2020. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03544723	A1
254	Immodulon Therapeutics Ltd (2016): IMM-101-011 2016 001459 28 (EudraCT Number) CANC 32085 (Other Identifier: National Institute for Health Research (UK)) - A Novel Phase I/IIa Open Label Study of IMM 101 in Combination With Selected Standard of Care (SOC) Regimens in Patients With Metastatic Cancer or Unresectable Cancer at Study Entry - ClinicalTrials.gov (NCT03009058). Stand des Eintrags: 09.08.2018. [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://ClinicalTrials.gov/ct2/show/record/NCT03009058	A1
255	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): - A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma (2017-003583-12). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-003583-12	
256	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA209-915 - A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. - EU-CTR (2016-003729-41). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41	A3
257	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): - A Phase 1/2a First-In-Human Study of BMS-986218 Monoclonal Antibody Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors. (2017-000597-11). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000597-11	A1
258	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): - A Phase 1/2 First-in-Human Study of BMS-986249 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors (2018-000416-21). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-000416-21	A1
259	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-76K - (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 76K) - EU-CTR (2019-001230-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001230-34	A1
260	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2017): CA017-055 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-986205 Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Metastatic or Unresectable Melanoma that is Previously Untreated - EU-CTR (2017-002499-14). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14	A1
261	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): - 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 Metast... (2012-005371-13). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-005371-13	A1
262	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): - Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma (2016-001941-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-001941-26	A1
263	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): - A Phase 3, Randomized, Open-label Study of NKTR-214 Combined with Nivolumab Versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Melanoma (2018-001423-40). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-001423-40	
264	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA224-020 - A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination with Anti-PD-1 Monoclonal Antibody (Nivolumab, BMS-936558) in Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2014-002605-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38	A1
265	Achilles Therapeutics Limited (2019): - An open-label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with metastatic or recurrent melanoma. (2018-003446-16). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-003446-16	A1
266	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): - 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 Previousl (2015-004920-67). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004920-67	A1
267	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA209-066 - A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2012-003718-16). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16	A1
268	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2015): CA209-238 - A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk for Recurrence - EU-CTR (2014-002351-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26	A3
269	University of Essen (2015): IMMUNED - A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma with No Evidence of Disease - EU-CTR (2014-001167-12). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12	kein Ausschlussgrund/ eingeschlossen im Rahmen des direkten Vergleichs
270	UZ Brussel (2018): 2018-BN-001 - A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma - EU-CTR (2018-004003-39). [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	
271	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-8KX - Phase I/II pharmacokinetic multi-tumor study of subcutaneous formulation of nivolumab monotherapy - EU-CTR (2018-001585-42). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001585-42	A1
272	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2013): - 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 Revised Protocol 00b - UK on... (2012-002249-39). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-002249-39	A1
273	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA209-037 - A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigatorâ€™s Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy - EU-CTR (2012-001828-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35	A1
274	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA (2019): - Primary Ipilimumab and Nivolumab combo-immunotherapy followed by adjuvant Nivolumab in locally advanced or limited metastatic melanoma. (2018-002172-40). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002172-40	A1
275	GRUPO ESPAÃ‘OL MULTICISPLINAR DE MELANOMA (2015): GEM-1402 - Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma. - EU-CTR (2015-004429-15). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15	A1
276	Nektar Therapeutics (2020): 20-214-29/CA045-022 - A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Bempegaldesleukin Combined with Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence (PIVOT-12) - EU-CTR (2020-000917-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000917-34	A3
277	Finnish Melanoma Group (2018): SEACAP - The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma - EU-CTR (2018-003616-49). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49	A1
278	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA209-848 - A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden (TMB-H) - EU-CTR (2016-002898-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002898-35	
279	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA209-401 - Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma - EU-CTR (2015-001274-17). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17	A1
280	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA223-001 - A Phase I /II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors - EU-CTR (2016-001359-36). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36	A1
281	Sahlgrenska University Hospital (2020): CA184-587 - A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination with Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Uveal Melanoma Metastases - EU-CTR (2020-003188-24). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003188-24	A1
282	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2014): CA209172 - 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 - EU-CTR (2014-001286-28). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28	A1
283	Fondazione Melanoma (ONLUS) (2017): SECOMBIT - A three arms prospective randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients with metastatic melanoma and BRAF mutation. - EU-CTR (2014-004842-92). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	A1
284	Fondazione Melanoma ONLUS (2013): VEMUPLINT - Phase I-II study of the combination vemurafenib plus PEG-interferon in advanced melanoma patients harboring the V600BRAF mutation - EU-CTR (2013-003730-33). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003730-33	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
285	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2018): CA044-001 - Phase 1/2 Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Solid Tumors - EU-CTR (2018-002108-15). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002108-15	A1
286	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2019): CA209-038 - An exploratory study of the biologic effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination with Ipilimumab Treatment in Subjects with Advanced melanoma (Unresectable or metastatic) - EU-CTR (2012-001840-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001840-23	A1
287	NKI-AVL (2011): N11RFA - Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM) - EU-CTR (2011-004200-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38	A1
288	Sahlgrenska University Hospital (2018): SUGBG-KIR-2018-001 - A phase Ib/II randomized double-blind placebo controlled trial evaluating the effect of nivolumab for patients with in-transit melanoma metastases treated with isolated limb perfusion - EU-CTR (2017-004200-21). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004200-21	A1
289	Incyte Corporation (2017): INCB24360-208 - Malignancies (ECHO-208) - EU-CTR (2017-001743-12). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12	A1
290	Center for Cancer Immune Therapy (2017): MM1636 - Combination therapy with Nivolumab and PD-L1/IDO peptide vaccine with Montanide to patients with metastatic malignant melanoma - EU-CTR (2016-004527-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23	A2
291	4SC AG (2017): 4SC-202-2-2017 - An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-responding to prior Anti-PD-1 Therapy â€“ The SENSITIZE Study - EU-CTR (2017-001050-33). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	A1
292	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2012): CA184-243 - A Randomized, Open-Label, Multicenter Phase II Study of Ipilimumab Retreatment versus Chemotherapy for Subjects with Advanced Melanoma who Progressed after Initially Achieving Disease Control with Ipilimumab Therapy -	A2

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	EU-CTR (2012-003291-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003291-38	
293	F. Hoffman-La Roche Ltd. (2019): MO39136 - THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB AND VEMURAFENIB IN BRAFV600 MUTATION-POSITIVE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES - EU-CTR (2018-000759-41). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	A1
294	Antoni van Leeuwenhoek Hospital (2017): CA209-701/M16OPN/NL5890 - Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo) - EU-CTR (2016-001984-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35	A2
295	HÃ´pitaux Universitaires de Strasbourg (2018): 7102 - Cryotherapy under interventional radiology combined with in situ ipilimumab and a flat dose of Nivolumab in stage IIIB/C melanoma. Prospective proof of concept study. - EU-CTR (2018-003521-28). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003521-28	A2
296	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA209-76U - A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab - EU-CTR (2019-004380-40). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004380-40	A1
297	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2020): CA224-083 - Progressed on Anti-PD-1 Therapy - EU-CTR (2019-000132-25). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25	A1
298	NIBIT (NETWORK ITALIANO PER LA BIO-IMMUNOTERAPIA DEI TUMORI) (2010): NIBIT-M1 - A Phase II Study of the Combination of Ipilimumab and Fotemustine in Patients with Unresectable Locally Advanced or Metastatic Malignant Melanoma - EU-CTR (2010-019356-50). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019356-50	A1
299	University Hospital Essen, Department of Dermatology (2019): CA209-7DL - Adjuvant nivolumab treatment in stage II high-risk melanoma â€“ A randomized, controlled, phase III trial with biomarker-based risk stratification - EU-CTR (2019-002276-13). [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002276-13	
300	Sheffield Teaching Hospitals NHS Foundation Trust (2018): STH19290 - DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma - EU-CTR (2017-002435-42). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	A1
301	Idera Pharmaceuticals, Inc. (2018): 2125-MEL-301 - A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma - EU-CTR (2017-002454-36). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36	A1
302	AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA PISANA (2018): nivoipi01 - AT 1MG/KG â€“ NIVOIPI01) - EU-CTR (2016-000742-61). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61	A1
303	Antoni van Leeuwenhoek Ziekenhuis (2019): N19TVN - Neo-adjuvant T-VEC + NivolumabAnti-PD-1 combination therapy for resectable early metastatic (stage IIIB/C/D-IV M1a) melanoma with injectable disease - EU-CTR (2019-001911-22). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001911-22	A2
304	University Clinical Center of Tuebingen (2011): BMS-TUE-01 - A phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and intratumoral interleukin-2 in pretreated patients with stage IV melanoma - EU-CTR (2010-019033-98). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019033-98	A2
305	National Center for Cancer Immune Therapy (2018): MM1807 - Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids - EU-CTR (2018-000875-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	A1
306	University Hospital TÃ¼bingen (2017): CA209-429 - An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma - EU-CTR (2016-004614-10). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10	A1
307	Novartis Pharma AG (2018): CPDR001J2201 - A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma - EU-CTR (2018-000610-38). [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38	
308	Immodulon Therapeutics Ltd (2018): IMM-101-015 - A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination with Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Melanoma - EU-CTR (2018-001346-34). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001346-34	A1
309	European Organisation for Research and Treatment of Cancer (2018): EORTC-1612-MG - Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresectable or metastatic melanoma with BRAF V600 mutation : an EORTC randomized phase II study (EBIN) - EU-CTR (2017-002887-42). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42	A1
310	Ultimovacs ASA (2020): UV1-202 - A Randomized Phase II, Open-label, Active-controlled, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination with Nivolumab and Ipilimumab as First-line Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma - EU-CTR (2019-002026-75). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002026-75	A1
311	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2016): CA011-001 - Tumors or Hematologic Malignancies - EU-CTR (2015-000324-29). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29	A1
312	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA186006 - Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. - EU-CTR (2007-003993-24). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24	A1
313	NewLink Genetics Corporation (2017): NLG2107 - A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma - EU-CTR (2017-003634-93). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93	A1
314	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2008): CA184-029 - Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORTC Melanoma Group - EU-CTR (2007-001974-10). [Zugriff: 01.02.2021]. URL:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10	
315	OncoSec Medical Incorporated (2019): OMS-I103 - A Multicenter Phase 2, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (tavo, pIL-12) plus Electroporation in Combination with Intravenous Pembrolizumab in Patients with Stage III/IV Melanoma who are Progressing on either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment - EU-CTR (2019-001409-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26	A2
316	Delcath Systems, Ltd (2016): PHP-OCM-301A - A Single-arm, Multi-centre, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. - EU-CTR (2015-000417-44). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	A1
317	University Medical Center Groningen (2015): CA209-322 - An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivolumab/ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma patients with symptomatic brain metastases. - EU-CTR (2015-003199-56). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56	A1
318	Eisai Ltd. (2017): E7080-A001-111 - A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors - EU-CTR (2017-000300-26). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	A1
319	Alcedis GmbH (2018): ISS20159321 - Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement - EU-CTR (2016-001925-15). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	A1
320	Antoni van Leeuwenhoek ziekenhuis (2014): M14TIL - Randomized phase III study comparing a non-myeloablative lymphocyte depleting regimen of chemotherapy followed by infusion of tumor infiltrating lymphocytes and interleukin-2 to standard ipilimumab treatment in metastatic melanoma - EU-CTR (2013-005406-54). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005406-54	A1
321	Hospices Civils de Lyon (2019): 69HCL19_0115 - MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL - EU-CTR (2019-001399-13). [Zugriff:	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
	01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13	
322	Radboudumc (2019): MOMEL27 - Phase 2 Study testing the COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in BRAF V600 mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize immunotherapY with Nivolumab and Ipilimumab (COWBOY) - EU-CTR (2016-003279-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003279-23	A2
323	University Hospital of the Friedrich-Alexander University Erlangen-NÃ¼rnberg (2018): PROMIT - A Phase 2, single arm study on dacarbazine (DTIC) followed by immunotherapy re-challenge in unresectable or metastatic melanoma with primary resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA4 Blockade - EU-CTR (2017-003556-23). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23	A1
324	Leiden University Medical Center (2020): NL69508.058.19 - Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN) - EU-CTR (2018-004248-49). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49	A1
325	incyte Corporation (2017): INCB24360-204 - A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers - EU-CTR (2016-002423-29). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002423-29	A1
326	Apexigen, Inc. (2019): APX005M-002 - A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination with Nivolumab in Subjects with Non-small Cell Lung Cancer and Subjects with Metastatic Melanoma - EU-CTR (2018-003866-14). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14	A1
327	Grupo EspaÃ±ol Multidisciplinar de Melanoma (2014): GEM-1202 - A MULTICENTER, SINGLE ARM, PHASE 2 CLINICAL STUDY ON THE COMBINATION OF RADIATION THERAPY AND IPILIMUMAB, FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MELANOMA AND BRAIN METASTASES. - EU-CTR (2013-001132-22). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001132-22	A1
328	Cliniques Universitaires Saint-Luc (2019): LUC19-002 - in patients with advanced Â« cold Â» solid tumors - EU-CTR (2019-000572-41). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000572-41	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
329	VACCIBODY A.S. (2017): VBN-01 - and neck, who did not reach complete responses with current standard of care immune checkpoint blockade - EU-CTR (2017-002474-39). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	A2
330	Incyte Biosciences International SÃ rl (2017): INCAGN1876-201 - A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. - EU-CTR (2016-004989-25). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	A1
331	Replimune Inc. (2017): RPL-001-16 - 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 [IGNYTE] - EU-CTR (2016-004548-12). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12	A1
332	Bristol-Myers Squibb International Corporation (2006): CA184-025 - A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols - EU-CTR (2005-006083-57). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57	A2
333	ClÃnica Universidad de Navarra/Universidad de Navarra (2018): INTRUST - PHASE I - II STUDY OF INTRATUMORAL URELUMAB COMBINED WITH NIVOLUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS - EU-CTR (2017-005106-35). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005106-35	A2
334	ICORG the all Ireland Co-operative Oncology Research Group (2005): ICORG 05-11/NSABP B-38 - 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) - EU-CTR (2005-004822-19). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004822-19	A1
335	Nektar Therapeutics (2017): 16-214-02 - A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients with Select Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies - EU-CTR (2016-003543-11). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11	A1

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
336	Gemeinn. Salzburger Landeskliniken BetriebsGesmbH, University Hospital for Dermatology, EB-House Austria (2017): RigosertibforRDEB-SCC - A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma - EU-CTR (2016-003832-19). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19	A1
337	Bristol Myers Squibb International Corporation (2008): CA182-026 - A randomized Discontinuation Study of Brivanib alaninate (BMS-582664) versus Placebo in Subjects with Advanced Tumors. - EU-CTR (2008-000087-16). [Zugriff: 01.02.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000087-16	A1
Aufgrund des hohen Datenzugriffs im Rahmen der COVID-19 Pandemie konnte auf die Registereinträge der *International Clinical Trails Registry Platform (*ICTRP) der WHO nur eingeschränkt zugegriffen werden. Eine Darstellung der Suchergebnisse ist nicht möglich.		

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-125 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 4-125 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-125 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMMUNED

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Studienziel** Primäres Ziel war der Vergleich des rezidivfreien Überlebens (*Recurrence-free Survival*, RFS) bei Melanom-Patienten im Krankheitsstadium IV ohne Krankheitsanzeichen (NED) nach einer Komplettresektion oder einer Strahlentherapie unter einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab (Monotherapie) oder einer Kombinationstherapie aus Nivolumab mit Ipilimumab vs. Placebo. **Sekundäre Studienziele** Die sekundären Studienziele waren: • Vergleich des Gesamtüberlebens (*Overall Survival*, OS) bei Melanom-Patienten im Krankheitsstadium IV ohne Krankheitszeichen (NED) unter einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab (Monotherapie) oder einer Kombinationstherapie aus Nivolumab mit Ipilimumab vs. Placebo • Vergleich der Zeit bis zum Rezidiv (*Time to Recurrence*, TTR) bei Melanom-Patienten im Krankheitsstadium IV ohne Krankheitszeichen (NED) unter einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab (Monotherapie) oder einer Kombinationstherapie aus Nivolumab mit Ipilimumab vs. Placebo • Vergleich des Progressionsfreien Überlebens 2 (*Progression/Recurrence free Survival* 2, PRFS2) für Crossover-Patienten aus dem Nivolumab- und Ipilimumab-kontrollierten Placebo-Arm (Arm C) nach einem Rezidiv in den Nivolumab-Arm vs. Placebo • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit bei Melanom-Patienten im Krankheitsstadium IV ohne Krankheitszeichen (NED) bezüglich jeglicher unerwünschter Ereignisse (UE)

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypothese Die adjuvante Behandlung mit Nivolumab (Monotherapie) oder einer Kombinationstherapie von Nivolumab mit Ipilimumab verlängert bei Patienten mit Melanom im Stadium IV ohne Krankheitszeichen (NED) nach einer Komplettresektion oder einer Strahlentherapie mit hohem Rezidivrisiko das rezidivfreie Überleben im Vergleich zu einer Behandlung mit Placebo.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde Studie der Studie der Phase II. Randomisierung in drei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach Lokalisation von Metastasen: Weichteil und nicht-viszeralen Metastasen=M1a vs. viszerale und/oder Hirnmetastasen=M1b/c und PD-L1 Status (positiv [≥ 5 %] vs. Negativ [< 5 %]. Arm A: Nivolumab Monotherapie plus Ipilimumab-Placebo Arm B: Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab Arm C: Nivolumab-Placebo plus Ipilimumab-Placebo Die Studie bestand aus 4 Phasen: Screeningphase, Induktionsphase (Behandlung), Erhaltungsphase (Behandlung) und *Follow-up*-Phase. Die Krankheit wurde zu Studienbeginn (Baseline) und anschließend alle 12 Wochen über 3 Jahre mittels Computertomographie (*Computed Tomography*, CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), oder beidem, beurteilt. Ab dem 4. Jahr nach Randomisierung erfolgte die Bewertung alle 6 Monate. Ab einen Zeitraum von 5 Jahren bis zu einem maximalen Zeitraum von 6 Jahren wurde alle 6 Monate eine Lymphknoten-Sonographie durchgeführt. Das maximale *Follow-up* erstreckte sich über 5 Jahre nach Beendigung der Therapie oder bis zum Rückzug der Patienteneinwilligungserklärung, *Lost-to Follow-up* oder Tod des Patienten (abhängig davon, welches Ereignis als erstes stattfand). Die Patienten wurden bis zum Erreichen der maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung behandelt.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	**Amendement 1** (Juli 2018, alle Standorte) Mit Amendment 1 wurde nach Veröffentlichung der Daten zur Studie CA209-238 im September 2017 die bis dahin angenommene mediane Zeit des RFS von 12,5 Monaten auf 24 Monate angehoben und eine zweite Interimsanalyse nach 90 Rezidivereignissen, eines neuen primären Melanoms oder Tod in das Studienprotokoll aufgenommen. Die geplante Anzahl an zu rekrutierenden Patienten wurde von 312 (104 Patienten pro Studienarm) Patienten auf 159 Patienten (53 Patienten pro Arm) angepasst.

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Sämtliche der folgenden Kriterien mussten für den Einschluss in die Studie erfüllt sein: 1. Melanom im Krankheitsstadium IV mit primären kutanen Ursprungsort, oder Metastasen mit unbekannten Ursprungsort ohne Krankheitszeichen (NED) nach Komplettresektion (vorgenommen innerhalb von 8 Wochen vor Studieneinschluss) oder Strahlentherapie (letzte Dosis ≥ 2 Wochen vor der ersten Infusion) 2. Unterzeichnete Einwilligungserklärung 3. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre 4. Bekannter BRAF-Mutationsstatus 5. Fähigkeit und Bereitschaft der Patienten, sich an die geplanten Visiten, den Behandlungszeitplan, die Laboruntersuchungen und weitere Studienvorhaben zu halten 6. Minimale Lebenserwartung von 5 Jahren unabhängig von der Melanom-Diagnose 7. Der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performace Status Score* sollte bei 0 oder 1 liegen 8. Bereitstellung von resezierten Tumorgewebe für Biomarker-Analysen. Um der Randomisierung zugänglich zu sein, muss für die Patienten eine Klassifikation der PD-L1-Expression vorliegen (positiv (≥ 5 % der Tumorzellen exprimieren PD-L1) oder negativ (< 5 % der Tumorzellen exprimieren PD-L1). Im Fall, dass eine unzureichende Menge an Tumorgewebe von der resezierten Gewebestelle bereitgestellt werden kann, ist die Verfügbarkeit von archiviertem Tumorgewebe (Block und/oder Schnitte) für die Biomarker-Analyse notwendig. 9. Eine vorausgegangene Strahlentherapie muss mindestens 2 Wochen vor Gabe der ersten Studienmedikation beendet worden sein 10. Screening-Laborwerte mussten folgende Kriterien erfüllen: • Leukozyten ≥ 2.000/µl • Neutrophile ≥ 1.500/µl • Thrombozyten ≥ 100 x 103/µl • Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl • Seumkreatinin ≤ 1,5 x ULN (Upper Limit of Normal) • Kreatinin-Clearance (CrCl) ≥ 40mL/min (*Cockcroft-Gault* Formel): CrCl Frauen = $\frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) * \text{Gewicht in kg} * 0{,}85}{72 \times \text{Serumkreatinin in mg/dl}}$ CrCl Männer = $\frac{(140 - \text{Alter in Jahren}) * \text{Gewicht in kg} * 1{,}0}{72 \times \text{Serumkreatinin in mg/dl}}$

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		• Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 3x ULN • Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3x ULN • Gesamtbilirubin ≤ 1,5x ULN (mit Ausnahme von Patienten mit Gilbert-Syndrom, diese mussten ein Gesamtbilirubin von < 3,0 mg/dl aufweisen 11. Frauen im gebärfähigen Alter mussten vor Studienbeginn einen negativen Schwangerschaftstest aufweisen und sowohl Frauen als auch Männer mussten eine wirksame Empfängnisverhütung (Pearl-Index <1) anwenden, wenn das Risiko einer Schwangerschaft besteht **Ausschlusskriterien:** Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1. Vorbelastung durch eine primäres uveales oder mukosales Melanom 2. Vorausgegangene Therapien mit einem CTLA4- oder PD1-Antikörper 3. Patienten mit psychiatrischen oder Suchterkrankungen, welche potenziell ihre Fähigkeit zum Verständnis der Einwilligungserklärung oder die Teilnahme an Studienvisiten beeinträchtigen 4. Keine ausreichenden Verfügbarkeit, um an *Follow-up*-Visiten teilzunehmen 4. Patienten, bei denen innerhalb der letzten 30 Tage vor Behandlungsbeginn eine immunsuppressive Therapie durchgeführt wurde (Ausnahme: Ersatztherapie mit Steroidhormonen) 6. Patienten mit früherer Krebserkrankungen innerhalb der letzten 5 Jahre, die einer Behandlung unterzogen wurden mit Ausnahme von Basaliomen und Plattenepithelkarzinomen der Haut sowie In-situ Gebärmutterhalskarzinomen 7. Schwere kardiologische, gastrointestinale, hepatische oder pulmonale Erkrankungen, welche die Lebenserwartung um weniger als 5 Jahre reduzieren 8. Patienten mit schweren interkurrenten Erkrankungen, die zu einer Hospitalisierung führen 9. Andere schwere Erkrankungen z.B. schwere Infektionen die eine antibiotische Therapie benötigen sowie Blutbildungsstörungen 10. Patienten mit positiven *Human Immnodeficiency Virus*-(HIV) Status oder anderen chronischen Infektionen (HBV, HC) oder anderen bestätigten oder angenommen immunsuppressiven und immundefizienten Zuständen 11. Bekannte Überempfindlichkeitsreaktionen gegen eine der Inhaltsstoffe der Studienmedikation 12. Schwangerschaft (negativer Schwangerschaftstest bestätigt mittels ß-HCG Serumtest, Mindestsensitivität 25 IU/l oder vergleichbare Einheiten von HCG) oder stillende Frauen

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		13. Frauen im gebärfähigen Alter die eine wirksame Empfängnisverhütung (Pearl-Index <1) ablehnen oder nicht fähig sind, sich an diese zu halten. Frauen im gebärfähigen Alter sollten insgesamt 31 Wochen nach der letzten Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. 14. Männer, die meiner einer Frau im gebärfähigen Alter sexuell aktiv waren, mussten eine Empfängnisverhütung mit einer Versagensquote von < 1% anwenden (Pearl-Index <1). Männer, die mit Nivolumab behandelt wurden und sexuell aktiv waren mit einer Frau im gebärfähigen Alter sollten insgesamt 31 Wochen nach der letzten Behandlung eine wirksame Empfängnisverhütung anwenden. 15. Bekannte Alkohol- oder Drogenabhängigkeit 16. Teilnahme an anderen klinischen Studien und Einnahme von jeglicher Studienmedikation oder nicht-registrierten Produkten (Medikament oder Impfstoff) 17. Signifikante Erkrankungen oder Zustände, die nach Ansicht des Prüfarzt zum Ausschluss des Patienten von der Studie führen 18. Geschäftsunfähigkeit oder eingeschränkte Geschäftsfähigkeit
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, in Deutschland an 20 akademischen Studienzentren durchgeführte Studie
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Ein Behandlungszyklus erstreckt sich über 12 Wochen. Dosisreduzieren sind nicht erlaubt. <u>Arm A – Nivolumab Monotherapie plus Ipilimumab-Placebo</u> Nivolumab (3 mg/kg) i.v. alle 2 Wochen über eine maximale Behandlungsdauer von 1 Jahr nach der initialen Dosis, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität, oder Rückzug der Einwilligungserklärung verabreicht plus Ipilimumab-Placebo an Woche 1, 4, 7 und Nivolumab-Placebo an Woche 4 und 10. <u>Arm B – Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab</u> Nivolumab (1 mg/kg) und Ipilimumab (3 mg/kg) i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen. Beide Studienmedikationen werden am selben Tag über eine Dauer von 12 Wochen (Induktionsphase) verabreicht plus Nivolumab-Placebo an Woche 3, 5, 9 und 11. Nach Woche 12 wird Nivolumab in der Erhaltungsphase in einer Dosierung von 3 mg/kg i.v. alle 2 Woche über eine maximale Behandlungsdauer von 1 Jahr beginnend nach der initialen Dosis, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität, oder Rückzug der Einwilligungserklärung verabreicht <u>Arm C - Nivolumab-Placebo plus Ipilimumab-Placebo (Doppelt Placebo-kontrolliert)</u> Nivolumab-Placebo und Ipilimumab-Placebo i.v. alle 3 Wochen für 4 Dosen. Beide Placebos wurden am selben Tag verabreicht über eine Dauer von 12 Wochen plus

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Nivolumab-Placebo an Woche 3, 5, 9 und 11. Nach Woche 12 wird Nivolumab-Placebo in der Erhaltungsphase alle 2 Wochen über eine maximale Behandlungsdauer von 1 Jahr beginnend nach der initialen Behandlung bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität, oder Rückzug der Einwilligungserklärung verabreicht *Cross-over* Option für Patienten in der Nivolumab-Placebo plus Ipilimumab-Placebo Kohorte (Arm C) Patienten in Studienarm C mit dokumentieren Rezidiv im eCRF (bestätig mittels Tumorbeurteilung durch radiologische Bildgebung) konnte eine Monotherapie mit Nivolumab 3 mg/kg alle 2 Woche erhalten bis zum Eintreten eines Rezidivs oder bis zu einer maximalen Behandlungsdauer von 1 Jahr
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt (IIT-Population):** Rezidivfreies Überleben (*Reccurence-free Survival*, RFS) Das RFS war definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal-, oder fernmetastasiert), eines neuen primären Melanoms oder des Todes (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignet. Für Patienten die kein Rezidiv aufweisen und nicht verstarben, wurde das RFS zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung des Tumorstatus zensiert. **Sekundäre Endpunkte (IIT-Population):** Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) Das OS war definiert als Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Zeit bis zum Rezidiv (*Time to Recurrence*, TTR) Das TTR war definiert als Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem Auftreten eines Rezidivs (lokal-, oder fernmetastasiert) oder Melanom-bedingten Tod. Für Patienten die kein Rezidiv aufwiesen und nicht an ihrer Melanom-Erkrankung verstarben, wurde das TTR zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung des Tumorstatus zensiert. Das TTR ersetzt in diesem Studienkontext die normalweise für Krankheitsstadium IV angewandte Zeit bis zur Progression. Progressionsfreies Überleben 2 (*Progression/Recurrence free Survival 2*, PRFS2) *Crossover*-Patienten aus den Nivolumab- und Ipilimumab-kontrollierten Placebo-Arm (Arm C) konnten nach einem

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Rezidiv in den Nivolumab-Arm wechseln, war das PRFS2 wie folgt definiert: • Datum der ersten Krankheitsprogression gemäß *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) 1.1 über das initiale nicht resezierbare Rezidiv hinausgehend • Datum des zweiten Rezidivs bei Patienten ohne Krankheitszeichen nach Resektion des ersten resezierbaren Rezidivs • Todesdatum Sicherheit und Verträglichkeit (*Safety-Population*) Kontinuierliche Überwachung zu Baseline bis 90 Tage nach der letzten Behandlung Erfassung unerwünschter Ereignisse mit Hilfe *des Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 17.0 kodiert und nach CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, Version 4.0) in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert. Erhebungszeitunkte und -instrumente zur Wirksamkeit Die Bewertung der Frage, ob ein Rezidiv vorliegt, basiert auf Untersuchungen durch den Prüfarzt. Die Krankheit wurde zu Studienbeginn (Baseline) und anschließend alle 12 Wochen über 3 Jahre mittels Computertomographie (*Computed Tomography*, CT) oder Magentresonanz-tomographie (MRT), oder beidem, beurteilt. Ab dem 4. Jahr nach Randomisierung erfolgte die Bewertung alle 6 Monate. Ab einen Zeitraum von 5 Jahren bis zu einem maximalen Zeitraum von 6 Jahren wurde alle 6 Monate eine Lymphknoten-Sonographie durchgeführt.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn
7	Fallzahl	Geplante Rekrutierungszahl: 159 Patienten Zahl der tatsächlich rekrutierten Patienten: 167 (Nach einer Randomisierung im Verhältnis 1:1:1 erhielten 59 Patienten Nivolumab (Arm A), 56 Patienten Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) und 52 Patienten erhielten Placebo (Arm C))
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die IMMUNED-Studie wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung durchgeführt, die auf dem primären Endpunkt RFS basiert. Die Studie war gepowert für die Analyse des primären Endpunkts RFS zwischen den Behandlungsarmen Nivolumab-Monotherapie (Arm A) vs. Placebo (Arm C) und den Behandlungsarmen Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) vs. Placebo (Arm C). Hierbei handelt sich um zwei paarweise Vergleiche, weshalb ein Signifikanzlevel von α= 0,025 herangezogen wird. Für die mediane Zeit des RFS liegen keine konkreten Angaben vor und beziehen sich auf eine Spannweite von 6 bis 10 Monaten. Basierend auf diesen Angaben wurde daher ein

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		medianes RFS von 8 Monaten angenommen. Um einen Behandlungseffekt für das RFS mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,025, einer medianen Zeit für das RFS von 8 Monaten (ohne Behandlung) und einer medianen Zeit für das RFS von 12,5 Monaten (mit Behandlung, Hazard Ratio (HR) = 0,64) und einer Power von 80 % nachweisen zu können, wurde eine Mindestanzahl an 191 Ereignissen errechnet. Die Anzahl der Patienten wurde unter der Annahme eines 36-monatigen Rekrutierungszeitraums, eines 24-monatigen *Follow-ups* sowie einer *Drop-out* Rate von 10 % (für alle Studienarme) berechnet und beträgt 208 Patienten. Basierend auf diesen Berechnungen resultiert eine Anzahl von 104 Patienten pro Studienarm und einer Gesamtanzahl von 312 Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden. Die Ergebnisse der Studie CA209-238 (Nivolumab vs. Ipilimumab, adjuvante Therapie von Krankheitsstadium IIIB/C und IV nach Komplettresektion) zeigen ein medianes RFS von > 28 Monaten für die adjuvante Behandlung mit Nivolumab. Basierend auf diesen Ergebnissen, wurde für die IMMUNED-Studie eine mediane Zeit von 24 Monaten für das RFS für die Behandlungsarm (Arm A und Arm B) anstelle der zuvor herangezogenen medianen Zeit von 12,5 Monaten für das RFS herangezogen. Die Fallzahlen für die IMMUNED-Studie wurde unter Berücksichtigung der Ergebnisse der Studie CA209-238 sowie unter einer konservativen Abschätzung für das mediane RFS von 10 Monaten für den Placebo-Arm neu berechnet. Um einen Behandlungseffekt für das RFS für jeden Behandlungsarm (Arm A und Arm B) mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,025, einer medianen Zeit für das RFS von 10 Monaten (ohne Behandlung) und einer medianen Zeit für das RFS von 24 Monaten (mit Behandlung, Hazard Ratio (HR) = 0,417) und einer Power von 80 % nachweisen zu können, wurde eine Mindestanzahl an 90 Ereignissen errechnet. Unter Berücksichtigung dieser Umstände (benötige Anzahl von 90 Ereignissen im Vergleich zu 191 Ereignissen für das Studienprotokoll 1.0) wird die Anzahl an benötigten RFS-Ereignissen früher erreicht, weshalb in Version 2.0 des Studienprotokolls die *Follow-up* Zeit auf mindestens 6 Monate für alle Patienten reduziert werden konnte. Basierend auf diesen Berechnungen resultiert eine Anzahl von 48 Patienten pro Studienarm und einer Gesamtanzahl von 144 Patienten, die in die Studie eingeschlossen werden. Unter Berücksichtigung einer *Drop-out* Rate von 10 % werden insgesamt 159 Patienten (53 Patienten pro Arm) benötigt. Um ausreichende Daten für die finale Analyse des Gesamtüberlebens zur Verfügung zu haben, wurde im Rahmen der Version 3.0 des Studienprotokolls für das

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienende ein *Follow-up* von 24 Monate definiert, nach dem der letzte Patient die Studie beendet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Eine Interimsanalyse war 1 Jahr nach Beginn des Rekrutierungsstarts geplant, um die Sicherheit und den Rekrutierungsprozess zu bewerten. Eine zweite Interimsanalyse war nach 90 RFS-Ereignissen geplant.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über ein zentrales, inaktives Onlinesystem
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Blockrandomisierung (Blocklänge = 6) in drei Behandlungsarme im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach Lokalisation von Metastasen: Weichteil und nicht-viszeralen Metastasen=M1a vs. viszerale und/oder Hirnmetastasen=M1b/c und PD-L1 Status (positiv [≥ 5 %] vs. Negativ [< 5 %] und Studienzentrum.
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 Festlegung der Eignung der Patienten für die Studie und Unterzeichnung aller notwendigen Formulare des eCRFs durch den Patienten, erfolgte die Randomisierung. Das Onlinesystem zur Erzeugung der Randomisierung war 24 h pro Tag zugänglich. Nach dem das zugehörige Online-Formular gespeichert wurde, wurde der Prüfarzt über das Randomisierungsergebnis mit Hilfe eines automatisch generierten Fax informiert. Die Geheimhaltung der Randomisierungsliste wurde durch CRO Alcedis GmbH sichergestellt. Nach der Randomisierung, muss die Behandlung innerhalb eines maximalen Zeitfensters von 14 Tagen eingeleitet werden.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mit Hilfe eines zentralen, inaktiven Onlinesystems.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet. b) Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. c) Prüfärzte und das Protokollteam, welche die Zielgrößen beurteilen waren verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurde die Infusionsvolumina der farblosen Behandlungsmedikationen angepasst und weiterhin wurde Placebo-Infusionen nach

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		denselben Richtlinien zur Lieferung und Vorbereitung behandelt wie die aktiven Substanzen. In jedem Studienzentrum gab es einen unverblindeten Pharmazeuten/Beauftragen und einen unverblindeten klinischen Monitor zur Beaufsichtigung der Medikamentenbereitstellung und der unverblindeten Studiendokumentation. Im Falle eines Rezidivs und damit verbundenem Abbruch der Therapie, oder Rückzug der Patienteneinwilligungserklärung war eine Entblindung des Prüfarzt bezüglich der Behandlungszuweisung des jeweiligen Patienten möglich, um eine geeignete nachfolgende Therapieoption festzulegen. 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 Prüfarzt. Die Entblindung durch den Prüfarzt erfolgte elektronisch via des eCRF.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nivolumab-Placebo und Ipilimumab-Placebo wurden nach denselben Richtlinien zur Lieferung und Vorbereitung behandelt und angewandt wie Nivolumab und Ipilimumab.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Analysepopulationen:** *Intention-to-Treat-Population* (ITT): Auswertung aller randomisierten Patienten mit unterschriebener Einwilligungserklärung Für alle Wirksamkeitsanalysen wurden die ITT-Population zugrunde gelegt *Safety-Population:* Auswertung aller Patienten mit unterzeichneter Einwilligungserklärung, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten haben Für die Analysen zur Sicherheit und Verträglichkeit wurde die *Safety*-Population zugrunde gelegt *Per protocol-Population:* Auswertung aller Patienten der ITT-Population, die mindestens eine Dosis der vorhergesehenen Studienmedikation erhalten haben und keine schweren Protokollverstöße aufweisen. Die Definition von schweren Protokollverstößen sind im Statistischen Analyseplan (SAP) dokumentiert. Für alle Wirksamkeitsanalysen wurde die *Per protocol*-Population zugrunde gelegt, wenn ≥ 10% der ITT-

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Population aufgrund von Protokollverstößen für die Analyse nicht berücksichtigt werden konnten. **Primärer Endpunkt:** RFS: • Vergleich der Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mittels 2-seitigen log-rank-Test • Adjustierung der Multiplizität nach Hochberg, Ergebnisse werden als signifikant betrachtet, wenn beide p-Werte < 0,05 oder einer der beiden p-Werte <0,025 lagen • Schätzung des Hazard Ratios inklusive zugehörigen 97,5 %-KI über ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit dem Behandlungsarm als einzige Kovariate • Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt **Sekundäre Endpunkte:** OS: Wurde im Rahmen der im Dossier dargestellten Interimsanalyse nicht berechnet TTR: Wurde im Rahmen der im Dossier dargestellten Interimsanalyse nicht berechnet PRFS2: Wurde im Rahmen der im Dossier dargestellten Interimsanalyse nicht berechnet Sicherheit und Verträglichkeit Unerwünschte Ereignisse kodiert nach *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA Version 17.0); Schweregrad nach *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE Version 4.0)
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen Für das Auftreten von Rezidiven oder Tod wurden folgende Subgruppen analysiert: • Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (weiblich vs. männlich) • Stadieneinteilung (M1a vs. M1b vs. M1c und M1a+b vs. M1c) • ECOG-Perfomance Status (Grad 1 vs. Grad 0) • Gehirnmetastasen (M1c mit Gehirnmetastasen vs. M1c ohne Gehirnmetastasen)

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		• PD-L1-Expression (< 5 % vs. ≥ 5 %) • Melanom-Typ (SSM vs. NM vs. ALM vs. LMM vs. andere und nicht berichtet) • BRAF-Mutationsstatus (Mutation vs. Wildtyp) • NRAS-Stauts (Mutation vs. Wildtyp und nicht berichtet) • Adjuvante Therapie (ja vs. nein) • Vorausgegangene Strahlentherapie (ja vs. nein)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Mit Datenschnitt 02.07.2019 a) Gesamt n = 167 Nivolumab (Arm A) n= 59 Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) n= 56 Placebo (Arm C) n= 52 b) Gesamt n= 162 Nivolumab (Arm A) n= 56 Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) n= 55 Placebo (Arm C) n=51 c) Gesamt n= 162 Nivolumab (Arm A) n= 59 Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) n= 56 Placebo (Arm C) n= 52
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe dazu auch Flow-Chart unterhalb dieser Tabelle Mit Datenschnitt 02.07.2019 <u>Nivolumab (Arm A)</u> Randomisiert n= 59 (100 %) Behandelt n= 56 (94,9 %) Nicht behandelt n= 3 (5,1 %) Gründe: • Nicht die zugewiesene Behandlung erhalten Beendigung der Behandlungsphase n= 21 (35,5 %) Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes 02.07.2019: n = 35 (59,3 %) Gründe: • Rezidiv n =25 (42,3 %) • UE n= 7 (11,9 %) • Einwilligung zurückgezogen n=1 (1,7 %)

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		• Protokollverletzung n=2 (3,4 %) *Follow-up*: Patienten in der laufenden Studie Fortlaufend (für OS-Analyse) n =39 (66,1 %) Studienabbruch n=17 (28,8 %) Gründe: • Tod (Gesamtzahl zum Datenbankschluss) n= 8 (13,6 %) • *Lost-to follow-up* n=2 (3,4 %) • Einverständniserklärung zurückgezogen n=7 (11,9 %) Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) Randomisiert n= 56 (100 %) Behandelt n= 55 (98,2 %) Nicht behandelt n= 1 (1,8 %) Gründe: • Nicht die zugewiesene Behandlung erhalten Beendigung der Behandlungsphase n= 11 (19,6 %) Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes 02.07.2019: n = 44 (78,6 %) Gründe: • Rezidiv n = 7 (12,5 %) • UE n= 34 (60,7 %) • Einwilligung zurückgezogen n=1 (1,8 %) • Protokollverletzung n=1 (1,8 %) • Andere Gründe n=1 (1,8 %) *Follow-up*: Patienten in der laufenden Studie Fortlaufend (für OS-Analyse) n =37 (66,1 %) Studienabbruch n= 18 (32,1 %) Gründe: • Tod (Gesamtzahl zum Datenbankschluss) n= 6 (10,7 %) • Lost-to follow-up n= 2 (3,6%) • Einverständniserklärung zurückgezogen n=12 (21,4 %) Placebo (Arm C) Randomisiert n= 52 (100 %) Behandelt n= 51 (98,1 %) Nicht behandelt n= 1 (1,9 %) Gründe: • Nicht die zugewiesene Behandlung erhalten

Itema	Charakteristikum	Studieninformation
		Beendigung der Behandlungsphase n= 10 (19,2 %) Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnittes 02.07.2019: n = 41 (78,8 %) Gründe: • Rezidiv n = 36 (69,2 %) • UE n= 2 (3,8 %) • Einwilligung zurückgezogen n=2 (3,8 %) • Protokollverletzung n= 1 (1,9 %) *Follow-up*: Patienten in der laufenden Studie Fortlaufend (für OS-Analyse) n =35 (67,3 %) Studienabbruch n= 16 (30,8 %) Gründe: • Tod (Gesamtzahl zum Datenbankschluss) n= 7 (13,5 %) • *Lost-to follow-up* n=3 (5,7 %) • Einverständniserklärung zurückgezogen n=6 (11,5 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Start der Studie: 02.09.2015 Beginn und Ende der Studienaufnahme der Patienten: 02.09.2015 – 20.11.2018 Datenschnitt für Interims RFS-Auswertung: 02.07.2019 Medianes *Follow-up* zu Datenschnitt: 28,4 Monate Studienende: voraussichtlich Oktober 2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, da die Studie noch nicht beendet ist

a: nach CONSORT 2010.

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon; ADA = Anti-Drug Antikörper (*Anti-Drug Antibody*); AJCC = *American Joint Committee on Cancer*; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; 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*;); ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*;; HR = Hazard Ratio; imUE = i.v. = intravenös; Committee; kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = *Medical Dictionary for Regulatory Activities*; mg = Milligramm; MRT = Magnetresonanztomographie; NCI CTCAENCI CTCAE = *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse events*; PRFS2= *Progression free Survival 2;* 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); TTR= *Time to Recureence*; SOP = *Standard Operating Procedures;* SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); SOC = Systemorgan-klasse (*System Organ Class*); UE = unerwünschte(s) Ereignis(se); ULN = Normale Obergrenze (*upper limit of normal*); vs. = versus

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

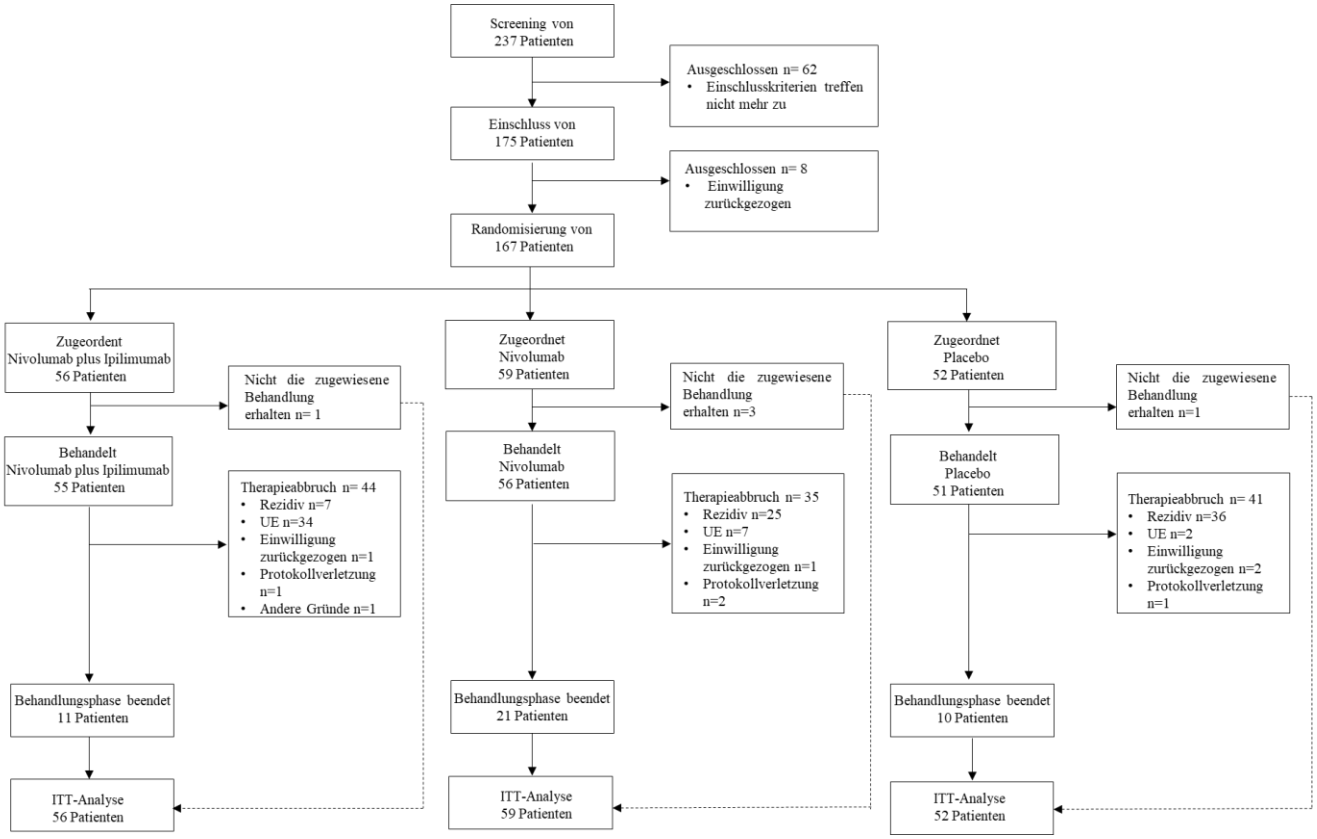


Abbildung 4-91 (Anhang): *Flow-Chart* für IMMUNED-Studie

Tabelle 4-126 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-238

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Primäres Studienziel:</u> Primäres Ziel war der Vergleich des rezidivfreien Überlebens (*Recurrence-free Survival*, RFS) bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIIB/C oder IV unter einer Nivolumab-Monotherapie vs. einer Ipilimumab-Monotherapie. <u>Sekundäre Studienziele:</u> Die sekundären Ziele der Studie waren: • Vergleich des Gesamtüberlebens (*Overall Survival*, 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. • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Stadium IIIB/C oder IV unter einer Nivolumab-Monotherapie vs. Ipilimumab-Monotherapie. • Beurteilung von *Programmed death-ligand 1* (PD-L1) als prädiktiver Biomarker für RFS. • Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) anhand des *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) *Quality of Life Questionnaire – 30-Item core* (QLQ-C30). <u>Explorative Studienziele:</u> Die explorativen Ziele der Studie waren: • Bewertung des Fernmetastasen-freien Überlebens (*Distant Metastases-Free Survival*, DMFS) bei Patienten im Krankheitsstadium IIIB/C zu Studienbeginn. • Bewertung des Zusammenhangs zwischen v-*Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B* (BRAF)-Mutationsstatus und klinischer Wirksamkeit (RFS, DMFS und OS sind nicht im Bericht der Interimsanalyse dargestellt). • 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 periphäre mononukleare Blutzellen [*Peripheral Blood Mononuclear Cells*, PBMC]) im Vergleich zu klinischen Ergebnissen. • Untersuchung der Auswirkung der natürlichen genetischen Variation (*Single Nucleotide Polymorphisms* [SNP]) ausgewählter Gene, einschließlich, aber nicht beschränkt auf, *Programmed Death Receptor-1* (PD-1), PD-L1, *Programmed Cell Death Ligand 2* (PD-L2) und *Cytotoxic T Lymphocyte Associated Antigen-4* (CTLA4) auf klinische Endpunkte und/oder die Inzidenz von UE. • Charakterisierung der Pharmakokinetik und Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung (wenn angemessen) hinsichtlich Sicherheit und Wirksamkeit. • Charakterisierung des immunogenen Potenzials von Nivolumab und Ipilimumab. • Untersuchung von Veränderungen hinsichtlich des Gesundheitszustandes in den einzelnen Behandlungsarmen sowie Beeinträchtigung der Fähigkeit, zu Arbeiten und normalen Aktivitäten nachzugehen, anhand des *EuroQol European Quality of Life- 5 Dimensions* (EQ-5D) bzw. des *Work Productivity and Activity Impairement: General Health* (WPAI:GH) Fragebogens.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Hypothese: 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.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Randomisierte, doppelblinde Studie der Phase III. Randomisierung in 2 Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv [≥ 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) Die Studie bestand aus 3 Phasen: *Screeningphase*, *Behandlungsphase* und *Follow-up-Phase*. Die Krankheit wurde zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage) im 1. Jahr bewertet. Im 2. Jahr erfolgte die Bewertung alle 12 Wochen (± 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, *Lost-to-Follow-up* oder Rückzug der Einwilligungserklärung nachbeobachtet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	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). **Amendment 8 (18.03.2015, Standorte: Nr. 10, 14, 16, 26, 95, 123, 126, 157)** Gemäß Anforderung des *Western Institutional Review Boards* (IRB) musste die Studienmedikation im Falle einer Schwangerschaft dauerhaft abgesetzt werden. **Amendment 9 (02.04.2015, alle Standorte)** Mit Amendment 9 wurden die Ein- und Ausschlusskriterien

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. **Amendment 10 (02.04.2015, Norwegen)** Gemäß den Anforderungen der *Norwegian Medicines Agency* (NOMA) und entsprechend der Leitlinie der *European Clinical Trial Facilitation Group* (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. **Amendement 11 (22.04.2015, Standort Nr. 21)** Gemäß Anforderung des IRB wurde für diesen Standort ergänzt, dass die Studienmedikation im Falle einer Schwangerschaft dauerhaft abgesetzt werden soll. **Amendment 12 (17.06.2015, Standort Nr. 17)** Gemäß Anforderung des *Washington University Institution Review Board* wurde die Vorgabe einer optionalen Biopsie nach einem im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehendem UE des Grades 3 und/oder Laborauffälligkeiten aus dem Protokoll gestrichen. **Amendment 13 (23.07.2015, Standort Nr. 189)** Gemäß Anforderung des westlichen IRB wurde für diesen Standort ergänzt, dass die Studienmedikation im Falle einer Schwangerschaft dauerhaft abgesetzt werden soll. **Amendment 14 (23.07.2015, Rumänien)** Nach Anforderung der Gesundheitsbehörde wurde die Beschreibung des Ablaufes zum Erlangen des Einverständnisses minderjähriger Patienten ergänzt. **Amendment 15 (06.08.2015, alle Standorte)** 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Amendment 16 (24.02.2016, alle Standorte) Mit Amendment 16 wurde ein größeres Zeitfenster für die Behandlungsvisiten und somit mehr Flexibiltät 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 *Standard Operating Procedures* (SOP) von Bristol-Myers Squibb (B-MS) aktualisiert. **Amendment 17 (04.08.2016; alle Standorte)** 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 Informationsbroschüre (V15) sowie weitere allgemeine Erläuterungen. **Amendment 18 (26.01.2017; alle Standorte)** Mit Amendment 18 wurde eine Interimsanalyse sowie der Wirkmechanismus von Ipilimumab, der Name und die Kontaktinformationen des neuen *Medical Monitors* ergänzt. Es wurde zudem bestätigt, dass die Entwicklung von Antikörpern gegen Ipilimumab (*Anti-Drug Antibody*, ADA) auch für Patienten unter Ipilimumab-Behandlung untersucht werden wird.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Sämtliche der folgenden Kriterien mussten für den Einschluss in die Studie erfüllt sein: 1) Unterzeichnete Einwilligungserklärung: a) Die Patienten mussten die von der IRB/*Independent Ethics Committee* (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. b) Fähigkeit und Bereitschaft der Patienten, sich an die geplanten Visiten, dem Behandlungszeitplan, die Laboruntersuchungen, Tumorbiopsien und weiteren Studienvorgaben zu halten. 2) Zielpopulation: a) Histologisch bestätigtes vollständig reseziertes Melanom Stadium IIIB/C oder Stadium IV gemäß

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		American Joint Committee on Cancer (AJCC)-Staging-System (7th Edition). Patienten mussten nach einem chirurgischen Eingriff frei von der Erkrankung sein; reseziertes Tumorgewebe musste negative Resektionsränder aufweisen. b) Sämtliche Melanome, mit Ausnahme von okularen/uvealen Melanomen, waren unabhängig vom Ursprungsort zulässig. Schleimhautmelanome waren auch zulässig. 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. d) Die vollständige Resektion muss innerhalb von 12 Wochen vor der Randomisierung stattgefunden haben. 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. 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). g) Vorliegen aller erforderlichen Röntgenbilder zu Studienbeginn vor dem Zeitpunkt der Randomisierung. h) Der *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status Score* sollte bei 0 oder 1 liegen. 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 (≥ 10 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. k) Neben einer neurochirurgischen Behandlung der ZNS-Metastasen war auch die adjuvante Bestrahlung nach der Resektion der ZNS-Metastasen zulässig. Eine Behandlung mit immunsupprimierenden Dosen systemischer Steroide (≥ 10 mg/Tag Prednison oder ein vergleichbarer Wirkstoff) musste mindestens 14 Tage vor Behandlungsbeginn abgebrochen worden sein. 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. m) Alle Ausgangs-Laborparameter sollten innerhalb von 14 Tagen nach der Randomisierung erhoben worden sein. Screening-Laborwerte mussten folgende Kriterien erfüllen: i. Leukozyten ≥ 2.000/µl ii. Neutrophile ≥ 1.500/µl iii. Thrombozyten ≥ 100 x 10^3/µl iv. Hämoglobin ≥ 9,0 g/dl v. Serumkreatinin ≤ 1,5x der normalen Obergrenze (*Upper Limit of Normal*, ULN) oder *Kreatinin-Clearance* > 40ml/min (mittels *Cockcroft/Gault*-Formel) vi. Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤3x ULN vii. Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤3x ULN viii. Gesamtbilirubin ≤ 1,5x ULN (mit Ausnahme von Patienten mit *Gilbert*-Syndrom, diese mussten Gesamtbilirubin < 3,0mg/dl aufweisen) 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. 3) Alter und Fruchtbarkeit: a) Männer und Frauen ≥ 15 Jahre (Männer und Frauen ≥ 18 Jahre, wenn der Einschluss von Patienten < 18

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Jahre durch regionale Bestimmungen und/oder institutionelle Richtlinien nicht zulässig war). 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. c) Frauen durften nicht stillen. 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. 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 (Regenerations-dauer 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 anwenden. 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 **Ausschlusskriterien:** Patienten, die eines der folgenden Ausschlusskriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: 1) Ausnahmen bezüglich der Zielerkrankung: a) Patienten mit karzinomatöser Meningitis. b) Vorbelastung durch okulares oder uveales Melanom. 2) Anamnese und Begleiterkrankungen: 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; *in situ* Blasenkrebs, *in situ*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Magenkrebs, *in situ* Darmkrebs, *in situ* Gebärmutterhalskrebs/Dysplasie oder Mammakarzinom *in situ*). b) Jede aktive oder jüngste Anamnese einer bekannten oder vermuteten Autoimmunkrankheit. Patienten mit Typ 1-*Diabetes mellitus* oder Resthypothyreose aufgrund von autoimmuner *Thyreoiditis*, die nur einen Hormonersatz erfordern, können teilnehmen. Patienten mit Hauterkrankungen (z. B. *Vitiligo*, *Psoriasis* oder *Alopezie*), 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. c) Patienten, bei denen innerhalb von 14 Tagen vor Behandlungsbeginn eine systemische Behandlung mit Kortikosteroiden (≥ 10 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. d) Vorangegangene Therapie des Melanoms mit Ausnahme des chirurgischen Eingriffs zur Entfernung von Melanom-Läsionen und/oder mit Ausnahme von adjuvanter Strahlentherapie (*Radiation Therapy*, RT) nach einem neurochirurgischen Eingriff zur Resektion von Läsionen des ZNS und adjuvanter Interferontherapie. Eine vorangegangene Therapie mit Inteferonen war zulässig, wenn sie ≥ 6 Monate vor der Randomisierung abgeschlossen worden war. 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. 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 (≥ 10 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. f) Jegliche schwere oder unbehandelte medizinische Erkrankung oder aktive Infektion, die gemäß

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. 3) Ergebnisse der körperlichen Untersuchung und Laborwerte: a) Positives Testergebnis auf Hepatitis B-Virus oder Hepatitis C-Virus, welches auf eine akute oder chronische Infektion hinweist. b) Positives Testergebnis auf das humane Immundefizienzvirus (HIV) in der Krankengeschichte oder bekannte Erkrankung an *Acquired Immunodeficiency Syndrome* (AIDS). 4) Allergien und unerwünschte Arzneimittelwirkung a) Allergie der Stufe ≥ 3 gegen humane monoklonale Antikörper in der Krankengeschichte. 5) Weitere Ausschlusskriterien a) Gefangene oder Personen, die unfreiwillig inhaftiert waren. b) Personen, die zur Behandlung einer psychischen oder physischen (z. B. ansteckende Krankheit) Erkrankung zwangseingewiesen waren. c) Schwangere oder stillende Frauen. d) Psychologische, familiäre, soziologische oder geographische Umstände, die potenziell die *Compliance* zum Studienprotokoll und zu den geplanten *Follow-up*-Visiten erschweren könnten; diese Umstände sollten mit dem Patienten vor Einschluss in die Studie besprochen werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische, internationale Studie durchgeführt in 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).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Ipilimumab (Arm A):</u> 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. <u>Nivolumab (Arm B):</u> Nivolumab 3 mg/kg i.v. alle 2 Wochen+Ipilimumab-Placebo alle 3 Wochen für 4 Dosen (Induktionsphase); ab Woche 24 alle 12 Wochen (Erhaltungsphase). Die maximale Behandlungsdauer in beiden Armen betrug 1 Jahr. Eine Behandlung von Patienten mit Nivolumab oder Ipilimumab wurde bis zum Erreichen der maximalen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Behandlungsdauer von 1 Jahr, bis zum Eintreten eines Rezidivs, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung fortgesetzt. 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. Das Auslassen einer Dosis von > 6 Wochen führte zum Behandlungsabbruch.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** • Rezidivfreies Überlebens (*Recurrence Free Survival*, RFS) Rezidivfreies Überleben war definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem des ersten Rezidivs (lokal, regional oder fern-metastasiert), eines neuen primären Melanoms oder Tod (aus jeglichem Grund), je nachdem was sich zuerst ereignete. 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. **Sekundäre Endpunkte:** • Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) 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. • Sicherheit und Verträglichkeit (UE, SUE, Todesfälle,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Laborauffälligkeiten) Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit von Nivolumab und Ipilimumab, insbesondere die Häufigkeit und das Neuauftreten von UE, SUE, Todesfällen und Laborauffälligkeiten. Sämtliche UE wurden gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Version 20.0 kodiert. Unerwünschte Ereignisse und Laborwerte wurden gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (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. • PD-L1 Expression als prädiktiver Biomarker für RFS Dieser Endpunkt wurde anhand des Endpunktes RFS basierend auf den PD-L1 Expressionslevels gemessen. • Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der validierten EORTC QLQ-C30-Skalen 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. **Explorative Endpunkte:** • Weitere Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit: UE, die zu einem Behandlungsabbruch oder einer Dosisanpassung führten, ausgewählte UE, imUE und andere Ereignisse von besonderem Interesse. Die weitere Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit basierte auf der Inzidenz von UE, die zu einem Behandlungsabbruch führten, von UE, die zu einer Dosisanpassung führten, ausgewählte UE, imUE und andere Ereignisse von besonderem Interesse. Die Analyse der ausgewählten UE umfasste die Inzidenz, Zeit bis zum Auftreten und Zeit bis zum Abklingen eines UE. • Fernmetastasenfreies Überleben (*Distant Metastases-Free Survival*, DMFS) 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. • Zusammenhang zwischen BRAF-Mutationsstatus und klinischer Wirksamkeit (RFS, DMFS und OS) Beurteilung der Konsistenz des Behandlungseffektes in Abhängigkeit vom BRAF-Mutationsstatus (BRAF-Mutation, BRAF-Wildtyp) anhand von RFS, DMFS und OS. • Charakterisierung des immunogenen Potenzials von Nivolumab und Ipilimumab Anhand von ADA im Serum und der neutralisierenden Wirkung von ADA auf Nivolumab und Ipilimumab. • Generische Lebensqualität gemessen mittels EuroQol EQ-5D sowie WPAI:GH
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	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. Das 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 Behandlungseffektes und einer möglichen Heilung berechnet. Etwa 800 Patienten waren zur Randomisierung im Verhältnis 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 *Hazard Ratios* (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 *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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		finale Analyse erwarteten Ereignisse). Für die Interims-RFS-Analyse ergab sich bei der Anzahl von 360 Ereignissen innerhalb des *Follow-up* 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 *Follow-up* 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 *Interactive Voice Response System* (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Randomisierung in die 2 Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv [≥ 5 %] vs. negativ [< 5 %]/nicht quantifizierbar) und AJCC-Stadien-einteilung/Metastasierungsstadium zu 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 „*subject number*“ 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 „subject number“ und Randomisierung mittels IVRS.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet. b) Prüfärzte und Studienpersonal waren verblindet. c) Prüfärzte, 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. In jedem Studienzentrum gab es einen unverblindeten Pharmazeuten/Beauftragten und einen unverblindeten klinischen Monitor zur Beaufsichtigung der Medikamenten-bereitstellung und der unverblindeten Studiendokumentation. Ein unabhängiges Datenkontrollkommittee (*Data Monitoring Committee*, DMC) hatte Zugang zu Berichten unverblindeter Studiendaten.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS. Eine Entblindung der Behandlungs-zuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit im Notfall oder bei einer Schwangerschaft war möglich, sofern die Kenntnis über die Medikation entscheidend für das weitere Vorgehen im Umgang mit dem Patienten war. Über die Entblindung entschied der behandelnde Arzt/Prüfarzt. Die Entblindung erfolgte via IVRS. Zudem konnten ausgewählte B-MS-Mitarbeiter vor der Datenbanksperre 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. Zur weiteren Minimierung der Verzerrung waren das zentrale Studienteam des Sponsors and die Studienmitarbeiter gegenüber den Ergebnissen der PD-L1-Analyse verblindet.
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	Die finale RFS-Analyse war nach Erreichen von 450 RFS Ereignissen- geplant. Die RFS-Auswertung für die Interimsanalyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, wenn alle Patienten im Minimum 18 Monate lang im *Follow-up* 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. Ein hierarchisches Modell wurde für den Hypothesentest der Überlegenheit von Nivolumab und Ipilimumab hinsichtlich RFS und OS angewendet. Bei signifikantem Ergebnis des RFS (mit einem Signifikanzniveau von 0,05 nach *O'Brien-Fleming* Grenzen) wurde der sekundäre Endpunkt OS getestet (mit einem Signifikanzniveau von 0,05 nach *O'Brien-Fleming* Grenzen). 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. **Wirksamkeit**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Primäranalyse des RFS wurde als 2-seitiger *log-rank*-Test stratifiziert nach PD-L1 Status, Krankheitsstadium im Vergleich des experimentellen Arms mit dem Kontrollarm durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem 97,56 %-Konfidenz-intervall wurden mittels *Cox Proportional Hazards*-Modell mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate stratifiziert nach den oben genannten Faktoren errechnet. Die Verteilung der RFS in beiden Behandlungsarmen wurde nach *Kaplan-Meier* geschätzt. Der Median und das 95 %-Konfidenz-intervall wurden basierend auf den *log-log*-transformierten Konfidenzintervallen für die Überlebensfunktion konstruiert. Die Raten zu festen Zeitpunkten (6, 12, 18, 24, 30, 36 Monate; abhängig vom minimalen *Follow-up*) leiten sich aus der *Kaplan-Meier*-Schätzung ab und die korrespondierenden Konfidenzintervalle leiten sich aus der *Greenwood*-Formel für die Herleitung der Varianz und der *log-log*-Transformation der Überlebensfunktion ab. Die Analyse des OS wurde als 2-seitiger *log-rank*-Test stratifiziert nach PD-L1 Status, Krankheitsstadium im Vergleich des experimentellen Arms mit dem Kontrollarm durchgeführt. Die HR mit 2-seitigem (1-adjustiertem α) % Konfidenzintervall wurden mittels *Cox*-Modellierung mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate stratifiziert nach den oben genannten Faktoren errechnet. Die Verteilung des OS in beiden Behandlungsarmen wurde nach *Kaplan-Meier* geschätzt. Der Median und das 95 %-Konfidenzintervall wurden basierend auf den *log-log*-transformierten Konfidenz-intervallen für die Überlebensfunktion konstruiert. Die Raten zu festen Zeitpunkten (6, 12, 18, 24, 30, 36 Monate; abhängig vom minimalen *Follow-up*) leiten sich aus der *Kaplan-Meier*-Schätzung ab und die korrespondierenden Konfidenzintervalle leiten sich aus der *Greenwood*-Formel für die Herleitung der Varianz und der *log-log*-Transformation der Überlebens-funktion ab. Die Analyse der DMFS erfolgte bei Patienten im Krankheitsstadium III und wurde als 2-seitiger *log-rank*-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 *Cox*-Modellierung mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate stratifiziert nach den oben genannten Faktoren errechnet. Die Verteilung des DMFS in beiden Behandlungsarmen wurde nach *Kaplan-Meier* geschätzt. Der Median und das 95 %-Konfidenzintervall wurden basierend auf den *log-log*-transformierten Konfidenzintervallen für die Überlebensfunktion konstruiert. Die Raten zu festen Zeit-punkten (6, 12, 18, 24, 30, 36 Monate; abhängig vom minimalen *Follow-up*) leiten sich aus der *Kaplan-Meier*-Schätzung ab und die korrespondierenden Konfidenzintervalle leiten sich aus der *Greenwood*-Formel für die Herleitung der Varianz und der *log-log*-Transformation der Überlebens-funktion ab.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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, Standard-abweichung, 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. Zur Auswertung der PD-L1-Expression als potenziellen prädiktiven Biomarker wurde ein *Cox Proportional Hazards*-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 *Kaplan-Meier*-Methode geschätzt. Diese Analysen waren rein deskriptiv und nicht an Multiplizität adjustiert. **Sicherheit und Verträglichkeit** Patienten, die mindestens eine Behandlung mit der Studien-medikation erhalten hatten, wurden in die Analyse zur Sicherheit eingeschlossen (*All Treated-Population*). 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 *National Cancer Institute Common Terminology Criteria* (NCI CTCAE), Version 4.0 nach Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Terms* (PT) kodiert sowie gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (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.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Hinsichtlich RFS, OS und DMFS waren Sensitivitätsanalysen, Subgruppenanalysen und multivariate Analysen (RFS, OS) geplant.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	<u>Mit Datenschnitt 29.01.2021:</u> a) Gesamt N = 906 (100,0%) Nivolumab N = 453 (100,0%) Ipilimumab N = 453 (100,0%)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	b) Gesamt n = 905 (99,9%) Nivolumab n = 452 (99,8%) Ipilimumab n = 453 (100,0% c) Gesamt n = 906 (100,0%) Nivolumab n = 453 (100,0%) Ipilimumab n = 453 (100,0%)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe dazu auch Flow-Chart unterhalb dieser Tabelle <u>Mit Datenschnitt 29.01.2020:</u> <u>Nivolumab 3 mg/kg</u> Randomisiert N = 453 (100%) Behandelt n = 452 (99,8%) Nicht behandelt n = 1 (0,2%) Gründe: • Einverständnis zurückgezogen n = 1 (0,2%) Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 29.01.2020: n = 452 (100,0%) Gründe: • Rezidiv n = 121 (26,8%) • Toxizität n = 41 (9,1%) • UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 5 (1,1%) • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 5 (1,1%) • Einverständnis zurückgezogen n = 2 (0,4%) • andere Gründe n = 3 (0,7%) • Behandlungsphase abgeschlossen n= 275 (60,8 %) Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 29.01.2020: n = 316 (69,9 %) Studienabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 29.01.2020: n = 136 (30,1 %) Gründe: • Tod n = 98 (21,7 %) • Einverständnis zurückgezogen n = 20 (4,4 %) • *Lost to Follow-up* n = 13 (2,9 %) • Andere Gründe: n = 5 (1,1 %) <u>Ipilimumab 10 mg/kg</u> Randomisiert N = 453 (100,0%) Behandelt n = 453 (100,0%) Nicht behandelt n = 0 (0%) Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 29.01.2020: n = 453 (100,0%) Gründe:

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Rezidiv n = 100 (22,1%) • Toxizität n = 208 (45,9%) • UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 5 (1,1%) • Patientenwunsch Behandlungsabbruch n = 9 (2,0%) • Einverständnis zurückgezogen n = 3 (0,7%) • schlechte/keine Compliance n = 1 (0,2%) • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 (0,2%) • andere Gründe n = 3 (0,7%) • Behandlung abgeschlossen n = 123 (27,2 %) • Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 29.01.2020: n = 298 (65,8%) Studienabbruch zum Zeitpunkt des Datenschnitts 29.01.2020: n = 155 (34,2 %) Gründe: • Tod: n = 108 (23,8 %) • Einverständnis zurückgezogen: n = 29 (6,4 %) • *Lost to Follow-up:* n = 10 (2,2 %) • Andere Gründe: n = 8 (1,8 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	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. Datenschnitt für Interims RFS-Auswertung 12.06.2017 Minimum *Follow-up* zu Datenschnitt: ~ 18 Monate Datenschnitt für finale RFS-Analyse: 01/2020 Studienende: voraussichtlich 12/2025
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Nicht zutreffend, da die Studie noch nicht beendet ist.
a: nach CONSORT 2010.		

ACTH = Adrenocorticotropes Hormon; ADA = Anti-Drug Antikörper (*Anti-Drug Antibody*); AJCC = *American Joint Committee on Cancer*; ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; BRAF = *v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B*; CONSORT = *Consolidated Standards of Reporting Trials*; CT = Computer-tomographie; 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
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 = Systemorgan-klasse (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		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

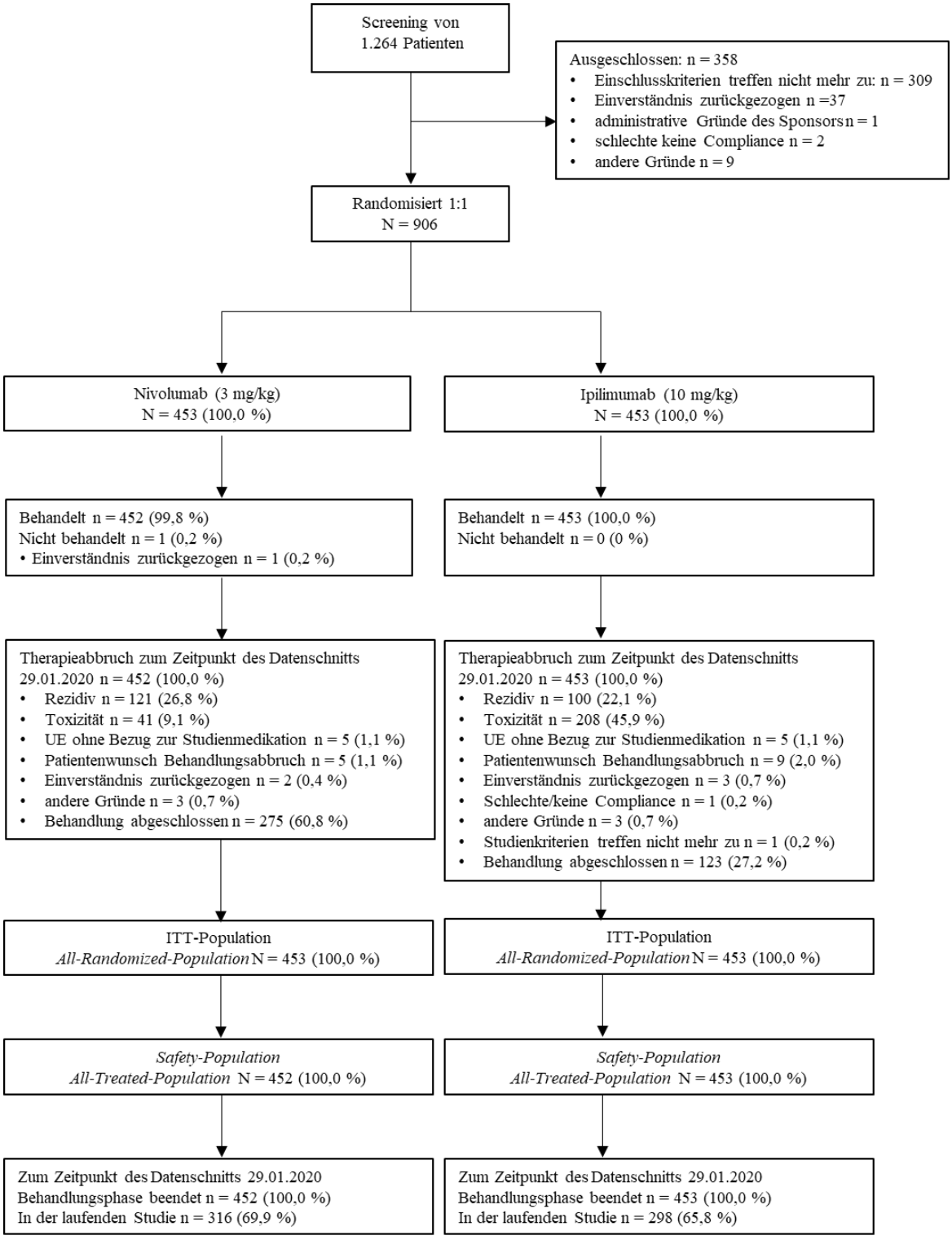


Abbildung 4-92 (Anhang): *Flow-Chart* für Studie CA209-238

Tabelle 4-127 (Anhang): Studiendesign und medthodik für Studie CA184-029

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Studienziel: Primäres Ziel war der Vergleich des rezidivfreien Überlebens (*Recurrence-free Survival*, RFS) bei Patienten mit vollständig reseziertem Hochrisiko-Melanom im Stadium IIIa (Metastasen > 1 mm Tumordicke), Stadium IIIB und c (ohne *In-transit*-Metastasen unter einer Ipilimumab-Monotherapie vs. Placebo. Sekundäre Studienziele: Die sekundären Studienziele waren: • Bewertung, ob eine postoperative adjuvante Therapie mit Ipilimumab das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) im Vergleich zu Placebo verbessert. • Bewertung, ob eine post-operative adjuvante Therapie mit Ipilimumab das Fernmetastasen-freie Überleben (*Distant Metastases-free Survival*, DMFS) im Vergleich zu Placebo verbessert. Vergleich der Sicherheitsprofile (unerwünschte Ereignisse, UE) zwischen Patienten unter Ipilimumab-Behandlung gegenüber Patienten unter Placebo-Behandlung. • Vergleich der Lebensqualität (*Health-Related Quality of Life*, HRQoL) und des qualitätsadjustierten Überlebens (*Quality-Adjusted Survival*, QAS) zwischen beiden Behandlungsarmen (Ipilimumab vs. Placebo). Hypothese: 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.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	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 (*American Joint Committee on Cancer*; Stadium IIIa [Metastasen > 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) Die Studie bestand aus 3 Phasen: *Screeningphase*, *Behandlungsphase* (bestehend aus einer Induktionsphase und einer Erhaltungsphase) und *Nachbeobachtungsphase* (*Follow-up*).

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Patienten wurden bis zum Erreichen der maximalen 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. Die Krankheit wurde zu Studienbeginn und anschließend alle 12 Wochen (± 2 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.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	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. **Amendment 1 (02.07.2008, Deutschland)** 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. **Amendment 2 (09.10.2008, alle Standorte)** Auf Antrag der *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) wurde mit diesem Amendment ein weiteres Ausschlusskriterium definiert, um Patienten mit autoimmunen Neuropathien auszuschließen. Weiterhin war eine Empfängnisverhütung bei Frauen im gebärfähigen Alter bis zu 12 Wochen nach der letzten Gabe der Studienmedikation durchzuführen. Für die Durchführung eines Schwangerschaftstest während des Screenings war kein Serum mehr erforderlich. Aufgrund der Korrektur im Behandlungsabschnitt des Protokolls wurde festgelegt, dass die Behandlung während der Induktionsphase beim Auftreten einer Krankheitsprogression abgebrochen werden sollte. Weiterhin wurde mit dem Amendment bestimmt, dass Autoimmunitätstests zentral- und nicht lokal durchgeführt werden sollten. Anforderungen zur Herstellung der Studienmedikation wurden analog zur Prüferinfomation (*investigator's brochure*) angepasst. **Amendment 3 (19.01.2009, alle Standorte)** Nach sorgfältiger Überprüfung eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE; Grad 3 Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) mit nachfolgender Grad 5 Sepsis) durch das Datenkontrollkomitee (*Data Monitoring Committee*, DMC), welches für das Ipilimumab-Programm eingeführt worden war, wurde eine Anpassung der Kriterien zum Über-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		springen von Ipilimumab-Dosen vorgenommen, damit diese konservativer waren. **Amendment 5 (02.10.2009, alle Standorte)** 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. **Amendment 6 (29.04.2011, alle Standorte)** 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. **Amendment 7 (21.09.2011, alle Standorte)** 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. **Amendment 8 (15.05.2013, Frankreich)** 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. **Amendment 9 (13.05.2015, alle Standorte)** 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). **Amendment 10 (13.05.2015, alle Standorte)** 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. **Amendment 11 (13.05.2015, alle Standorte)** 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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		einschließlich klinischer Sicherheitsdaten wurden aktualisiert; administrative und geringfügige redaktionelle Änderungen wurden vorgenommen. **Amendment 12 (13.05.2015, alle Standorte)** 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 *Follow-up*-Bewertungen ergänzt und der Zeitplan für diese Langzeitbewertungen der Verlaufskontrolle (*Follow-up*) näher erläutert. Für mehrere Auftragsforschungsunternehmen (*Clinical Research Organizations*, CRO) wurden die Aktivitäten nach der Datenbanksperre für die finalen DMFS- und OS-Analysen abgeändert. Zudem wurden administrative und kleinere redaktionelle Änderungen vorgenommen.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	**Einschlusskriterien:** Sämtliche der folgenden Kriterien mussten für den Einschluss in die Studie erfüllt sein: • Männer und Frauen ≥ 18 Jahre. • 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 *In-transit*-Metastasen. • Vollständige Entfernung der Lymphknoten innerhalb von 12 Wochen (84 Tage) vor der Randomisierung. • Adäquate Resektion der Lymphknoten im Stadium III gemäß den Kriterien für adäquate chirurgische Eingriffe bezüglich vollständiger Lymphknotenentfernung (*Complete Lymph Node Dissection*, 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. • Krankheitsfreier Status (kein lokoregionäres Rezidiv oder Fernmetastasierung) und kein klinischer Hinweis auf Hirnmetastasen. • 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. • *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) *Performance Status* 0 oder 1.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen: • Mukosales oder okulares Melanom oder ein Melanom unbekannten Ursprungs. • Radiotherapie im Bereich der Lymphknoten-Dissektion nach chirurgischem Eingriff. • Vorherige Therapie des Melanoms mit Ausnahme chirurgischer Eingriffe zur Entfernung von Läsionen des primären Melanoms; Patienten mit vorheriger Interferontherapie waren nicht zulässig. • 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). • Patienten mit Autoimmunerkrankungen. • Patienten mit dokumentierter Vorgeschichte einer entzündlichen Darmerkrankung, einschließlich *Colitis ulcerosa* und *Morbus Crohn*. • Patienten mit Vorgeschichte symptomatischer Erkrankungen (z. B. rheumatoider *Arthritis*, autoimmuner *Thyreoiditis*), autoimmuner *Hepatitis*, progressiver systemischer Sklerose (*Sklerodermie*), systemischer *Lupus erythematodes* oder autoimmuner *Vaskulitis*. • Patienten mit motorischen Neuropathien autoimmunen Ursprungs (z. B. *Guillain-Barré Syndrom*). • Sekundäre maligne Erkrankungen in den letzten 5 Jahren, mit Ausnahme eines operativ kurierten *Carcinoma in situ* der Zervix und Basal- oder Plattenepithelkarzinom der Haut.;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	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)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<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 (±3 Tage) in Form von 4 Einzeldosen verabreicht. Während der Erhaltungsphase wurde Ipilimumab (i.v. 10 mg/kg) alle 12 Monate (±2 Wochen), ab Woche 24 bis maximal 3 Jahre nach der Randomisierung verabreicht. <u>Placebo (Arm B):</u> Während der Induktionsphase wurde Placebo (i.v. Kochsalzlösung) an den Tagen 1, 22, 43 und 64 (±3 Tage) in Form von 4 Einzeldosen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		verabreicht. Während der Erhaltungsphase wurde Placebo (i.v. Kochsalzlösung) alle 12 Monate (±2 Wochen), ab Woche 24 bis maximal 3 Jahre nach der Randomisierung verabreicht. Die Behandlung von Patienten mit Ipilimumab/Placebo wurde bis zum Erreichen der maximalen Behandlungsdauer, Auftreten eines lokalen Rezidivs, Fernmetastasen, inakzeptabler Toxizität oder Rückzug der Einwilligungserklärung durch den Patienten fortgesetzt. Während des *Follow-up* wurde weder Ipilimumab noch Placebo verabreicht, und die weitere Behandlung lag im Ermessen des Prüfarztes. Ein *Cross-over* zur Behandlung mit Ipilimumab war nicht erlaubt. Eine Dosisreduktion war nicht erlaubt; gemäß definierter Kriterien war möglich, bei Vorliegen von UE, nach Einschätzung des Prüfarztes Dosierungen auszulassen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primärer Endpunkt:** • Rezidivfreies Überleben (*Recurrence-free Survival*, RFS) 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 (*Independent Review Committee*, IRC) 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. **Sekundäre Endpunkte:** • Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) 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. • Fernmetastasen-freies Überleben (*Distant Metastases-free Survival*, DMFS) 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. • Sicherheit und Verträglichkeit ○ Im Studienverlauf auftretende UE Die Beurteilung der Sicherheit und Verträglichkeit der *Safety*-Population (alle behandelten Patienten) basierte

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. ▪ 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 Datumsangabe. ▪ Unerwünschte Ereignisse wurden durch den Prüfarzt gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Systemorganklassen (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Terms* (PT) Version 16.1 kodiert. Die Klassifizierung erfolgte gemäß *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE). Unerwünschte Ereignisse, die in Zusammenhang mit der Studienbehandlung (Einstufung: sicher, wahrscheinlich, möglich oder unbekannt [nicht berichtet]) standen, wurden als „arzneimittelbedingt“ definiert. o Im Studienverlauf auftretende mit dem Immunsystem im Zusammenhang stehende UE (*immune-related Adverse Events*, irUE) 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. ▪ 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. o Im Studienverlauf auftretende immunvermittelte unerwünschte Reaktionen (imUR) 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. Die Definition von imUR und die Methodik für die imUR-Analyse wurden gemeinsam vom Sponsor und der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		FDA im Rahmen der Erstzulassung von 3 mg/kg KG Ipilimumab als Monotherapie entwickelt. Die Beurteilungen von imUR-Daten durch den Prüfarzt wurden retrospektiv erfasst. o Mehrfaches Vorkommen von UE 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-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. • Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module 30* (EORTC QLQ-C30)-Skalen Die Lebensqualität (QoL) wurde mittels EORTC QLQ-C30-Skalen ermittelt. Das qualitätsadjustierte Überleben (*Quality-Adjusted Survival*, QAS) wurde mit der qualtiätsadjustierten Zeit ohne Symptomatik und Toxizität (*Quality-adjusted time without symptoms and toxicity*, Q-TwiST)-Methodik analysiert. • Weitere erfasste Variablen Die weiteren erfassten Variablen zählten nicht zu den im Protokoll spezifizierten Studienzielen. Dazu gehörten Expositionsvariablen, Vitalparameter, Gewicht, Elektrokardiogramm, körperliche Untersuchung und ECOG-*Performance Status*, Tod, stationäre Aufnahme, klinische Laborparameter, Anti-Ipilimumab-Antikörper, neutralisierende Antikörper und Autoimmunität.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Es gab keine relevanten Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	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

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 ≥ 4 positive Lymphknoten) durchgeführt (α = 0,05). Für die Bestimmung der Fallzahl wurde 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. 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 *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) 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. 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 ist 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). Keine RFS-Interimsanalyse war vor diesem Zeitpunkt geplant. Die Studie war ebenfalls für die sekundären Endpunkte DMFS und 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. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit ≥ 4 positive Lymphknoten) durchgeführt (α = 0,05). Die Grenzen für die Interimsanalyse, welche gleichzeitig mit der RFS-Analyse standfand, wurden nach *O'Brien-Fleming* 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. 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 ≥ 4 positive Lymphknoten) für den Vergleich des OS beider Behandlungsarme durchgeführt (α = 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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 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.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die RFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, sobald alle Patienten 16 Monate lang im *Follow-up* beobachtet worden waren (≈ 3,59 Jahre nach Studienbeginn). 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 (≈ 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 (≈ 5,54 Jahre nach Studienbeginn).
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung erfolgte über das *Interactive Voice Response System* (IVRS).
8b	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 ≥ 4 positive Lymphknoten). Für die Randomisierung wurde ein Minimierungsverfahren angewendet.
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 „*subject number*“ 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	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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) Patienten waren verblindet. 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 (*Data Monitoring Committee*, DMC) konnte auf Anfrage hin entblindet werden. 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. Bei Entblindung wurde die Behandlung des Patienten abgebrochen.
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	Die formalen Analysen von RFS, DMFS und OS wurden zeitversetzt durchgeführt. Die RFS-Analyse war hinsichtlich Fallzahl und Power für den Zeitpunkt geplant, sobald alle Patienten 16 Monate lang im *Follow-up* beobachtet worden waren (≈ 3,59 Jahre nach Studienbeginn). 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 (≈ 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 (≈ 5,54 Jahre nach Studienbeginn). Für diese Studie wurde ein statistischer Analyseplan (SAP) vorbereitet. Alle statistischen Analysen wurden unter Verwendung von SAS® Version 9.2 (SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) durchgeführt. 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.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		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. Die *time-to-event*-Variablen der Behandlungsarme wurden mittels *log-rank*-Test verglichen und mittels *Kaplan-Meier* (KM)-Kurven zusammengefasst. Die Konfidenzintervalle (KI) für die mediane Zeit bis zum Ereignis und die HR mit den entsprechenden 2-seitigen KI wurden berechnet. **Wirksamkeit** Es wurde ein hierarchisches Modell zur Überprüfung der Hypothese des Unterschieds beider Behandlungsarme hinsichtlich RFS, OS und DMFS angewendet. Bei einem signifikanten Ergebnis ($\alpha = 0,05$) des RFS war eine hierarchische Analyse des sekundären Endpunkts OS vorgesehen (Gesamtsignifikanzniveau von 0,05, nach *O'Brien-Fleming* Grenzen). Bei einem signifikanten Ergebnis ($\alpha = 0,05$) 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. Wenn nicht anders angegeben, dann basierten sämtliche Analysen auf der ITT-Population gemäß Randomisierung. Die RFS-Verteilung (gemäß IRC) wurde nach der *Kaplan-Meier Product-Limit*-Methode je Behandlungsarm geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI des medianen RFS wurden anhand der *Brookmeyer-Crowley*-Methode berechnet, unter Einsatz der *log-log*-Transformation. Die Primäranalyse des RFS wurde als 2-seitiger *log-rank*-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 ≥ 4 positive Lymphknoten) zum Vergleich beider Behandlungsarme durchgeführt. Hierfür wurde ein 2-seitiges α von 0,05 verwendet. Die HR und 95 %-KI von Ipilimumab gegenüber Placebo wurden mittels *Cox*-Modell stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIa vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit ≥ 4 positive Lymphknoten) zum Zeitpunkt der Randomisierung mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate geschätzt. 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 *Kaplan-Meier-Product-Limit*-Methode mit den korrespondierenden *log-log*-transformierten 95 %-KI geschätzt. 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. Die Verteilung der Endpunkte OS und DMFS (gemäß IRC) wurde für jeden Behandlungsarm nach der *Kaplan-Meier Product-Limit*-Methode

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		geschätzt. Die 2-seitigen 95 %-KI des medianen OS und des DMFS wurden anhand der *Brookmeyer-Crowley*-Methode berechnet, unter Einsatz der *log-log*-Transformation. Die Primäranalyse des OS und DMFS (gemäß IRC) wurde als 2-seitiger *log-rank*-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 ≥ 4 positive Lymphknoten) zum Vergleich beider Behandlungsarme durchgeführt. *O'Brien-Fleming*-Grenzen wurden zur Gewährleistung eines Gesamt-Signifikanzniveaus von 0,05 verwendet. Die HR und das 2-seitige (1-α) %-KI von Ipilimumab gegenüber Placebo wurden mittels *Cox*-Modell stratifiziert nach Krankheitsstadium (IIIa vs. IIIB vs. IIIC mit 1-3 positive Lymphknoten vs. IIIC mit ≥ 4 positive Lymphknoten) zum Zeitpunkt der Randomisierung mit dem Behandlungsarm als einziger Kovariate geschätzt. Die jährlichen OS und DMFS-Raten, z. B. nach einem Jahr, wurden für jeden Behandlungsarm anhand der *Kaplan-Meier-Product-Limit*-Methode mit den korrespondierenden *log-log*-transformierten 95 %-KI geschätzt. **Sicherheit und Verträglichkeit** 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. Sämtliche UE-Analysen basierten auf der *Safety*-Population, wenn nicht anders angegeben. Es wurden keine formalen Vergleiche/statistische Analysen durchgeführt. Alle Daten zur Sicherheit und Verträglichkeit wurden gemäß NCI CTCAE, Version 3.0 klassifiziert und gemäß *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) Systemorganklasse (*System Organ Class*, SOC) und *Preferred Term* (PT), Version 16.1 kodiert.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Es wurden verschiedene modifizierte OS- und DMFS-Sensitivitätsanalysen geplant. Hinsichtlich RFS sind Sensitivitätsanalysen und Subgruppenanalysen durchgeführt worden. 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.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden,	a) Gesamt N = 951 (100,0 %) Ipilimumab N = 475 (100,0 %) Placebo N = 476 (100,0 %) b) Gesamt n = 945 (99,4 %) Ipilimumab n = 471 (99,2 %)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Placebo n = 474 (99,6 %) c) Gesamt n = 951 (100,0 %) Ipilimumab n = 475 (100,0 %) Placebo n = 476 (100,0 %)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<u>Ipilimumab 10 mg/kg KG</u> Randomisiert N = 475 (100,0 %) Behandelt n = 471 (99,2 %) Nicht behandelt n = 4 (0,8 %) Gründe: • Einverständnis zurückgezogen n = 2 (0,4 %) • UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 1 (0,2 %) • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 (0,2 %) Beendigung der Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26.07.2013 n = 24 (5,1 %) Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26.07.2013: n = 399 (84,7 %) Gründe: • Rezidiv n = 132 (28,0 %) • Unerwünschtes Ereignis n = 244 (51,8 %) o UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 230 (48,8 %) o UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 9 (1,9 %) o UE ohne und mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 5 (1,1 %) • Schlechte/keine Compliance n = 1 (0,2 %) • Tod n = 3 (0,6 %) • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 (0,2 %) • Einverständnis zurückgezogen n = 16 (3,4 %) • Schwangerschaft n = 1 (0,2 %) • Andere Gründe n = 1 (0,2 %) Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26.07.2013: n = 48 (10,2 %) Beendigung der Behandlungsphase bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 31.01.2016 n = 63 (13,4 %) Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 31.01.2016: n = 408 (86,6 %) Gründe: • Rezidiv n = 135 (28,7 %) • Unerwünschtes Ereignis n = 250 (53,1 %) o UE mit Zusammenhang mit der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Studienmedikation n = 234 (49,7 %) o UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 11 (2,3 %) o UE ohne und mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 5 (1,1 %) • Schlechte/keine Compliance n = 1 (0,2 %) • Tod n = 3 (0,6 %) • Studienkriterien treffen nicht mehr zu n = 1 (0,2 %) • Einverständnis zurückgezogen n = 16 (3,4 %) • Schwangerschaft n = 1 (0,2 %) • Andere Gründe n = 1 (0,2 %) <u>Placebo</u> Randomisiert N = 476 (100,0 %) Behandelt n = 474 (99,6 %) Nicht behandelt n = 2 (0,4 %) Gründe: • Einverständnis zurückgezogen n = 2 (0,4 %) Beendigung der Behandlungsphase n = 63 (13,3 %) Therapieabbruch bis zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26.07.2013: n = 317 (66,9 %) Gründe: • Rezidiv n = 273 (57,6 %) • Unerwünschtes Ereignis n = 20 (4,2 %) o UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 8 (1,7 %) o UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 11 (2,3 %) o UE ohne und mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 1 (0,2 %) • Schlechte/keine Compliance n = 3 (0,6 %) • Einverständnis zurückgezogen n = 20 (4,2 %) • Andere Gründe n = 1 (0,2 %) Patienten in der laufenden Studie zum Zeitpunkt des Datenschnitts 26.07.2013: n = 94 (19,8 %) 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 %) Gründe: • Rezidiv n = 282 (59,5 %) • Unerwünschtes Ereignis n = 22 (4,6 %) o UE mit Zusammenhang mit der Studienmedikation

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		n = 9 (1,9 %) ○ UE ohne Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 12 (2,5 %) ○ UE ohne und mit Zusammenhang mit der Studienmedikation n = 1 (0,2 %) • Schlechte/keine Compliance n = 3 (0,6 %) • Einverständnis zurückgezogen n = 21 (4,4 %) • Andere Gründe n = 3 (0,6 %)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	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 Datenschnitt für die finale DMFS- und OS-Analyse 13.05.2016 Studienende: 12/2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Geplantes Studienende erreicht
a: nach CONSORT 2010.		

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-Mod*ule 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 even*ts; 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 qualtiätsadjustierten 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

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

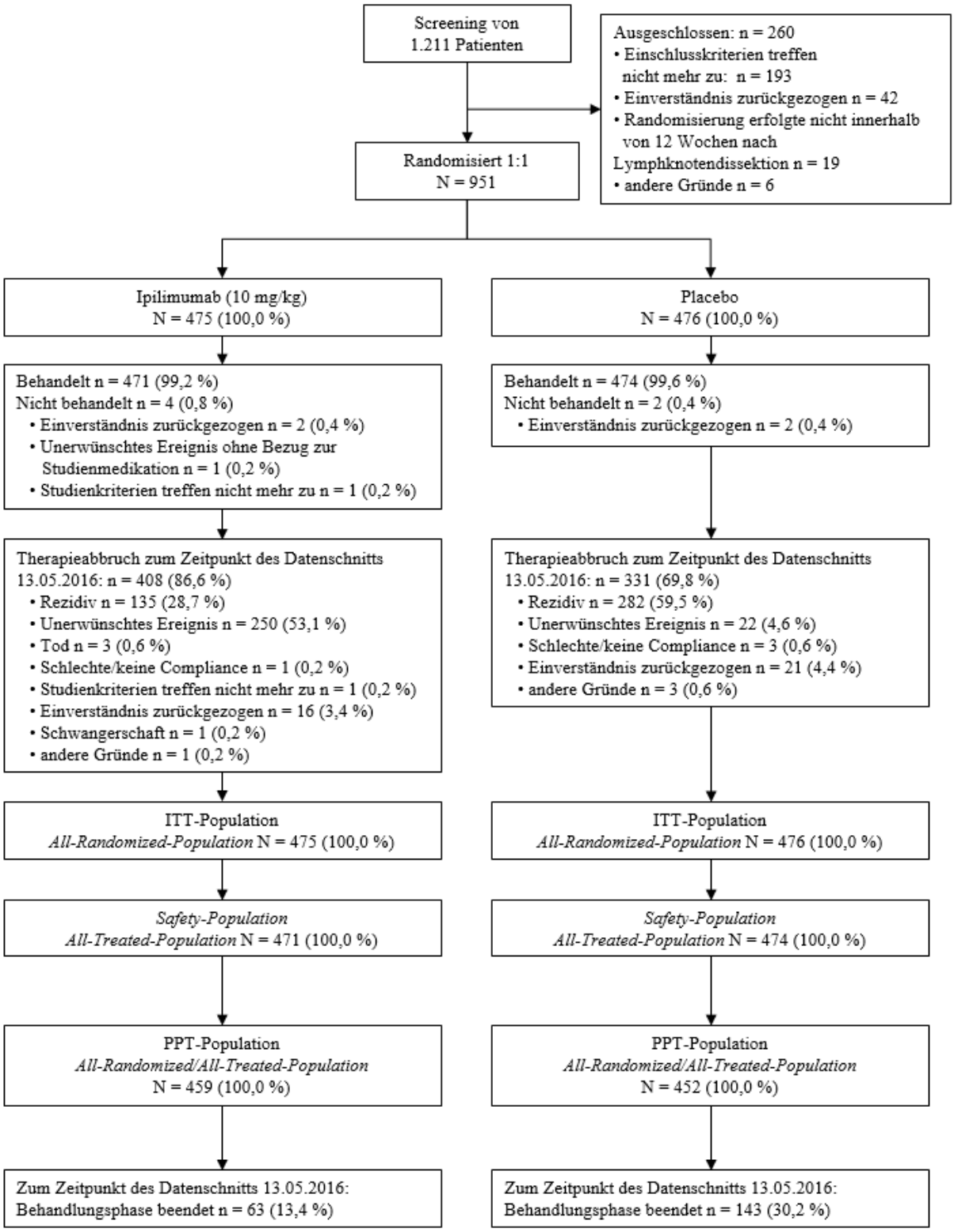


Abbildung 4-93 (Anhang): *Flow-Chart* für Studie CA184-029

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 4-128 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für IMMUNED-Studie

Studie: IMMUNED

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Studienpublikation Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. (2020): Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet; 395(10236):1558-68.[8]	A
Supplementary appendix Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. (2020): Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet; 395(10236):1558-68.[17]	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

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 IMMUNED-Studie wurde als randomisierte, doppelblinde Studie der Phase II durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1:1 mittels zentralem, interaktiven Onlinesystem auf die Behandlungsarme Nivolumab (Arm A), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) und Placebo (Arm C) aufgeteilt.

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Onlinesystems durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in drei Behandlungsarmen im Verhältnis 1:1:1, stratifiziert nach Lokalisation von Metastasen: Weichteil und nicht-viszerale Metastasen=M1a vs. viszerale und/oder Hirnmetastasen=M1b/c und PD-L1 Status (positiv [≥ 5 %] vs. negativ [<

5 %]: Nivolumab Monotherapie plus Ipilimumab-Placebo (Arm A), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) und Nivolumab-Placebo plus Ipilimumab-Placebo (Arm C)

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 zentralen, interaktiven Online-systems im Verhältnis 1:1:1 auf die Behandlungsarme Nivolumab Monotherapie plus Ipilimumab-Placebo (Arm A), Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab (Arm B) und Nivolumab-Placebo plus Ipilimumab-Placebo mittels Blockrandomisierung (Blocklänge = 6) 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, Prüfärzte, Studienpersonal und das Protkollteam waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Infusionsvolumina der farblosen Behandlungsmedikationen angepasst und weiterhin wurden Placebo-Infusionen nach denselben Richtlinien zur Lieferung und Vorbereitung behandelt wie die aktiven Substanzen. Im Falle eines Rezidivs und damit verbundenem Abbruch der Therapie, oder Rückzug der Patienteneinwilligungserklärung war eine Entblindung des Prüfarzt bezüglich der Behandlungszuweisung des jeweiligen Patienten möglich, um eine geeignete nachfolgende Therapieoption festzulegen. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit, im Notfall oder bei Eintritt 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 Prüfarzte. Die Entblindung durch den Prüfarzt erfolgte elektronisch via eCRF.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und das Protkollteam waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Infusionsvolumina der farblosen Behandlungsmedikationen angepasst und weiterhin wurden Placebo-Infusionen nach denselben Richtlinien zur Lieferung und Vorbereitung behandelt wie die aktiven Substanzen. Im Falle eines Rezidivs und damit verbundenem Abbruch der Therapie, oder Rückzug der Patienteneinwilligungserklärung war eine Entblindung des Prüfarzt bezüglich der Behandlungszuweisung des jeweiligen Patienten möglich, um eine geeignete nachfolgende Therapieoption festzulegen. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit, im Notfall oder bei Eintritt 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 Prüfarzte. Die Entblindung durch den Prüfarzt erfolgte elektronisch via eCRF.

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 der Studie IMMUNED wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Onlinesystems durchgeführt. Es handelt sich um eine verblindete Studie, bei der Prüfarzt, Studienpersonal und Patienten keine Informationen über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In der Publikation und dem zugehörigen *Supplementary Appendix* 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 (*Recurrence free Survival,* RFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und das Protkollteam waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Infusionsvolumina der farblosen Behandlungsmedikationen angepasst und weiterhin wurden Placebo-Infusionen nach denselben Richtlinien zur Lieferung und Vorbereitung behandelt wie die aktiven Substanzen. Im Falle eines Rezidivs und damit verbundenem Abbruch der Therapie, oder Rückzug der Patienteneinwilligungserklärung war eine Entblindung des Prüfarzt bezüglich der Behandlungszuweisung des jeweiligen Patienten möglich, um eine geeignete nachfolgende Therapieoption festzulegen. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit, im Notfall oder bei Eintritt 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 Prüfarzte. Die Entblindung durch den Prüfarzt erfolgte elektronisch via eCRF.

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 mit 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.

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 definiert. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt rezidivfreies Überleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt zur Verträglichkeit: UE, UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE), Therapieabbruch wegen UE

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und das Protkollteam waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, wurden die Infusionsvolumina der farblosen Behandlungsmedikationen angepasst und weiterhin wurden Placebo-Infusionen nach denselben Richtlinien zur Lieferung und Vorbereitung behandelt wie die aktiven Substanzen. Im Falle eines Rezidivs und damit verbundenem Abbruch der Therapie, oder Rückzug der Patienteneinwilligungserklärung war eine Entblindung des Prüfarzt bezüglich der Behandlungszuweisung des jeweiligen Patienten möglich, um eine geeignete nachfolgende Therapieoption festzulegen. Eine Entblindung der Behandlungszuweisung im Falle einer medizinischen Notwendigkeit, im Notfall oder bei Eintritt 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 Prüfarzte. Die Entblindung durch den Prüfarzt erfolgte elektronisch via eCRF.

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Analyse der Endpunkte wurde auf der Basis der *Safety*-Population durchgeführt, in der nahezu alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 59/56 (94,9 %), Nivolumab + Ipilimumab 56/55 (98,2 %), Placebo 52/51 (98,1 %). 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** ☐**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 wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Der Endpunkt wurde verblindet erhoben. Die Analyse der Endpunkte wurde auf Basis der *Safety*-Population durchgeführt, in der nahezu alle randomisierten Patienten enthalten sind (Nivolumab 59/56 (94,9 %), Nivolumab + Ipilimumab 56/55 (98,2 %), Placebo 52/51 (98,1 %). Die nicht-enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Des Weiteren gab es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht definiert. Die Hauptanalyse stellen die UE ohne Kausalzusammenhang mit der Therapie mit dem Effektmaßen OR dar. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit für UE, UE Grad 3-4, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-129 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-238

Studie: CA209-238

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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 [16]	A
Nivolumab: Final Clinical Study Report CA209-238 [18]	B
Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (Abschnitt 4.3.2.1.2, Abschnitt 4.3.2.1.3, Anhang 4-H, Anhang 4-I, Anhang 4-J, Anhang 4-K, Anhang 4-L, Anhang 4-M, Anhang 4-N**)**	C
Statistical Analysis Plan for Clinical Study Report. 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 [60]	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) durchgeführt. Die Randomisierung erfolgte in 2 Behandlungsarme im Verhältnis 1:1, stratifiziert nach dem PD-L1 Status (positiv [≥ 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, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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.

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, Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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:

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.

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 Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Rezidivfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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:

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 die Operationalisierung des Endpunkts an die Operationalisierung des Endpunkts rezidivfreies Überleben der Studie CA184-029 angepasst.

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, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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:

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.

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, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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 nach CTCAE; SUE, Therapieabbruch wegen UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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:

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** ☐ **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:

Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Gesamtpopulation und Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIC: Median 11,50 Monate vs. 2,73 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.

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. Die Behandlungsdauer ist im Nivolumab-Arm länger als im Ipilimumab-Arm. Gesamtpopulation und Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIC: Median 11,50 Monate vs. 2,73 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.
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, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft.

Tabelle 4-130 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA184-029

Studie: CA184-029

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue 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 [14]	A
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 [57]	B
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 [15]	C
Post-hoc-Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (Abschnitt 4.3.2.1.2, Abschnitt 4.3.2.1.3, Anhang 4-H, Anhang 4-I, Anhang 4-J, Anhang 4-K, Anhang 4-L, Anhang 4-M, Anhang 4-N**)**	D
Full Statistical Analysis Plan for clinical study report Ipilimumab (MDX-010, BMS-734016). PROTOCOL CA184029 / EORTC 18071. FINAL VERSION 1.0 [62]	E

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.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral 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 ≥ 4 positive Lymphknoten). Für die Randomisierung wurde ein Minimierungsverfahren angewendet.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden verdeckt unter Verwendung eines interaktiven Sprachdialogsystems (IVRS) im Verhältnis von 1:1 auf die Behandlungsarme Ipilimumab (Arm A) oder Placebo (Arm B) randomisiert.

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> 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, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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.

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, Prüfärzte, Studienpersonal und Patienten keine Information über die Zuteilung des jeweiligen Patienten zum Studienarm hatten. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Daher wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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.

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 Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Rezidivfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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.

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, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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.

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, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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 nach CTCAE; SUE, Therapieabbruch wegen UE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten, Prüfärzte, Studienpersonal und der Sponsor waren hinsichtlich der Behandlungsgruppenzuweisung verblindet. Prüfärzte, 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:

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** ☐ **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:

Die Behandlungsdauer ist im Ipilimumab-Arm deutlich kürzer als im Kontroll-Arm. Gesamtpopulation und Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIC: Median 2,10 Monate vs. 13,82 Monate und 2,10 Monate vs. 8,61 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.

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-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. Die Behandlungsdauer ist im Ipilimumab-Arm deutlich kürzer als im Kontroll-Arm. Gesamtpopulation und Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIC: Median 2,10 Monate vs. 13,82 Monate und 2,10 Monate vs. 8,61 Monate. Daher werden zeitadjustierte Analysen mit dem Effektmaß Hazard Ratio (HR) als adäquate Auswertung angesehen. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein. 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, Schwerwiegende UE (SUE) und Therapieabbruch wegen UE als hoch eingestuft.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)

- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Es erfolgte ein *Matching* bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B.

Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche" Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise

ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

   Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
   In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

   ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

   ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

   ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

   Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

   Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

   ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
   - Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
   - Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
   - Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Anhang 4-G: IMMUNED-Studie - Ergänzende Subgruppenanalysen für statistisch nicht signifikante Interaktionstest

Tabelle 4-131 (Anhang): Subgruppenanalysen für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus der IMMUNED-Studie

Subgruppen-ergebnisse IMMUNED	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][1]	p-Wert des Interaktionstests[2]
Alter						0,33
< 65 Jahre	43	24 (59,3)	35	29 (82,9)	0,48 [0,28 – 0,83]	
≥ 65 Jahre	16	11 (68,8)	17	13 (76,5)	0,78 [0,35 – 1,74]	
Geschlecht						0,12
männlich	31	21 (67,7)	33	26 (78,8)	0,77 [0,44 – 1,38]	
weiblich	28	14 (50,0)	19	16 (84,2)	0,37 [0,18 – 0,77]	
Stadieneinteilung						0,47
M1a	23	12 (52,2)	20	16 (80,0)	0,39 [0,19 – 0,84]	
M1b	18	10 (55,6)	16	15 (93,8)	0,65 [0,29 – 1,44]	
M1a+b	41	22 (53,7)	36	31 (86,1)	0,48 [0,28 – 0,84]	
M1c	18	13 (72,2)	16	11 (68,8)	0,77 [0,34 – 1,71]	
ECOG-Perfomance Status						0,56
Grad 1	7	4 (57,1)	5	4 (80,0)	0,38 [0,09 – 1,52]	
Grad 0	52	31 (59,6)	47	38 (80,9)	0,59 [0,36 – 0,95]	
Gehirnmetastasen						N.A.
M1c mit Gehirnmetastasen	6	6 (100,0)	8	8 (100,0)	N.A. [N.A.; N.A]	
M1c ohne Gehirnmetastasen	12	7 (58,3)	8	3 (37,5)	1,26 [0,33 – 4,90]	
Melanomformen						0,75
SSM	15	9 (60,0)	6	6 (100,0)	N.A. [N.A.; N.A]	
NM	8	4 (50,0)	18	14 (77,8)	0,46 [0,15 – 1,40]	
ALM	2	2 (100,0)	1	1 (100,0)	N.A. [N.A.; N.A]	
LMM	1	1 (100,0)	1	1 (100,0)	N.A. [N.A.; N.A]	
andere	32	19 (59,4)	24	19 (79,2)	0,57 [0,30 – 1,09]	
nicht berichtet	1	0 (0,0)	3	1 (50,0)	N.A. [N.A.; N.A]	
PD-L1-Expression						0,95
< 5 %	31	19 (61,3)	27	23 (85,2)	0,55 [0,30 – 1,02]	
≥ 5 %	28	16 (57,1)	25	19 (76,0)	0,57 [0,29 – 1,11]	
BRAF-Mutationsstatus						0,20

Subgruppen-ergebnisse IMMUNED	Nivolumab		Placebo		Nivolumab vs. Placebo	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI][1]	p-Wert des Interaktionstests[2]
Mutation	27	15 (55,6)	21	18 (85,7)	0,39 [0,19 – 0,78]	
Wildtyp	32	20 (62,5)	31	24 (77,4)	0,71 [0,39 – 1,28]	
NRAS-Stauts						0,82
Mutation	11	6 (54,5)	9	7 (77,8)	0,73 [0,24 – 2,16]	
Wildtyp	15	12 (80,0)	19	16 (84,2)	0,62 [0,30 – 1,32]	
nicht berichtet	33	17 (51,5)	24	19 (79,2)	0,50 [0,26 – 0,97]	
Adjuvante Therapie						0,43
nein	47	27 (57,4)	32	25 (78,1)	0,51 [0,30 – 0,89]	
ja	12	8 (66,7)	20	17 (85,0)	0,77 [0,33 – 1,79]	
Systemische Therapie						N.A.
nein	58	34 (58,6)	49	41 (83,7)	0,54 [0,34 – 0,86]	
ja	1	1 (100,0)	3	1 (33,3)	N.A. [N.A.; N.A]	
Vorausgegangene Strahlentherapie						0,96
nein	54	31 (57,4)	42	34 (81,0)	0,58 [0,36 – 0,95]	
ja	5	4 (80,0)	10	8 (80,0)	0,60 [0,18 – 2,01]	

ALM= akaral-lentiginöse Melanome; BRAF = *v-Raf Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B;* EOCG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; LMM= lentigo-maligna Melanome; NM= noduläre Melanome; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NRAS= *N-rat sarcoma*; PD-L1 = *Programmed death-ligand 1;* SSM: superfiziell spreitende Melanome

(1) unstratifiziertes Cox-Modell.

(2) unstratifiziertes Cox-Modell für proportionale Hazards mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Der p-Wert wurde mittels Wald-Test ermittelt.

Anhang 4-H: CA209-238 u. CA184-029 - Kaplan-Meier-Kurven für krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

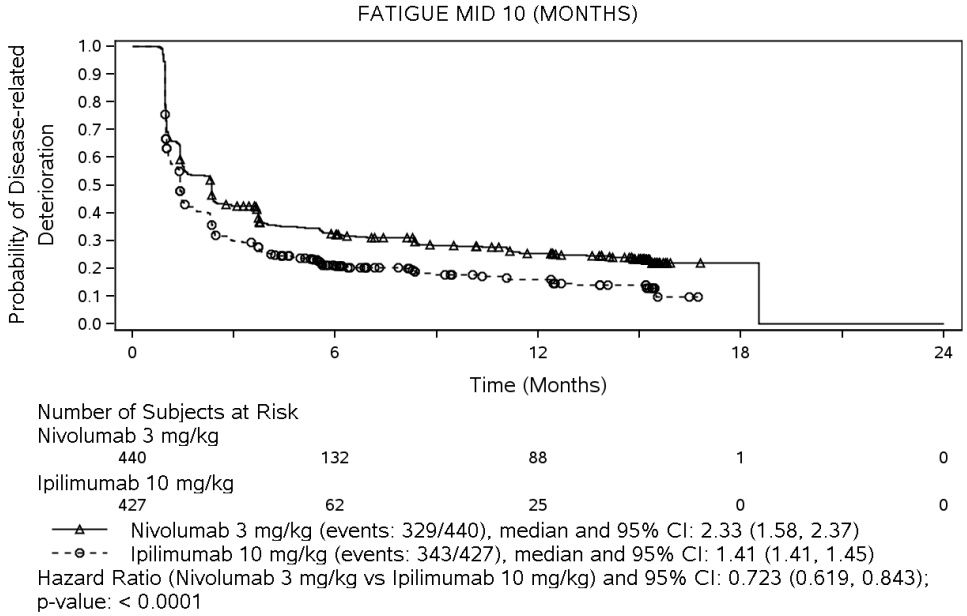


Abbildung 4-94 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

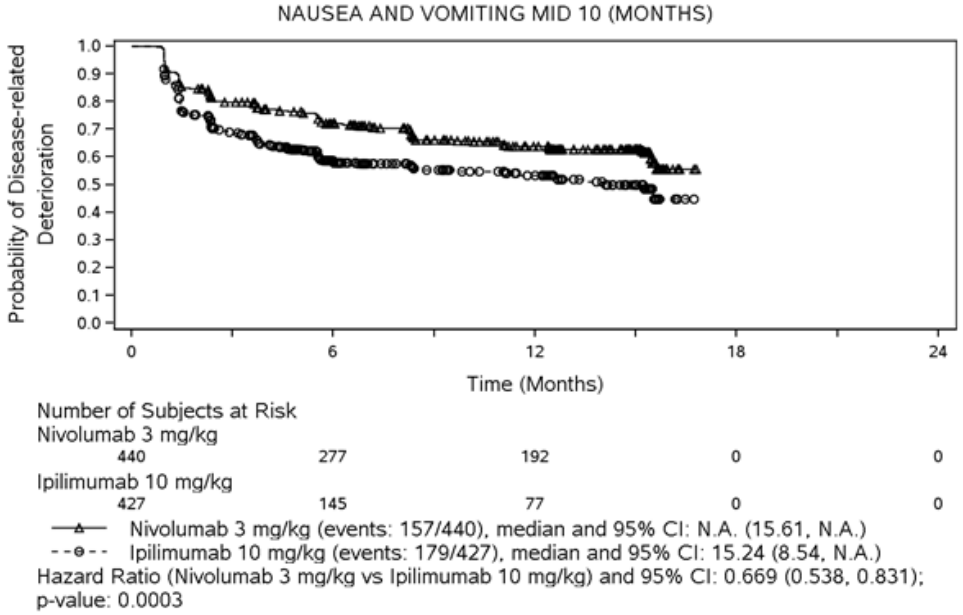


Abbildung 4-95 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

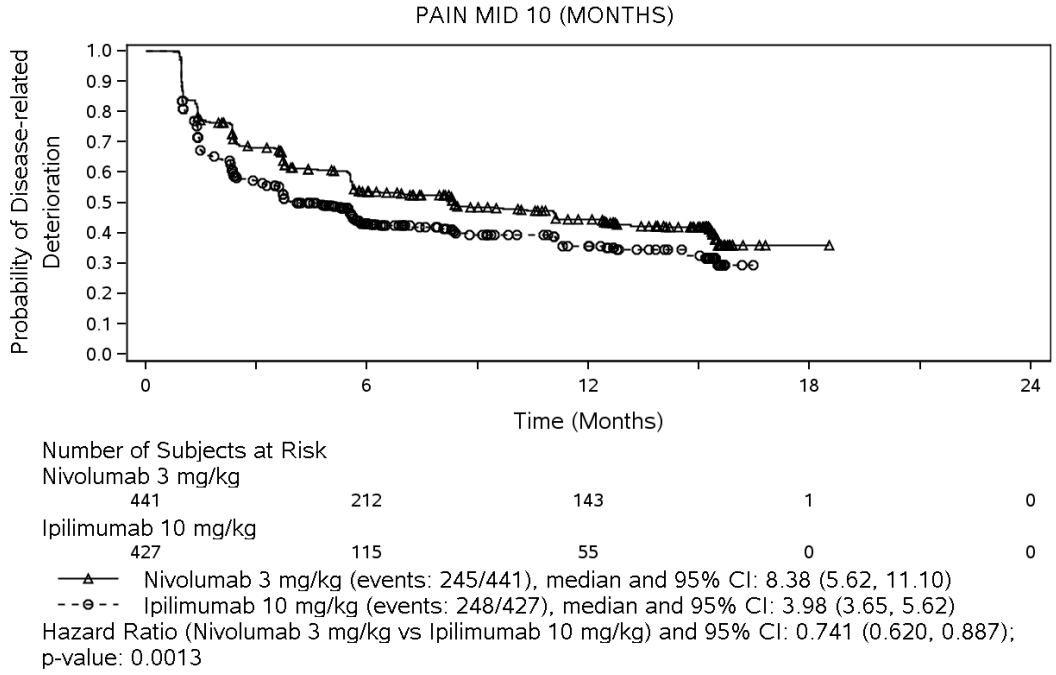


Abbildung 4-96 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

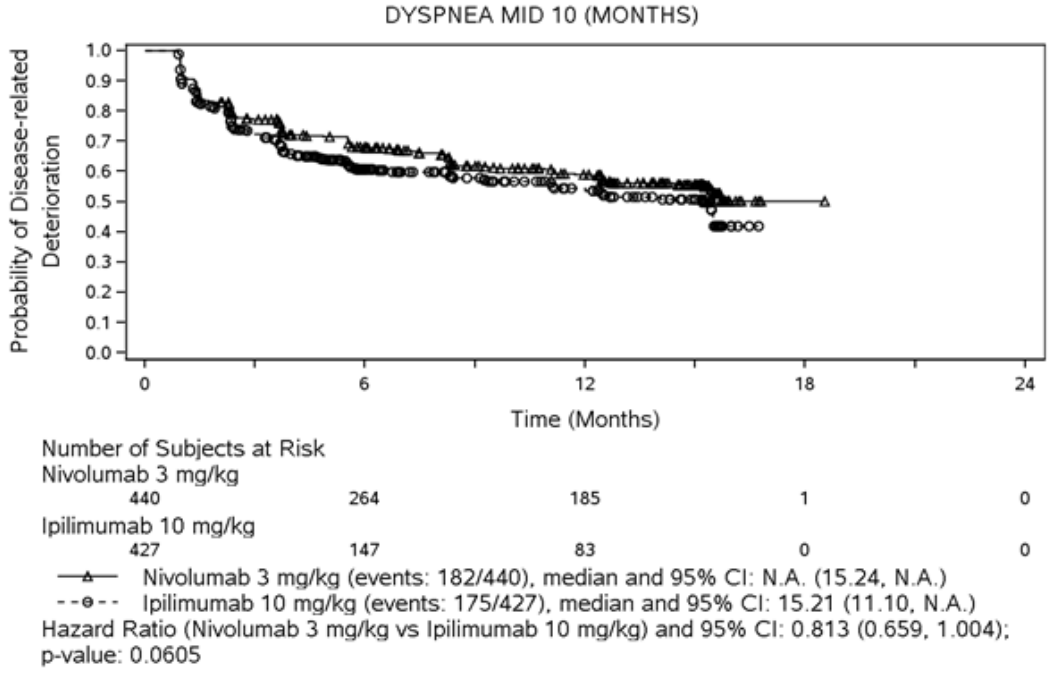


Abbildung 4-97 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

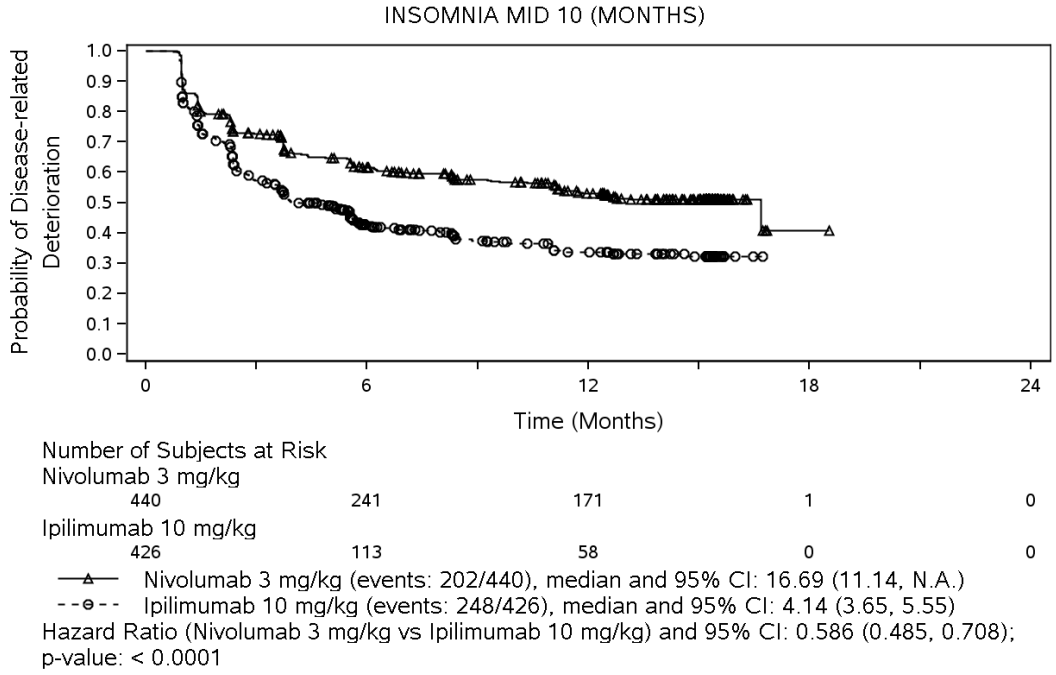


Abbildung 4-98 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

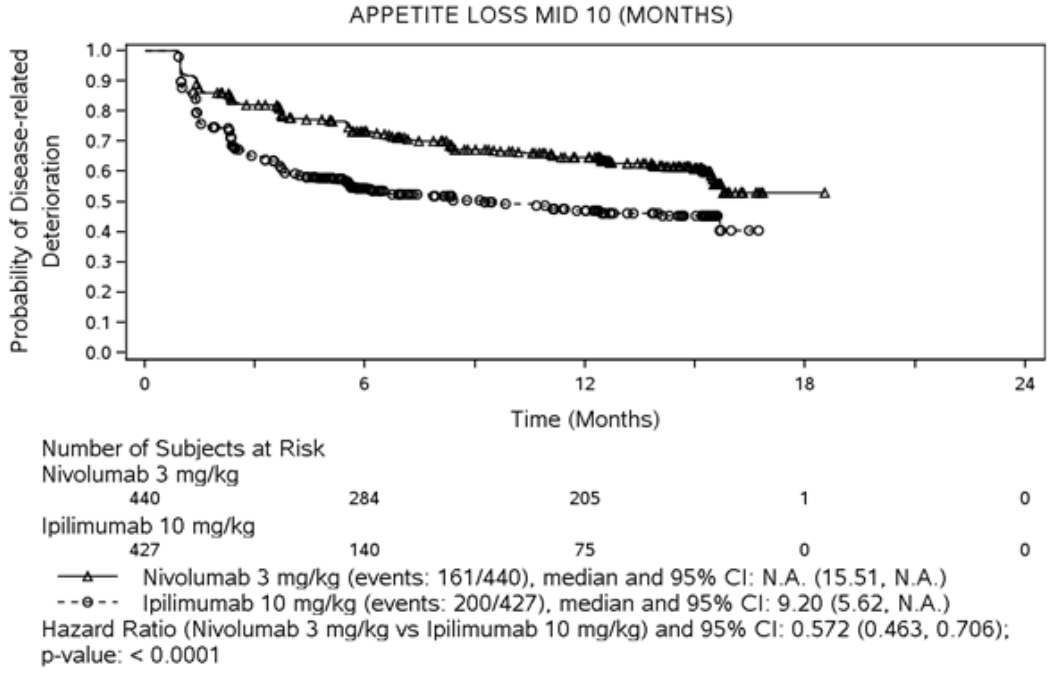


Abbildung 4-99 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

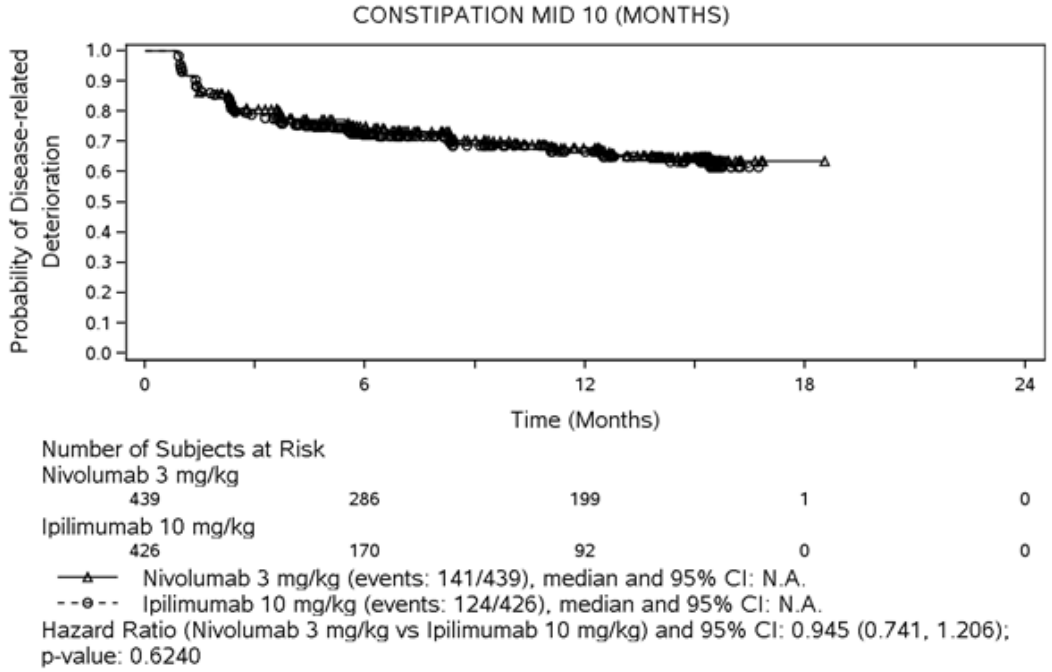


Abbildung 4-100 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

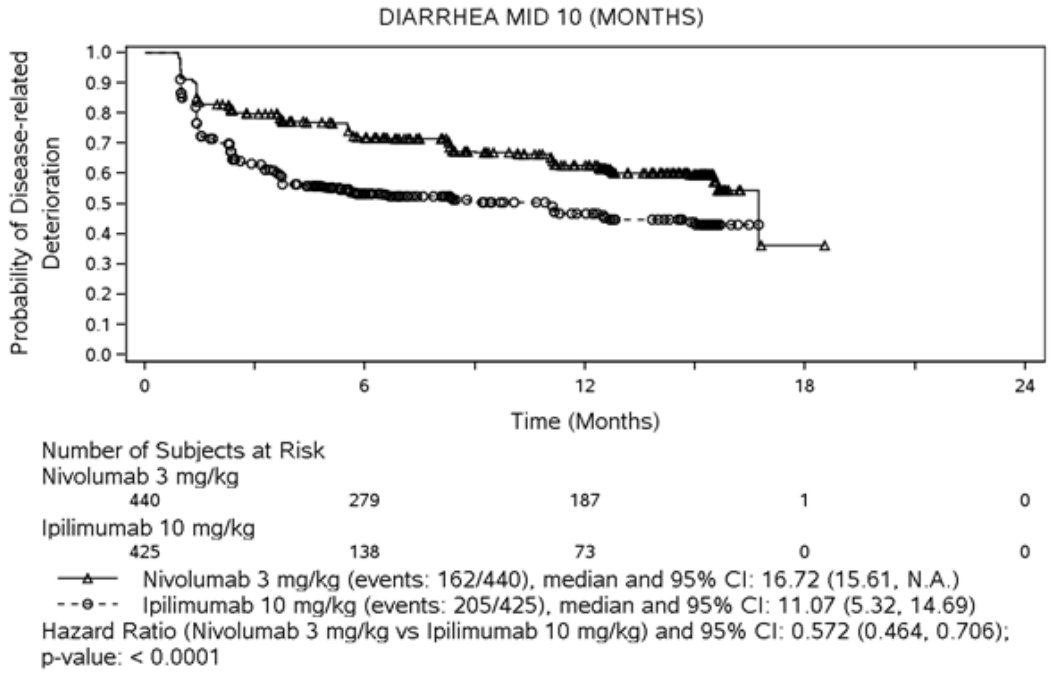


Abbildung 4-101 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

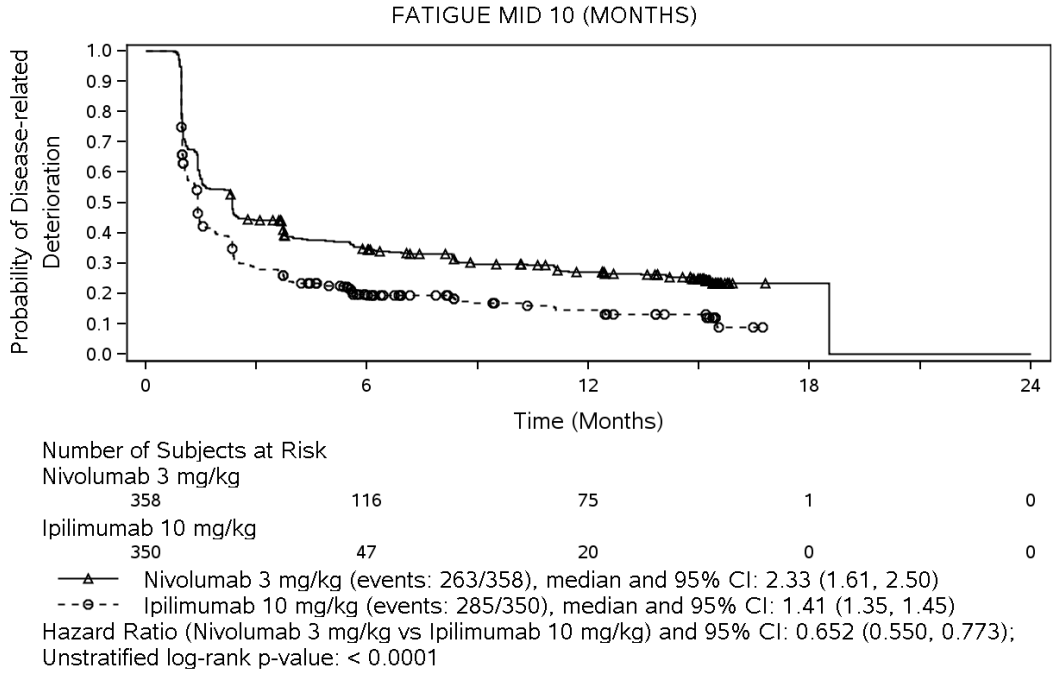


Abbildung 4-102 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

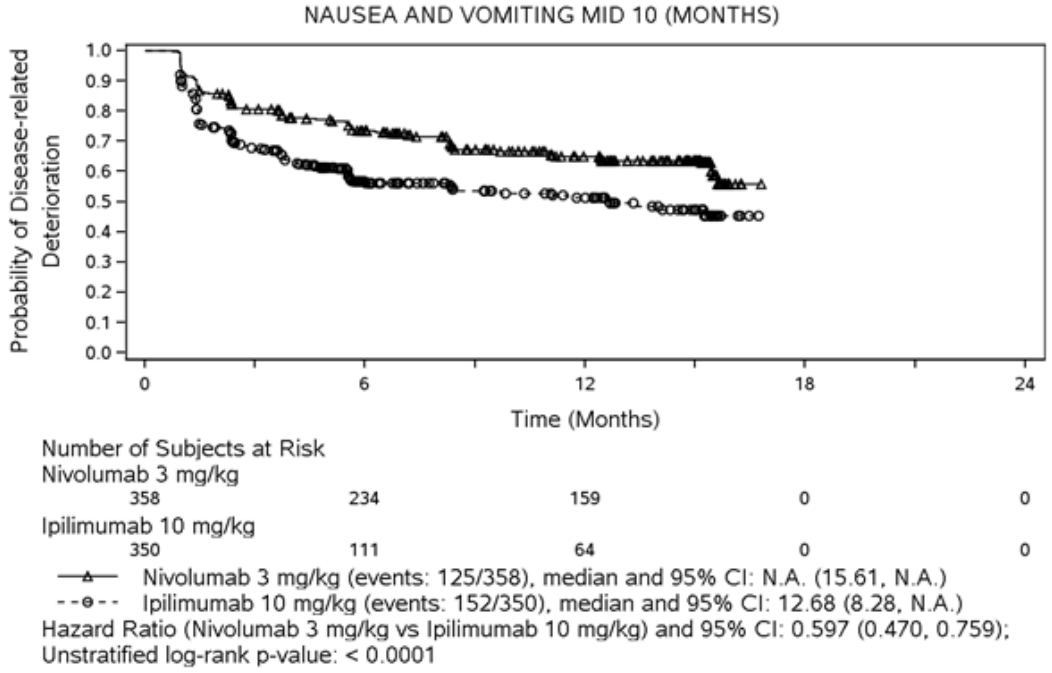


Abbildung 4-103 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

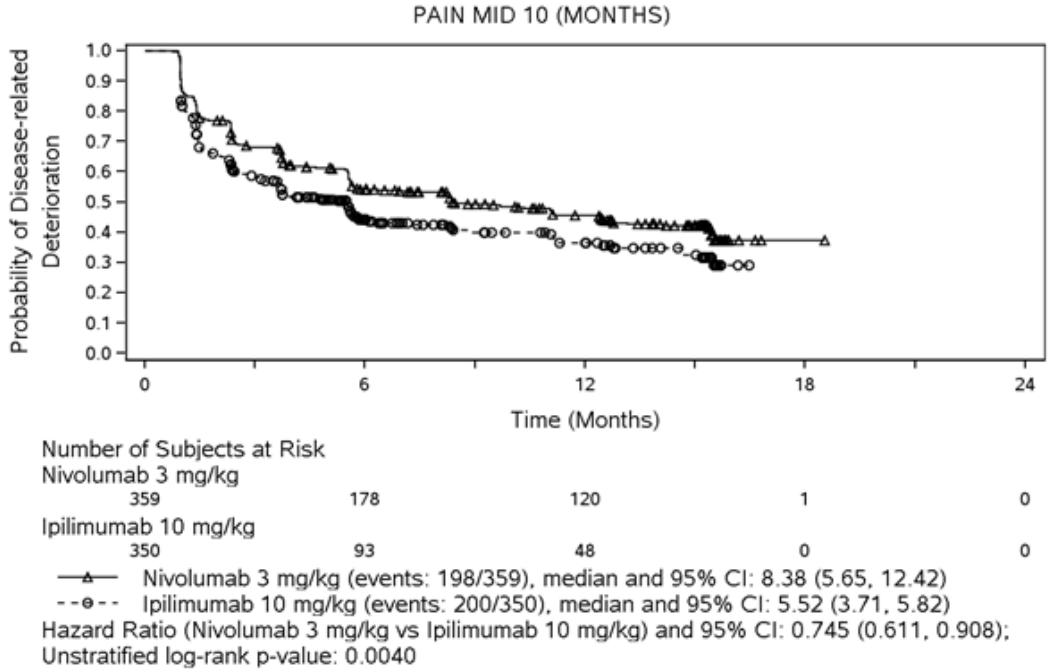


Abbildung 4-104 (Anahng): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

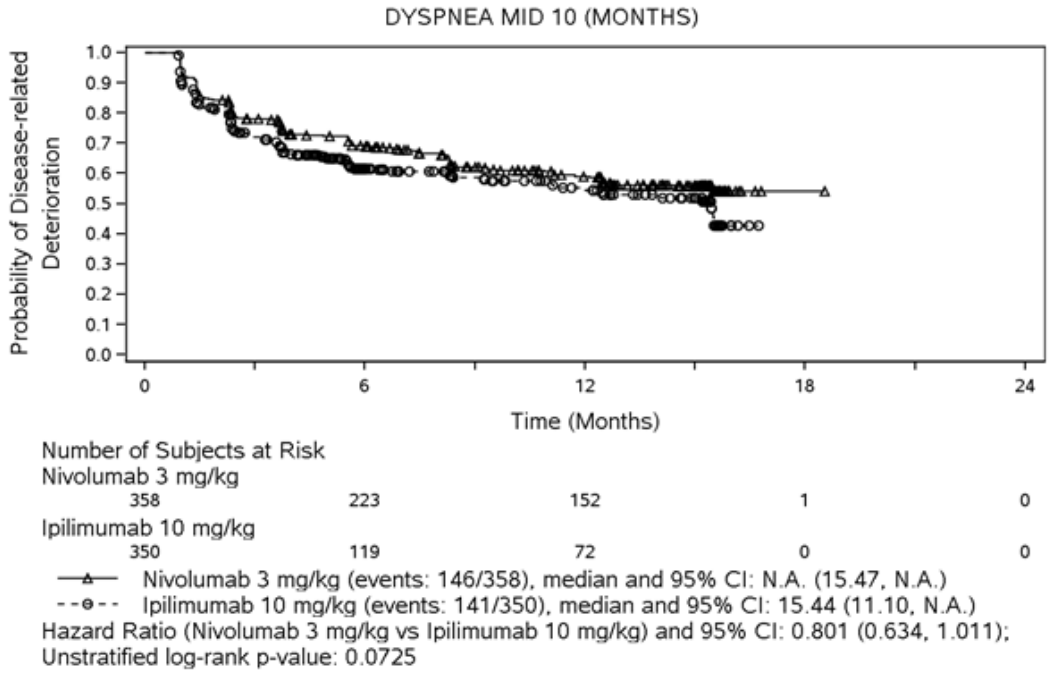


Abbildung 4-105 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

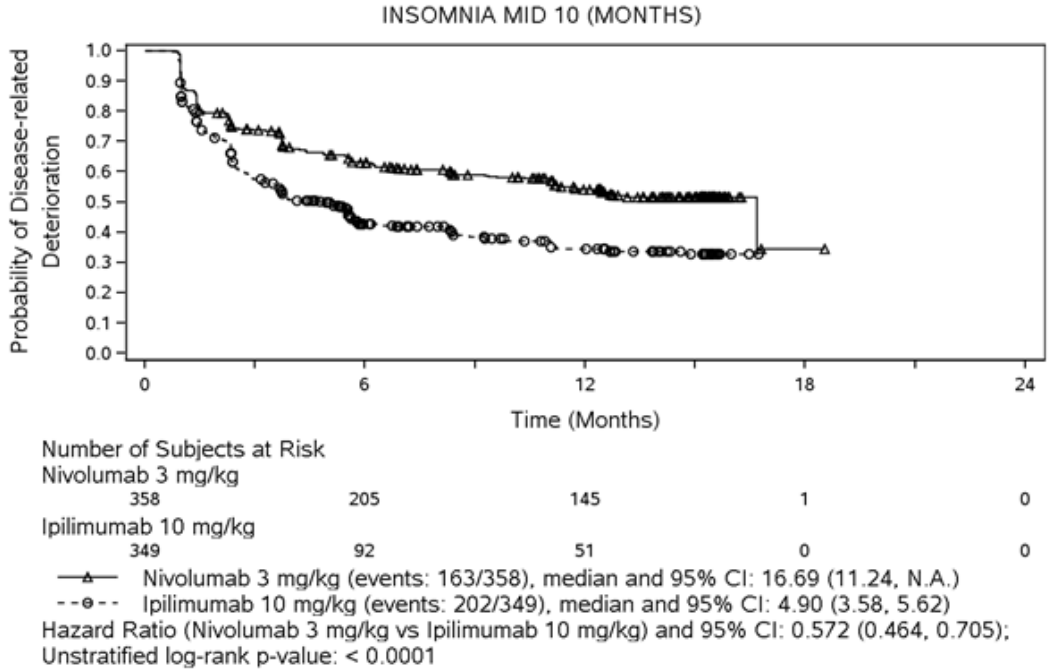


Abbildung 4-106 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

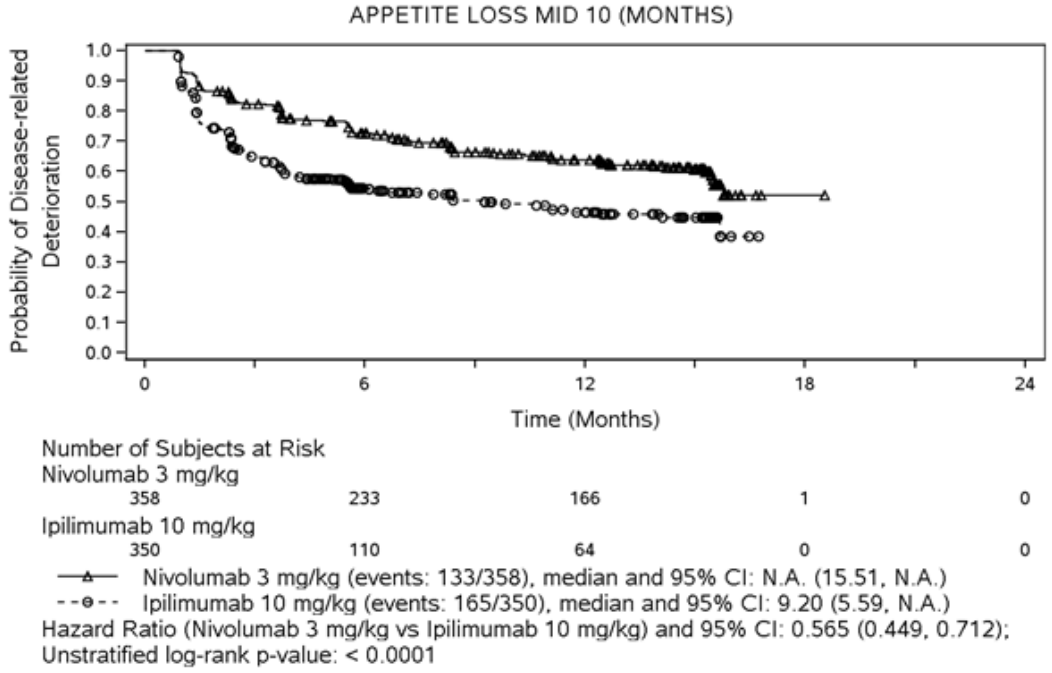


Abbildung 4-107 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

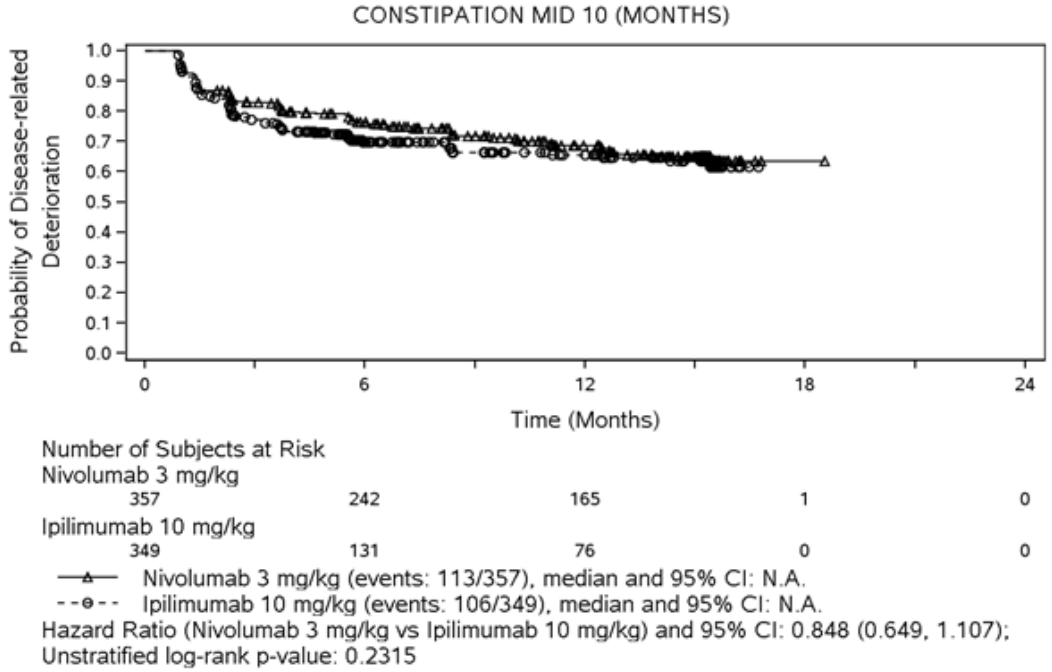


Abbildung 4-108 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

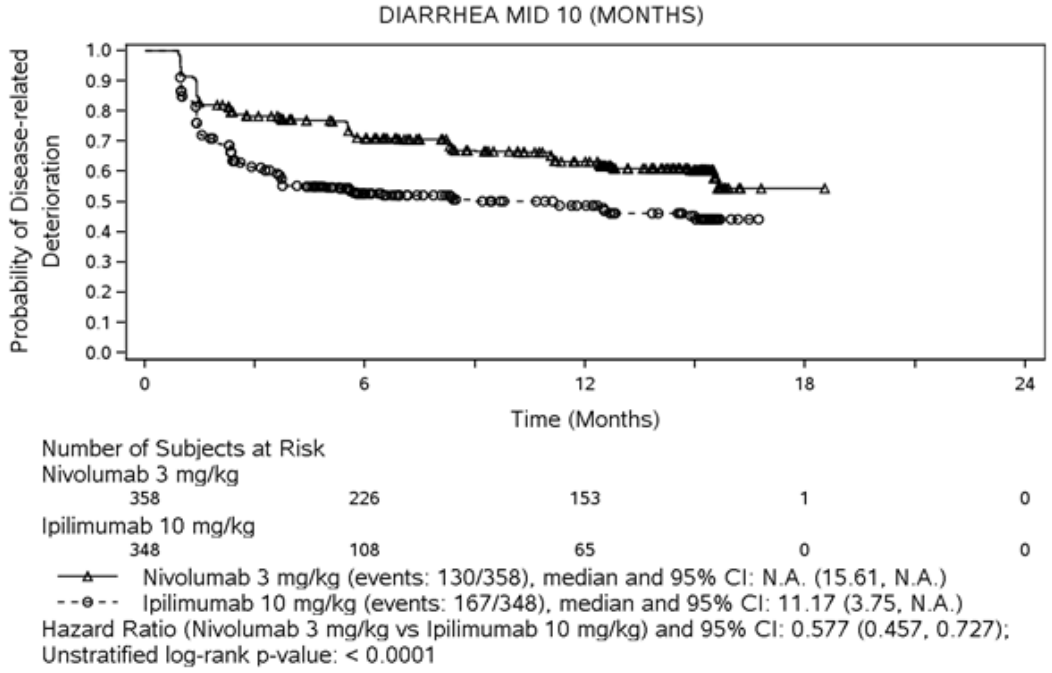


Abbildung 4-109 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

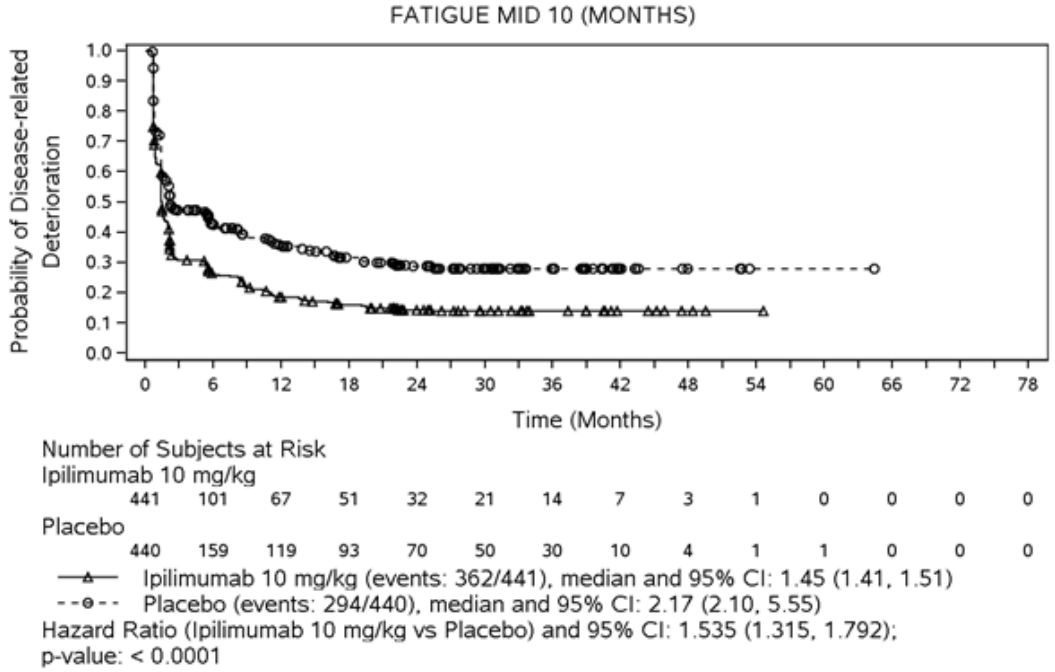


Abbildung 4-110 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

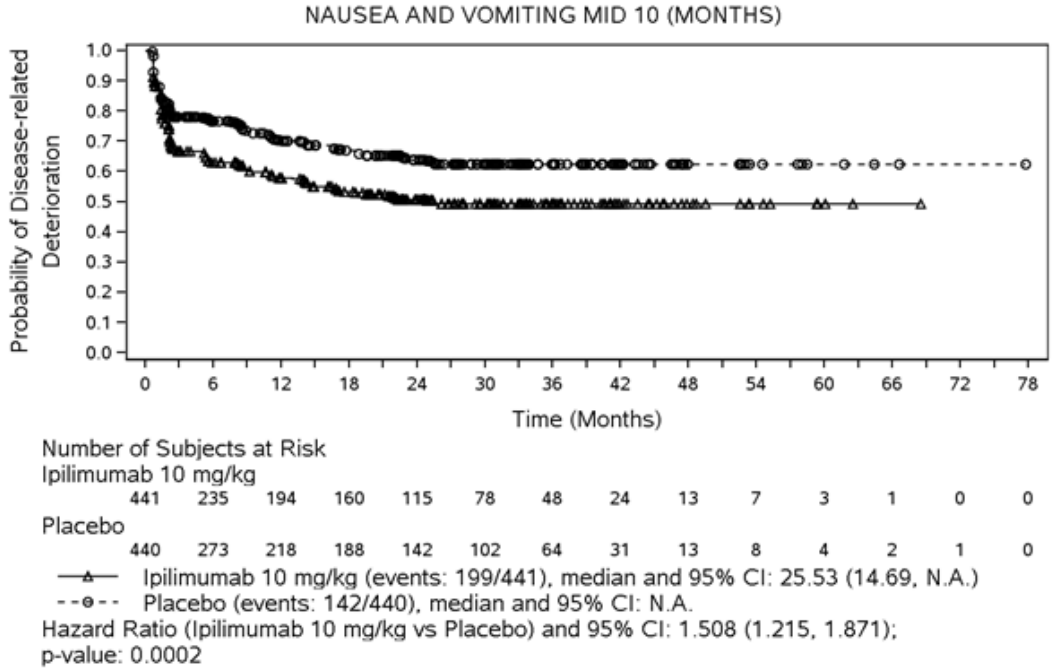


Abbildung 4-111 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

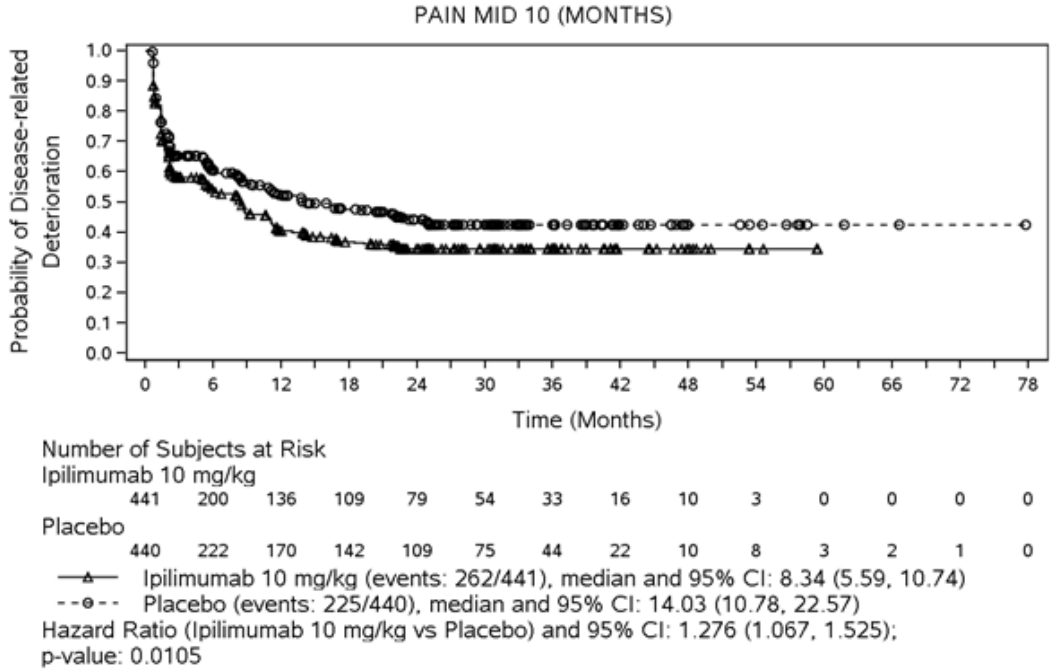


Abbildung 4-112 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

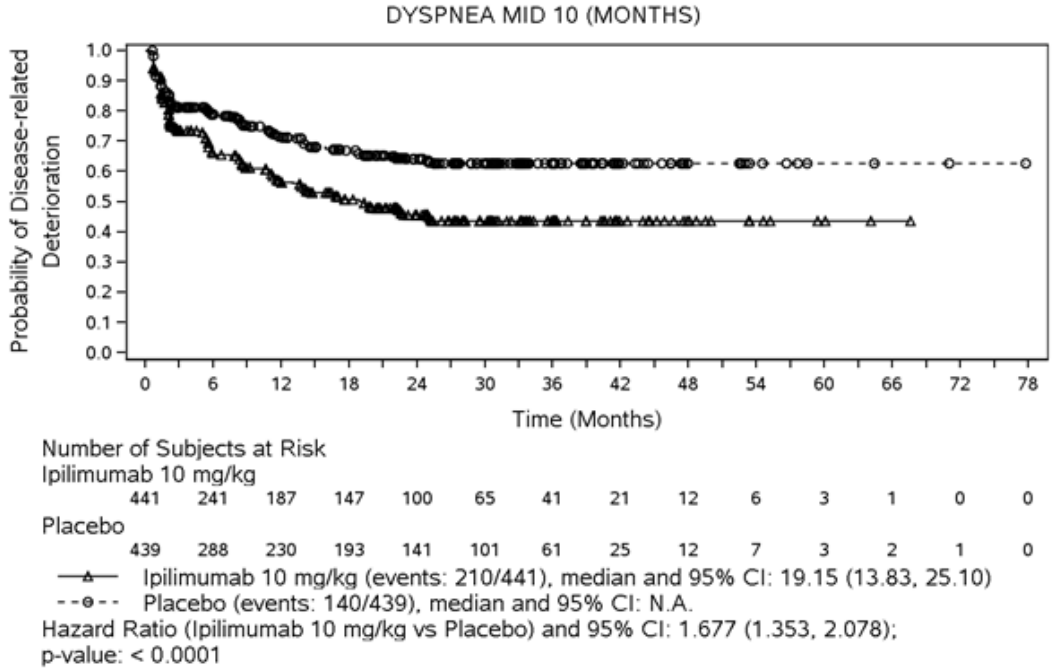


Abbildung 4-113 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

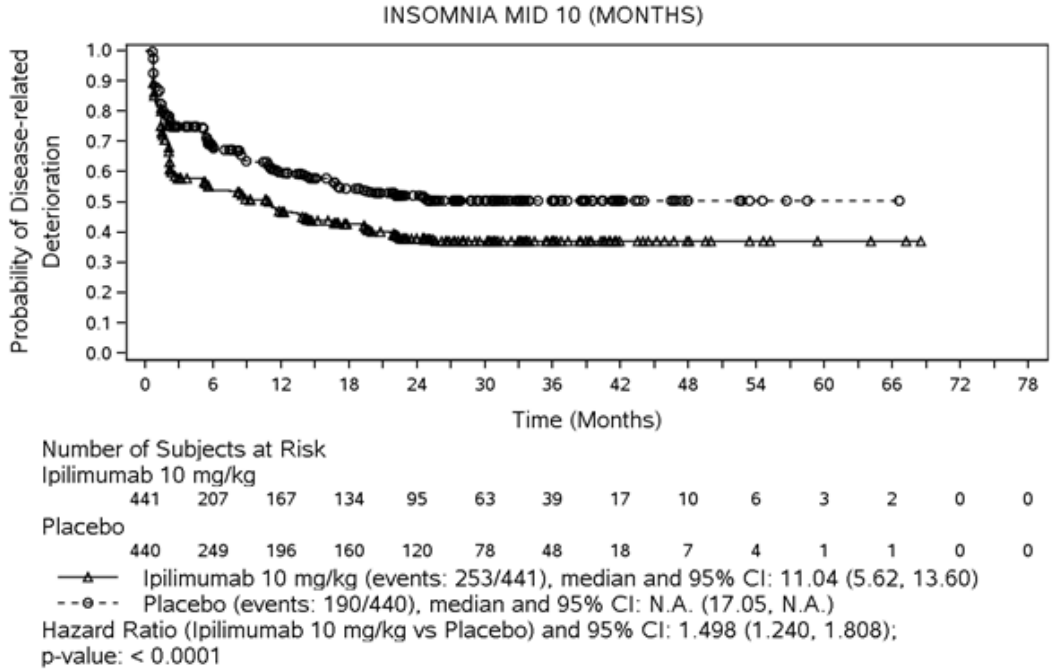


Abbildung 4-114 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

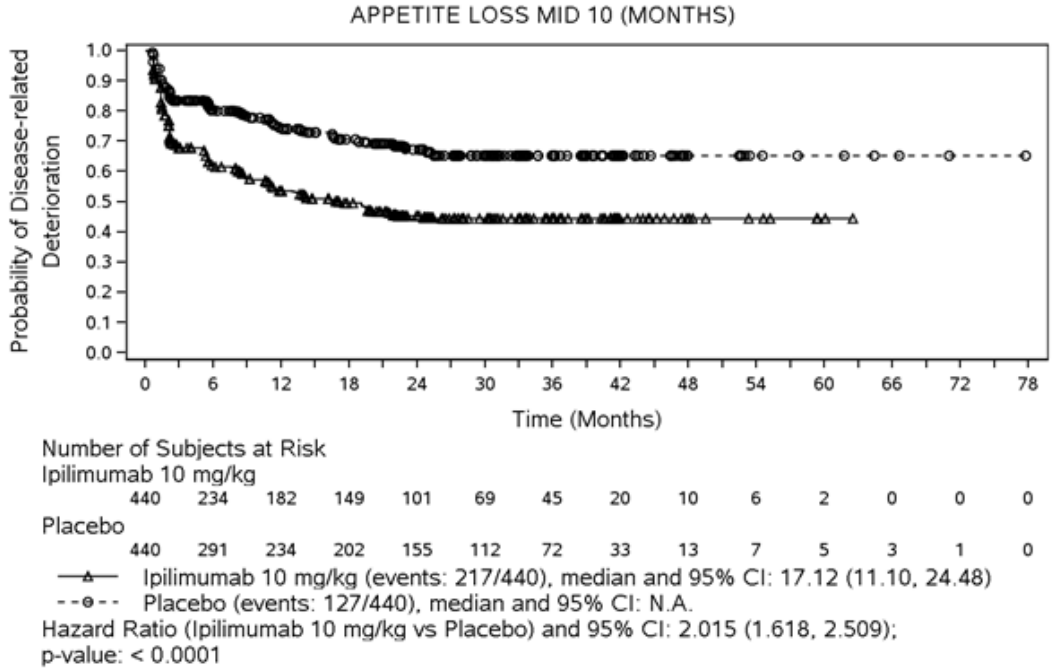


Abbildung 4-115 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

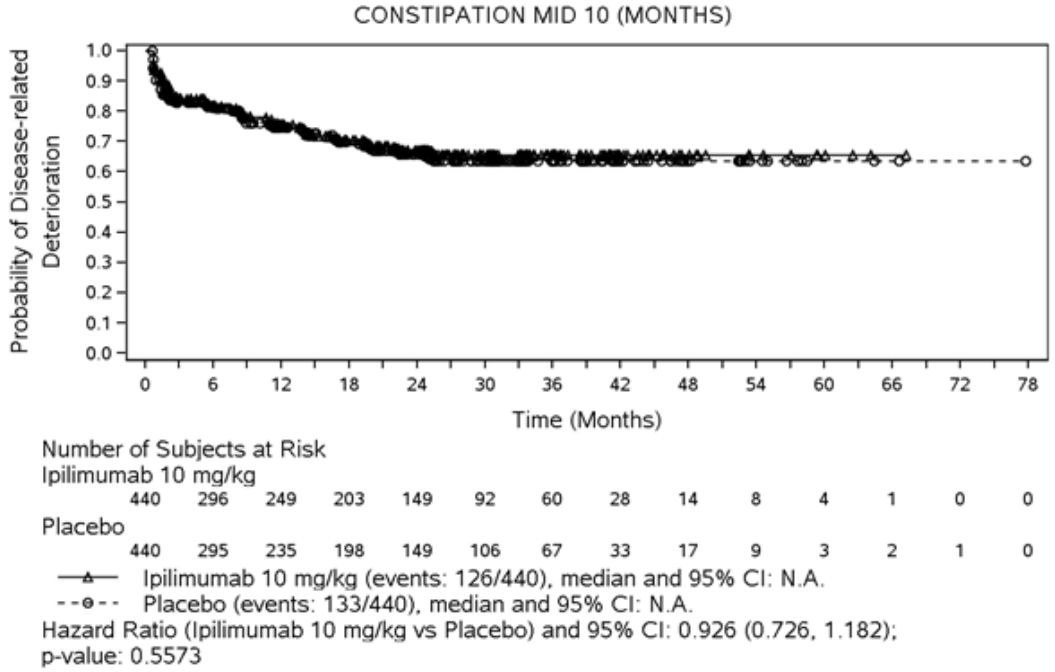


Abbildung 4-116 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

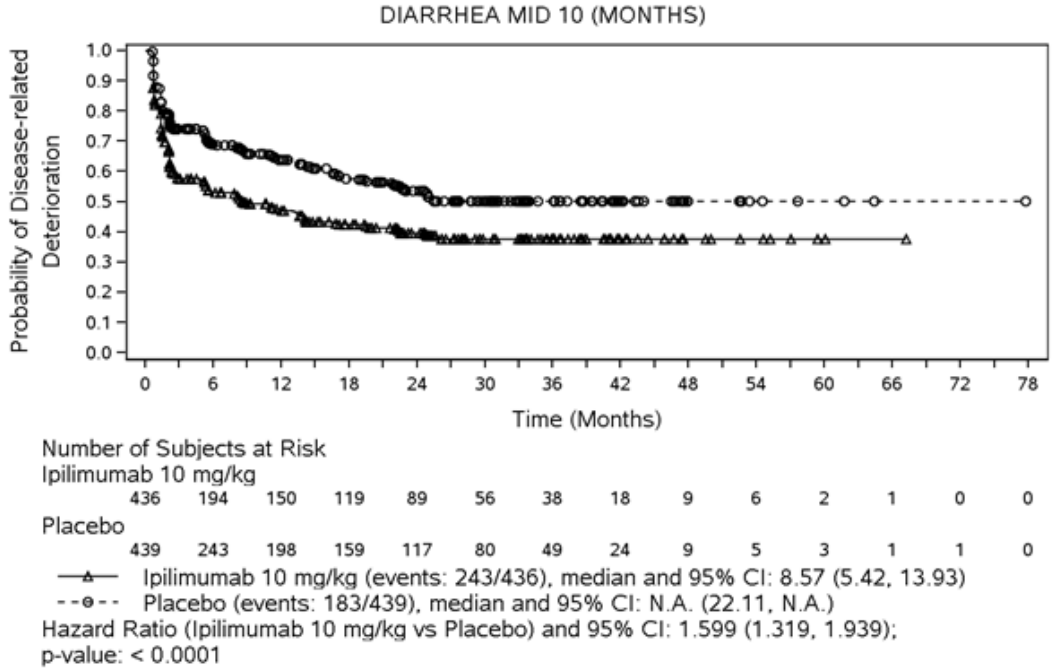


Abbildung 4-117 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

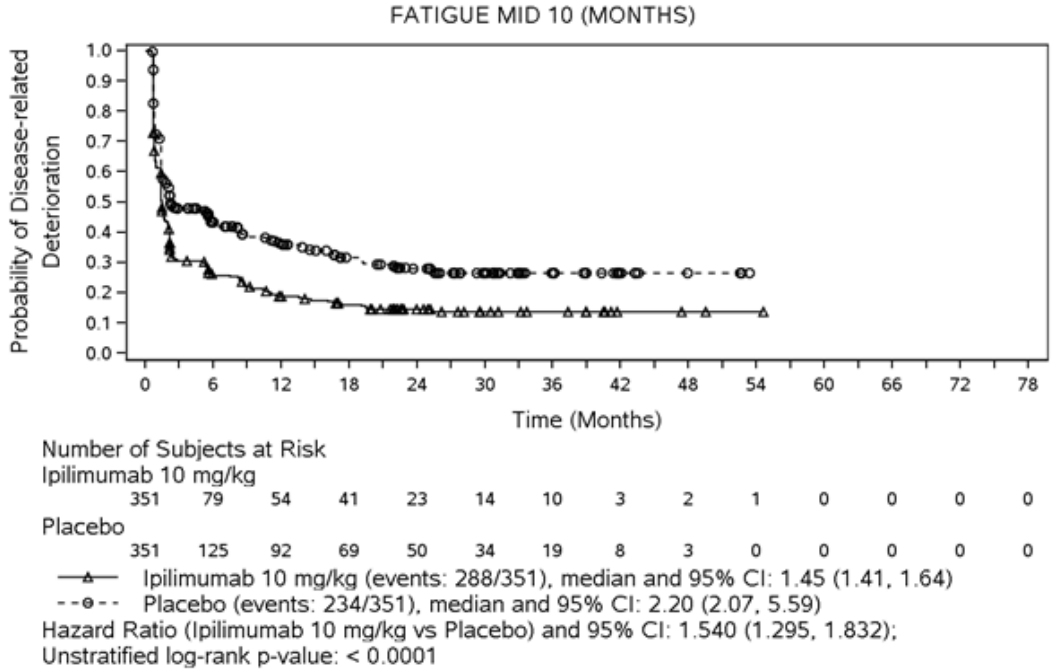


Abbildung 4-118 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

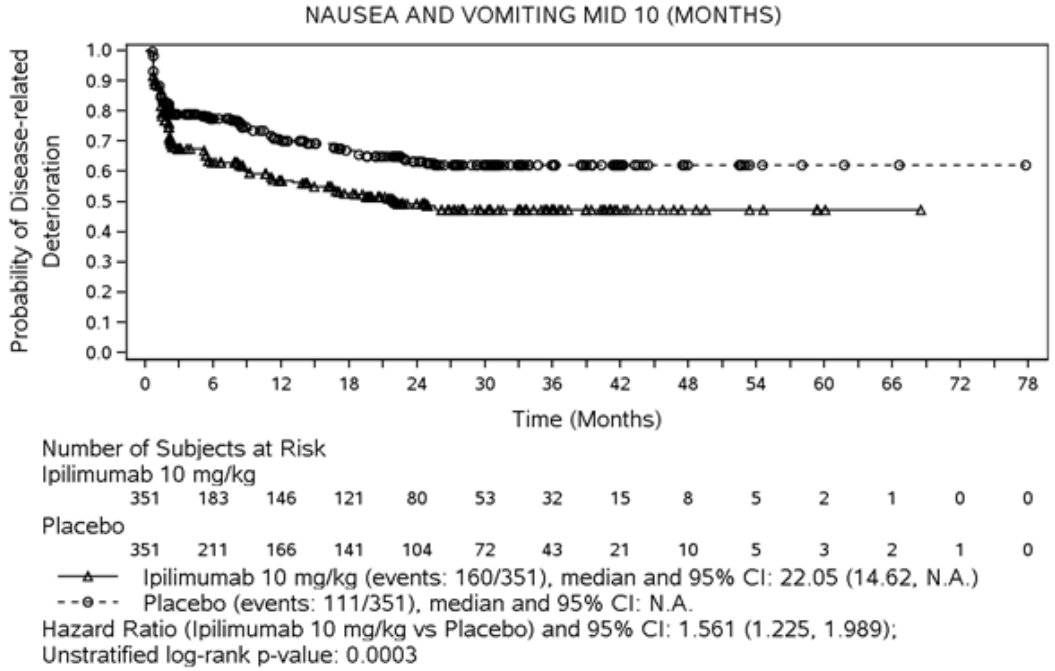


Abbildung 4-119 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

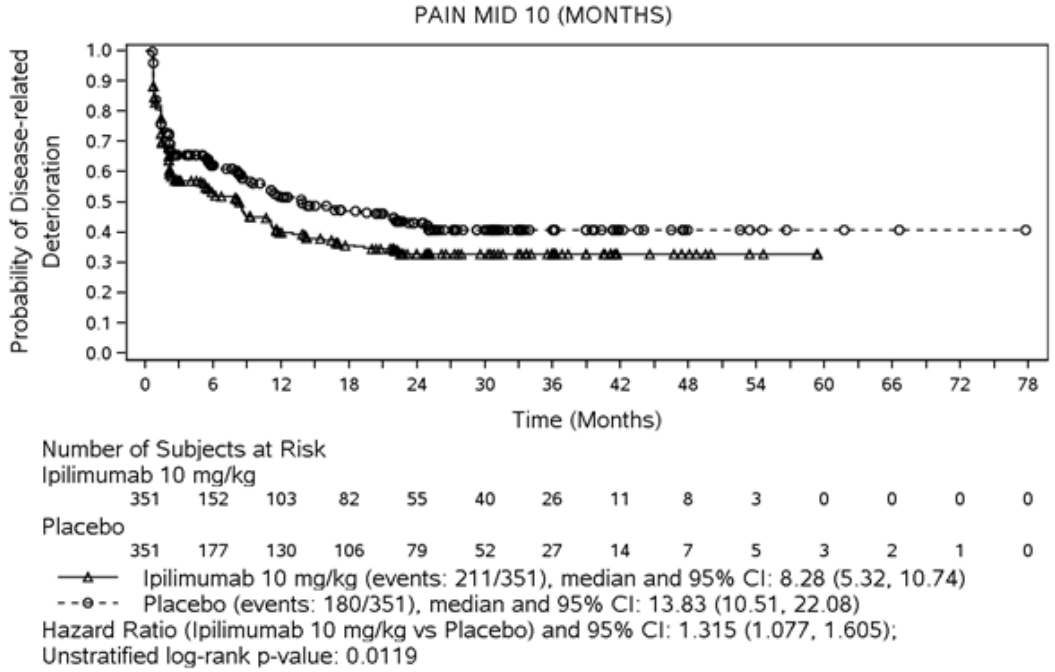


Abbildung 4-120 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

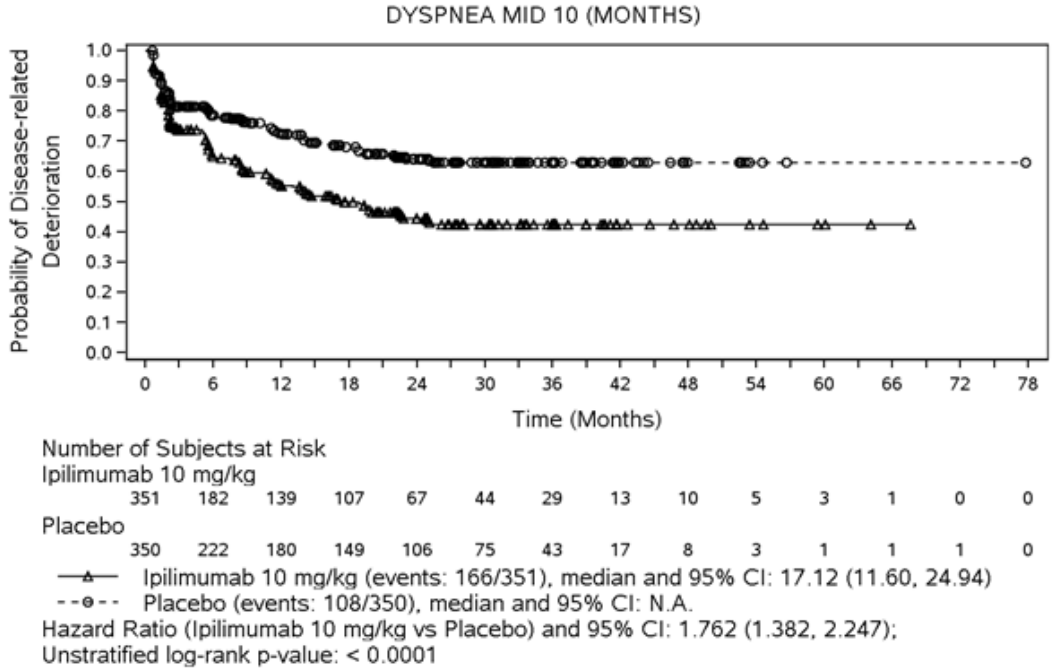


Abbildung 4-121 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

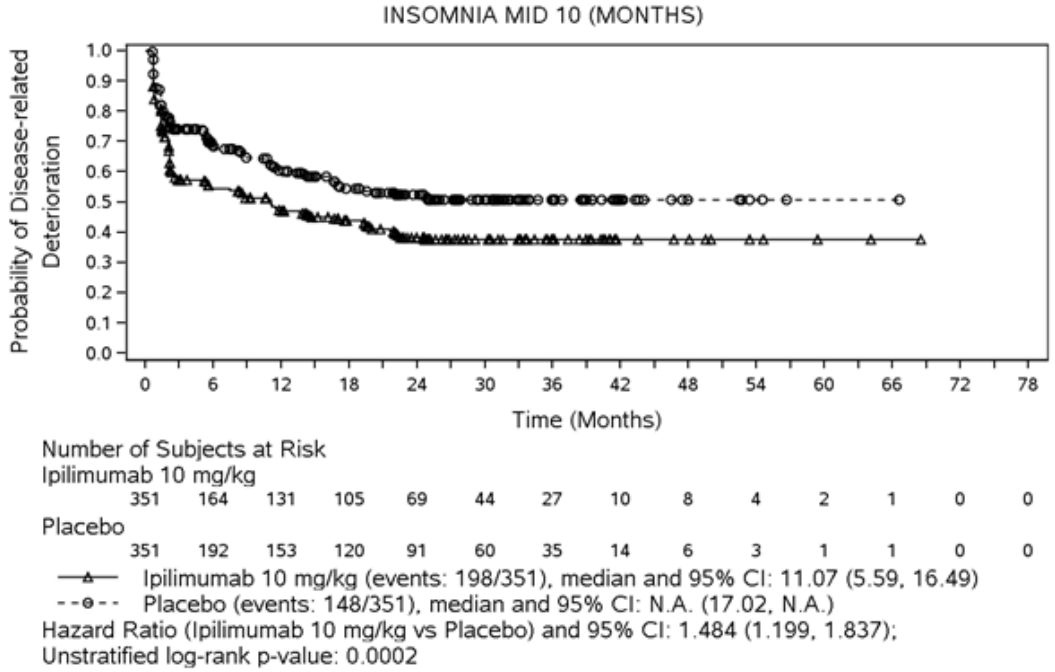


Abbildung 4-122 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

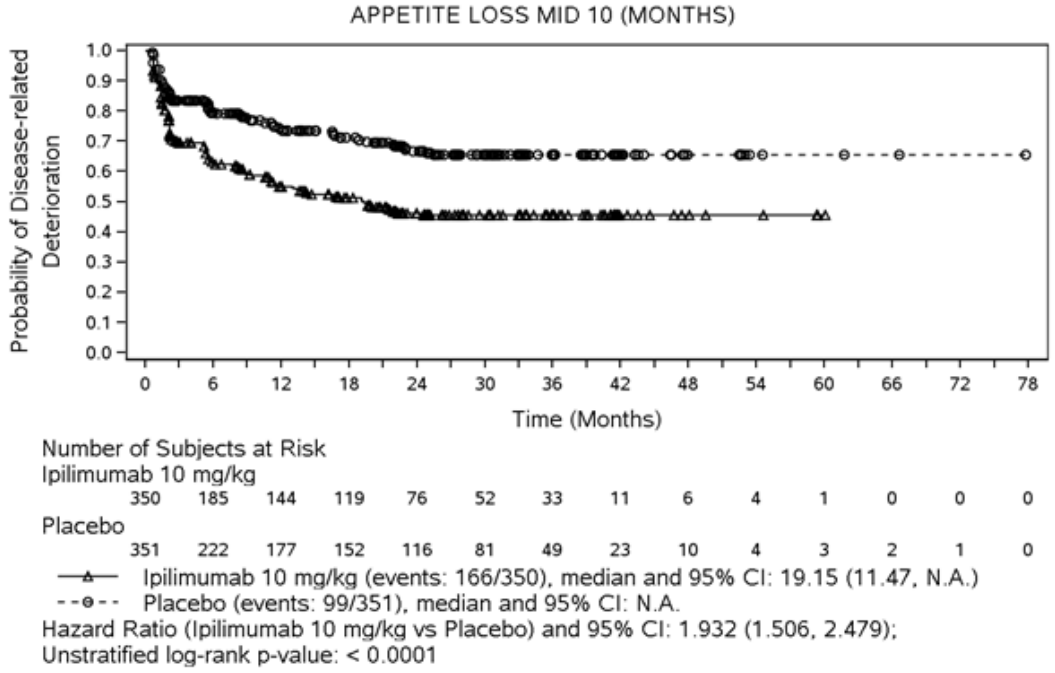


Abbildung 4-123 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Appetitminderung des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

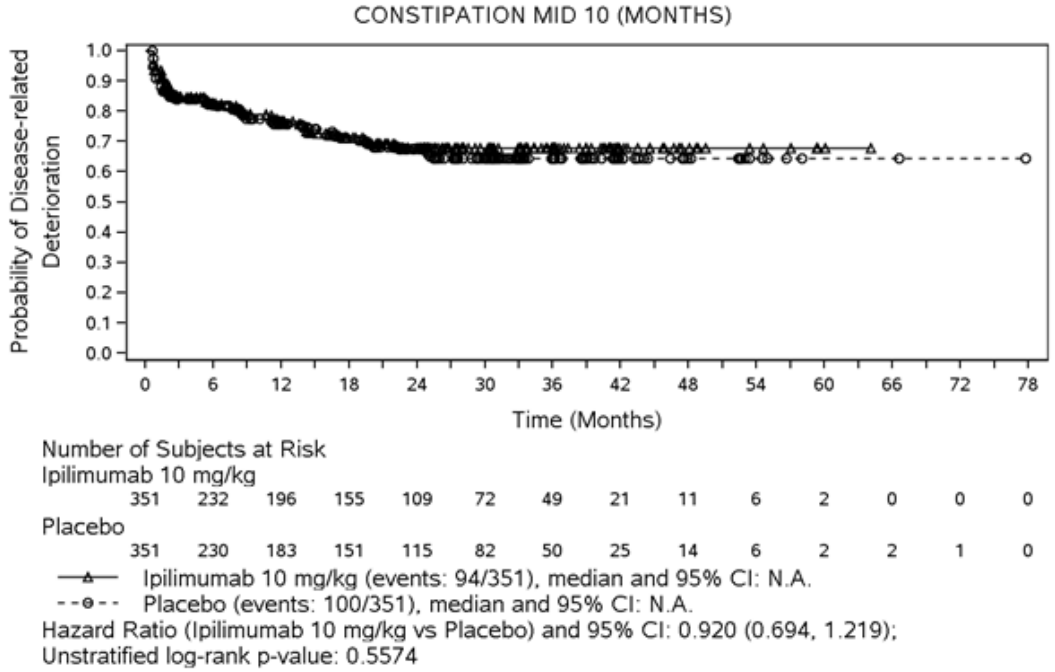


Abbildung 4-124 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Obstipation des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

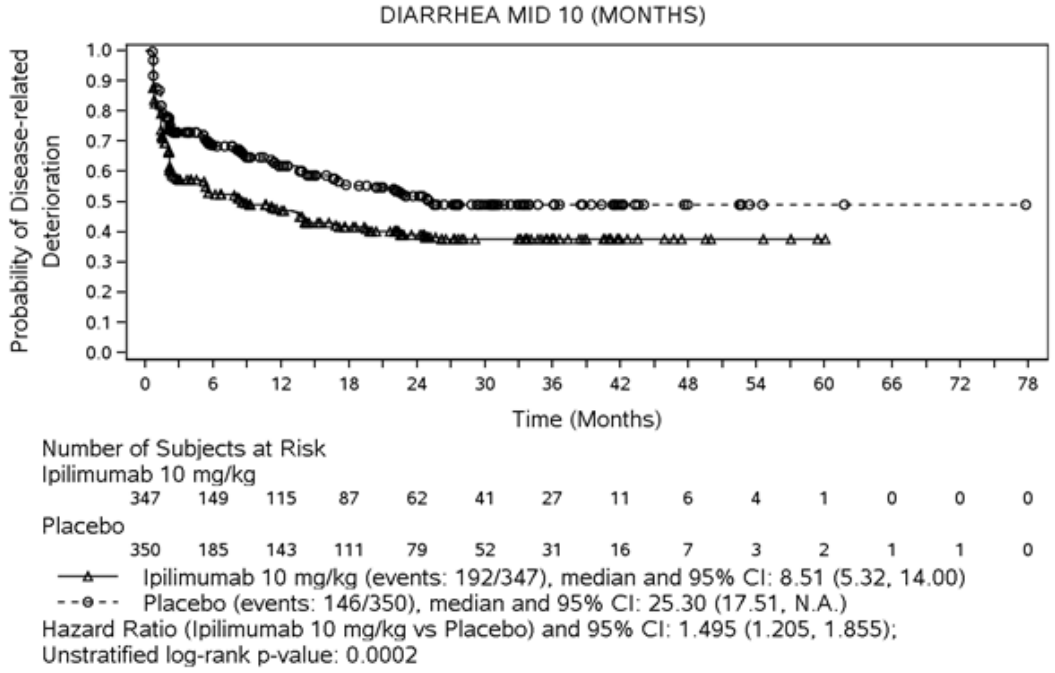


Abbildung 4-125 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Symptomskala Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Anhang 4-I: CA209-238 u. CA184-029 - Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 im Studienverlauf (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-132 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238– Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30 Subskalen	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Fatigue								
Fatigue[(3)]	435	14,9 (17,9)	5,47 [3,51; 7,43]	401	15,8 (17,4)	8,67 [6,53; 10,81]	-3,21 [-5,24; -1,17] 0,0020	-0,21 [-0,35; -0,08]
Übelkeit und Erbrechen[(3)]	435	1,6 (6,9)	1,11 [0,20; 2,02]	401	1,6 (6,8)	3,06 [2,07; 4,06]	-1,96 [-2,91; -1,00] < 0,0001	-0,28 [-0,41; -0,14]
Schmerzen[(3)]	436	12,5 (20,6)	2,04 [0,05; 4,04]	401	12,2 (19,5)	3,53 [1,34; 5,72]	-1,49 [-3,60; 0,63] 0,1684	-0,10 [-0,23; 0,04]
Dyspnoe[(3)]	435	5,5 (15,2)	3,31 [1,70; 4,92]	401	5,6 (14,7)	4,55 [2,77; 6,33]	-1,24 [-2,95; 0,47] 0,1539	-0,10 [-0,23; 0,04]
Schlaflosigkeit[(3)]	435	17,6 (23,3)	-1,38 [-3,68; 0,91]	400	18,3 (24,6)	2,05 [-0,47; 4,57]	-3,43 [-5,83; -1,04] 0,0050	-0,19 [-0,33; -0,06]
Appetitminderung[(3)]	435	4,3 (13,7)	0,65 [-0,97; 2,27]	401	4,4 (12,9)	4,38 [2,61; 6,16]	-3,74 [-5,40; -2,08] <0,0001	-0,31 [-0,44; -0,17]
Obstipation[(3)]	434	5,8 (14,6)	0,53 [-1,00; 2,06]	401	5,4 (15,1)	0,90 [-0,80; 2,59]	-0,36 [-1,98; 1,25] 0,6578	-0,03 [-0,17; 0,11]
Diarrhoe[(3)]	435	5,2 (13,5)	1,13 [-0,49; 2,74]	400	4,7 (12,5)	5,34 [3,55; 7,12]	-4,21 [-5,90; -2,52] < 0,0001	-0,34 [-0,47; -0,20]

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30 Subskalen	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
IVRS = *Interactive Voice Response System* KI = Konfidenzintervall; LS= *Least Square;* MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures;* MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (1) Anzahl an randomisierten Patienten mit einem *Baseline*-Wert und mindestens einem Post-*Basline*-Wert. (2) MMRM mit Veränderung gegenüber *Baseline* als primäre abhängige Variabel, mit Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, *Basline-Score* und IVRS-Stratifizierungsfaktoren als Kovariate. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen mit ein. (3) Ein negativer Wert für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.								

Tabelle 4-133 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238– Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30 Subskalen	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(29]**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Fatigue[(3)]	353	14,7 (17,8)	4,90 [3,42; 6,38]	328	15,8 (17,6)	8,81 [7,07; 10,55]	-3,91 [-6,15; -1,67] 0,0007	-0,26 [-0,41; -0,11]
Übelkeit und Erbrechen[(3)]	353	1,4 (6,0)	1,10 [0,42; 1,79]	328	1,7 (7,3)	3,17 [2,37; 3,97]	-2,07 [-3,10; -1,04] < 0,0001	-0,30 [-0,45; -0,15]
Schmerzen[(3)]	354	12,9 (21,2)	1,00 [-0,50; 2,50]	328	12,3 (19,1)	2,03 [0,25; 3,80]	-1,03 [-3,31; 1,25] 0,3749	-0,07 [-0,22; 0,08]
Dyspnoe[(3)]	353	5,3 (14,6)	2,96 [1,77; 4,14]	328	5,5 (14,4)	4,09 [2,67; 5,51]	-1,13 [-2,95; 0,69] 0,2219	-0,09 [-0,24; 0,06]

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30 Subskalen	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(29**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Schlaflosigkeit[(3)]	353	17,7 (23,2)	-1,36 [-3,10; 0,39]	327	18,8 (24,0)	2,04 [-0,04; 4,11]	-3,39 [-6,05; -0,74] 0,0124	-0,19 [-0,34; -0,04]
Appetitminderung[(3)]	353	3,9 (12,6)	1,31 [0,08; 2,53]	328	4,8 (13,3)	5,13 [3,69; 6,57]	-3,82 [-5,68; -1,97] < 0,0001	-0,31 [-0,46; -0,16]
Obstipation[(3)]	352	5,1 (13,7)	0,60 [-0,54; 1,75]	328	5,4 (15,5)	1,53 [0,15; 2,92]	-0,93 [-2,69; 0,83] 0,2993	-0,08 [-0,23; 0,07]
Diarrhoe[(3)]	353	5,4 (14,0)	1,14 [-0,07; 2,36]	327	4,7 (12,5)	5,46 [4,02; 6,90]	-4,32 [-6,17; -2,47] < 0,0001	-0,35 [-0,50; -0,20]

IVRS = *Interactive Voice Response System* KI = Konfidenzintervall; LS= *Least Square;* MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures;* MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) Anzahl an randomisierten Patienten mit einem *Baseline*-Wert und mindestens einem Post-*Basline*-Wert.

(2) MMRM mit Veränderung gegenüber *Baseline* als primäre abhängige Variabel, mit Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, *Basline-Score* und IVRS-Stratifizierungsfaktoren als Kovariate. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen mit ein.

(3) Ein negativer Wert für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Tabelle 4-134 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029– Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

	Ipilimumab			Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]			Ipilimumab vs. Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]	
EORTC QLQ-C30 Subskalen	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Fatigue[(3)]	441	15,1 (18,4)	8,15 [6,62; 9,67]	440	15,8 (18,4)	3,44 [1,92; 4,97]	4,70 [2,59; 6,81] < 0,0001	0,29 [0,16; 0,43]
Übelkeit und Erbrechen[(3)]	441	1,5 (5,7)	2,75 [2,04; 3,46]	440	1,3 (6,3)	1,71 [1,00; 2,42]	1,04 [0,06; 2,02] 0,0366	0,14 [0.01; 0.27]
Schmerzen[(3)]	441	12,1 (20,5)	1,67 [0,33; 3,01]	440	12,3 (20,4)	0,16 [-1,18; 1,49]	1,51 [-0,34; 3,36] 0,1094	0.11 [-0.02; 0.24]
Dyspnoe[(3)]	441	6,0 (16,0)	4,95 [3,78; 6,13]	439	4,4 (12,6)	2,97 [1,80; 4,14]	1,99 [0,36; 3,61] 0,0166	0.16 [0.03; 0.29]
Schlaflosigkeit[(3)]	441	18,0 (25,1)	2,27 [0,63; 3,91]	440	18,9 (26,3)	-0,65 [-2,29; 0,98]	2,92 [0,66; 5,18] 0,0114	0.17 [0.04; 0.30]
Appetitminderung[(3)]	440	3,6 (12,7)	5,37 [4,24; 6,50]	440	3,3 (11,6)	1,44 [0,31; 2,57]	3,93 [2,37; 5,49] <0,0001	0.33 [0.20; 0.47]
Obstipation[(3)]	440	4,3 (12,7)	0,85 [-0,04; 1,74]	440	4,7 (14,0)	0,85 [-0,03; 1,73]	0,00 [-1,22; 1,22] 0,9980	0.00 [-0.13; 0.13]
Diarrhoe[(3)]	436	6,3 (14,9)	5,02 [3,93; 6,10]	439	5,7 (14,4)	0,75 [-0,33; 1,82]	4,27 [2,79; 5,75] < 0,0001	0.38 [0.25; 0,51]

	Ipilimumab			Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]			Ipilimumab vs. Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]	
EORTC QLQ-C30 Subskalen	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
IVRS = *Interactive Voice Response System* KI = Konfidenzintervall; LS= *Least Square;* MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures;* MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz (1) Anzahl an randomisierten Patienten mit einem *Baseline*-Wert und mindestens einem Post-*Basline*-Wert. (2) MMRM mit Veränderung gegenüber *Baseline* als primäre abhängige Variabel, mit Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, *Basline-Score* und IVRS-Stratifizierungsfaktoren als Kovariate. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen mit ein. (3) Ein negativer Wert für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.								

Tabelle 4-135 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029– Änderung der krankheitsbedingten Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

	Ipilimumab			Placebo [stv: beobachtendes Abwarten]			Ipilimumab vs. Placebo [stv; beobachtendes Abwarten]	
EORTC QLQ-C30 Subskalen	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Fatigue[(3)]	351	15,4 (18,3)	8,21 [6,48; 9,95]	351	15,1 (17,3)	4,03 [2,28; 5,78]	4,18 [1,78; 6,57] 0,0007	0,26 [0,11; 0,41]
Übelkeit und Erbrechen[(3)]	351	1,5 (5,8)	2,73 [1,88; 3,57]	351	1,3 (6,4)	1,94 [1,09; 2,79]	0,79 [-0,37; 1,94] 0,1827	0,10 [-0,05; 0,25]
Schmerzen[(3)]	351	12,3 (20,9)	2,22 [0,69; 3,74]	351	11,2 (19,0)	0,59 [-0,95; 2,13]	1,63 [-0,48; 3,73] 0,1297	0,11 [-0,03; 0,26]

	Ipilimumab			Placebo [stv: beobachtendes Abwarten]			Ipilimumab vs. Placebo [stv; beobachtendes Abwarten]	
EORTC QLQ-C30 Subskalen	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Dyspnoe[(3)]	351	6,5 (16,2)	4,71 [3,37; 6,06]	350	4,8 (13,0)	2,85 [1,49; 4,21]	1,86 [0,00; 3,72] 0,0500	0,15 [0,00; 0,30]
Schlaflosigkeit[(3)]	351	17,8 (25,0)	2,24 [0,32; 4,15]	351	18,8 (25,6)	-1,14 [-3,07; 0,79]	3,37 [0,74; 6,01] 0,0123	0,19 [0,04; 0,34]
Appetitminderung[(3)]	350	3,3 (12,6)	4,96 [3,67; 6,26]	351	2,8 (11,2)	2,01 [0,70; 3,32]	2,96 [1,17; 4,74] 0,0012	0,24 [0,10; 0,39]
Obstipation[(3)]	351	4,4 (13,1)	0,46 [-0,56; 1,47]	351	4,6 (14,2)	0,72 [-0,30; 1,74]	-0,26 [-1,65; 1,13] 0,7107	-0,03 [-0,18; 0,12]
Diarrhoe[(3)]	347	5,7 (14.2)	5,24 [3,97; 6,51]	350	5,8 (14,8)	0,97 [-0,30; 2,25]	4,27 [2,55; 6,00] < 0,0001	0,37 [0,22; 0,52]

IVRS = *Interactive Voice Response System* KI = Konfidenzintervall; LS= *Least Square;* MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures;* MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) Anzahl an randomisierten Patienten mit einem *Baseline*-Wert und mindestens einem Post-*Basline*-Wert.

(2) MMRM mit Veränderung gegenüber *Baseline* als primäre abhängige Variabel, mit Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, *Basline-Score* und IVRS-Stratifizierungsfaktoren als Kovariate. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen mit ein.

(3) Ein negativer Wert für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Anhang 4-J: CA209-238 u. CA184-029 - Kaplan-Meier-Kurven für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

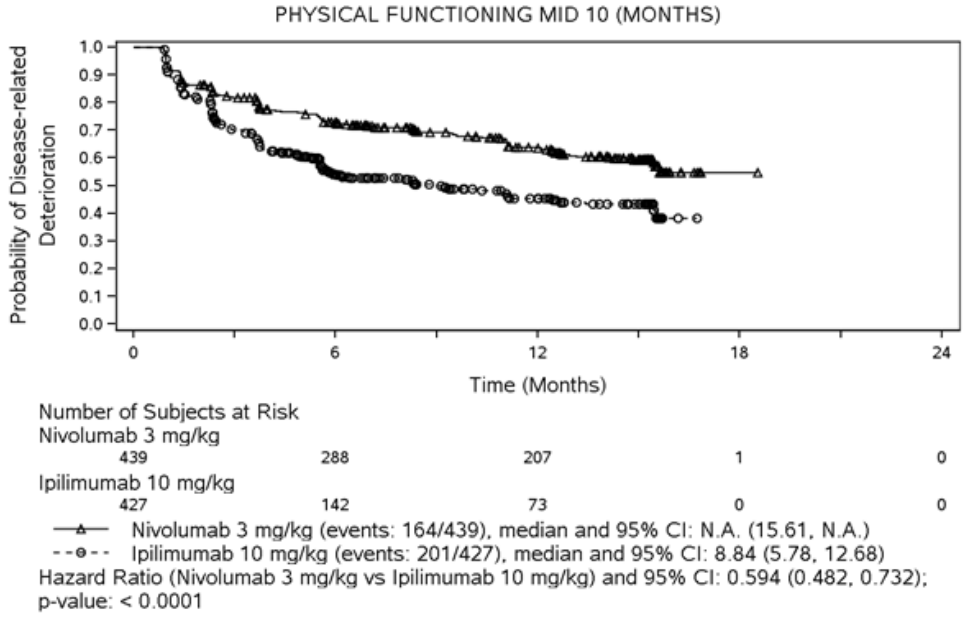


Abbildung 4-126 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

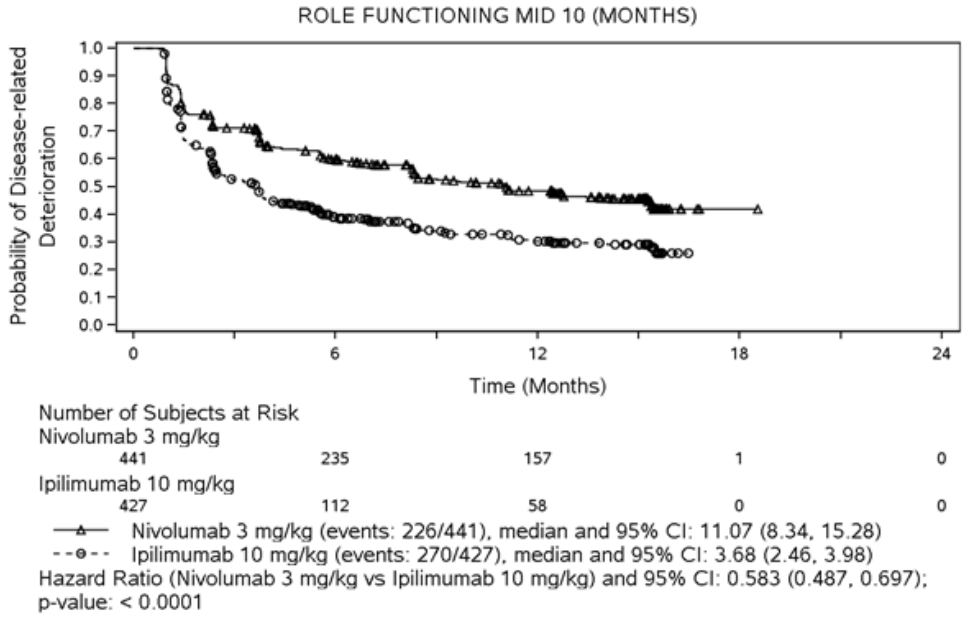


Abbildung 4-127 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

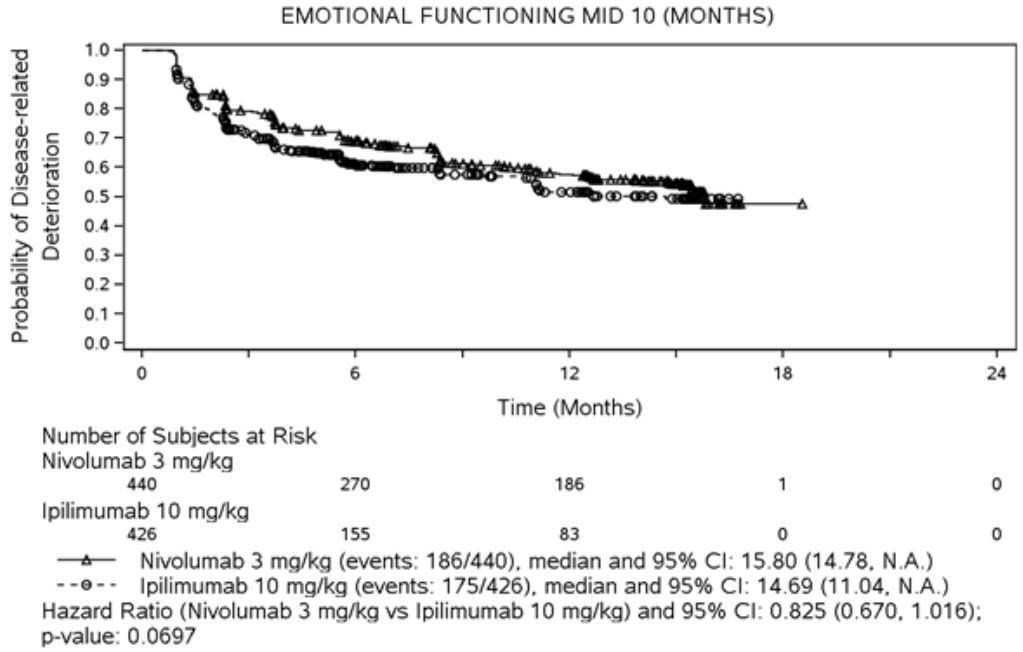


Abbildung 4-128 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

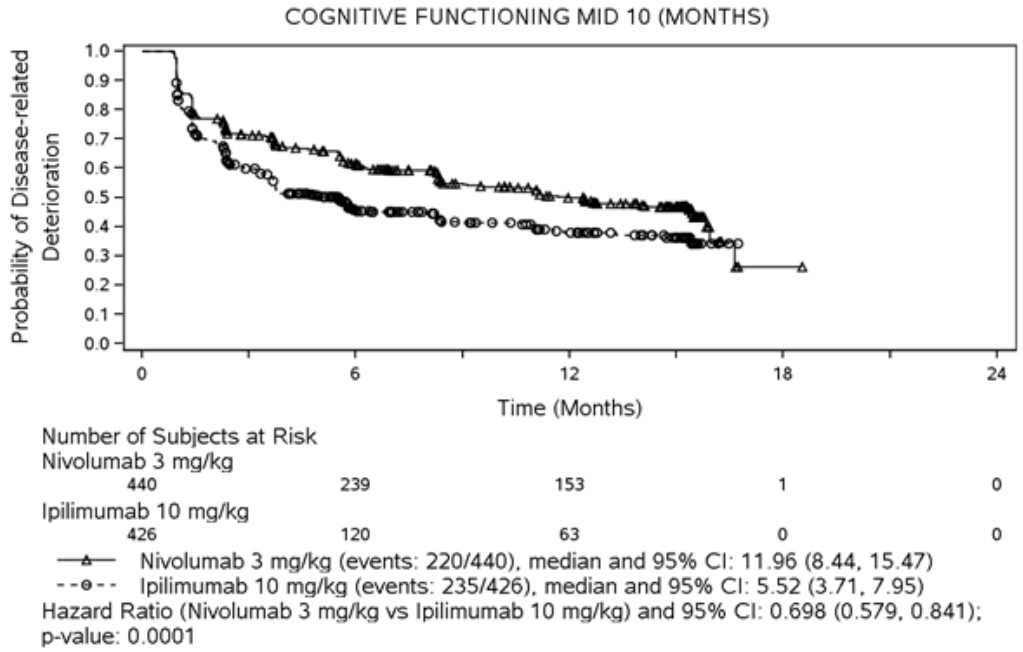


Abbildung 4-129 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

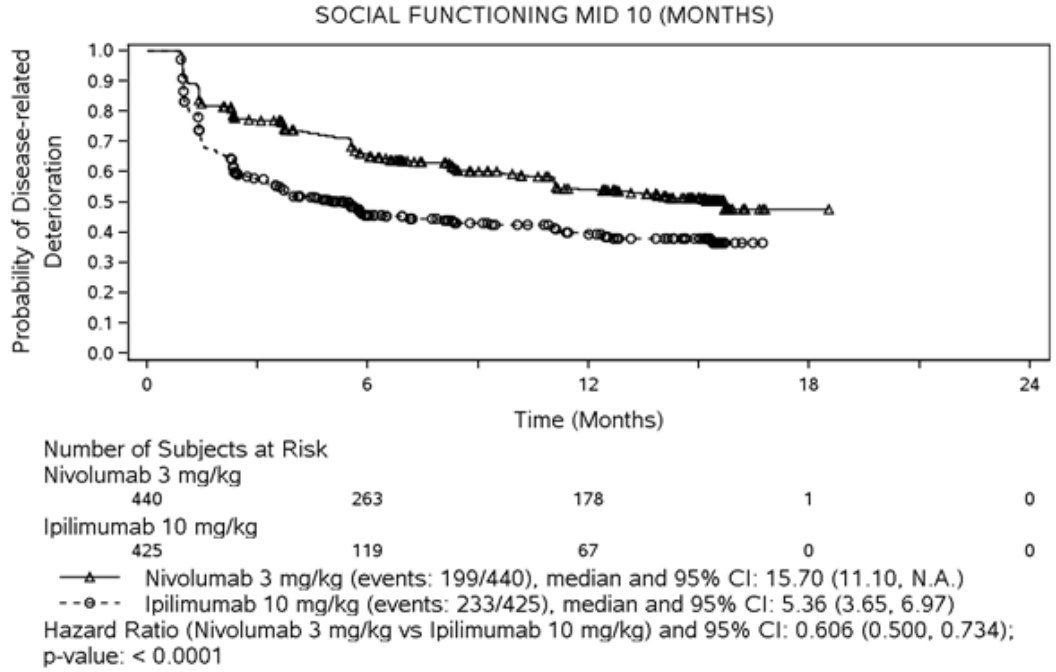


Abbildung 4-130 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

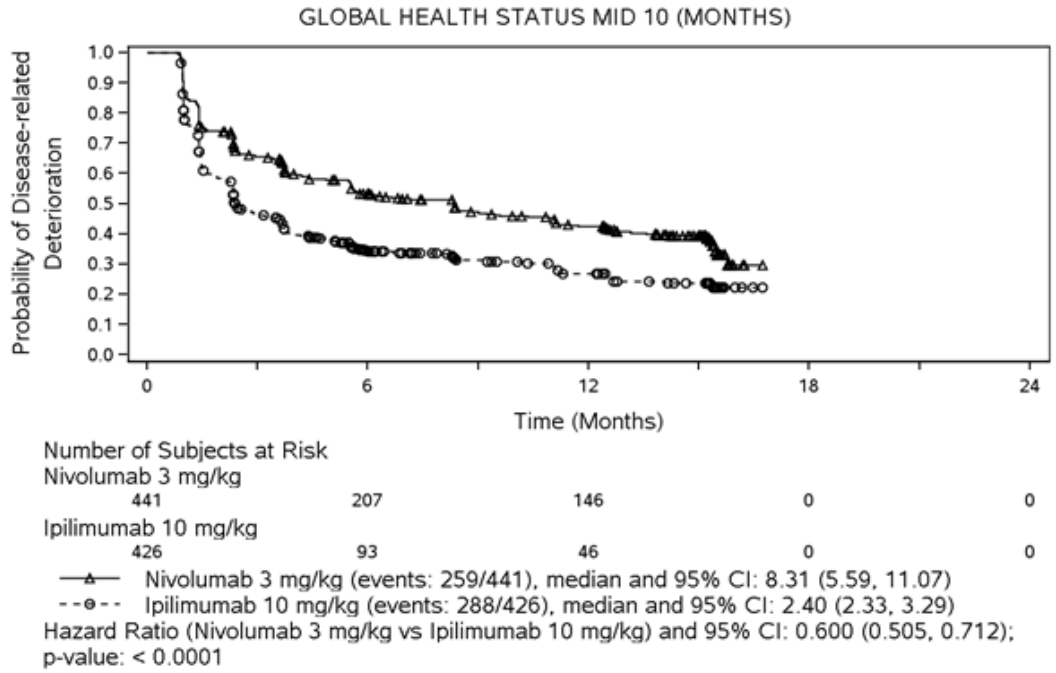


Abbildung 4-131 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

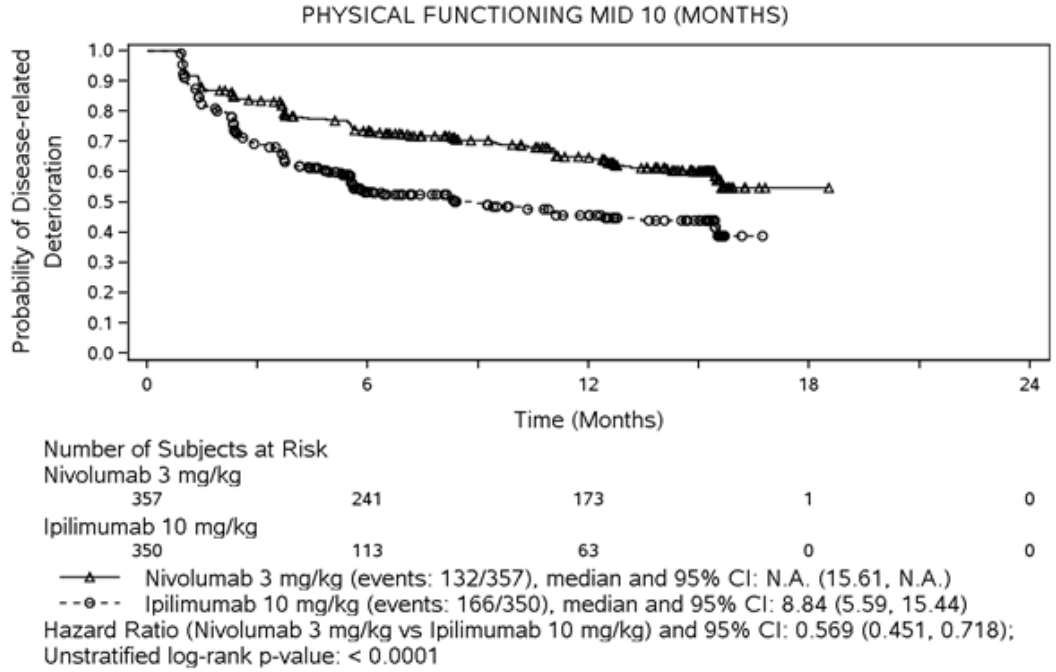


Abbildung 4-132 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

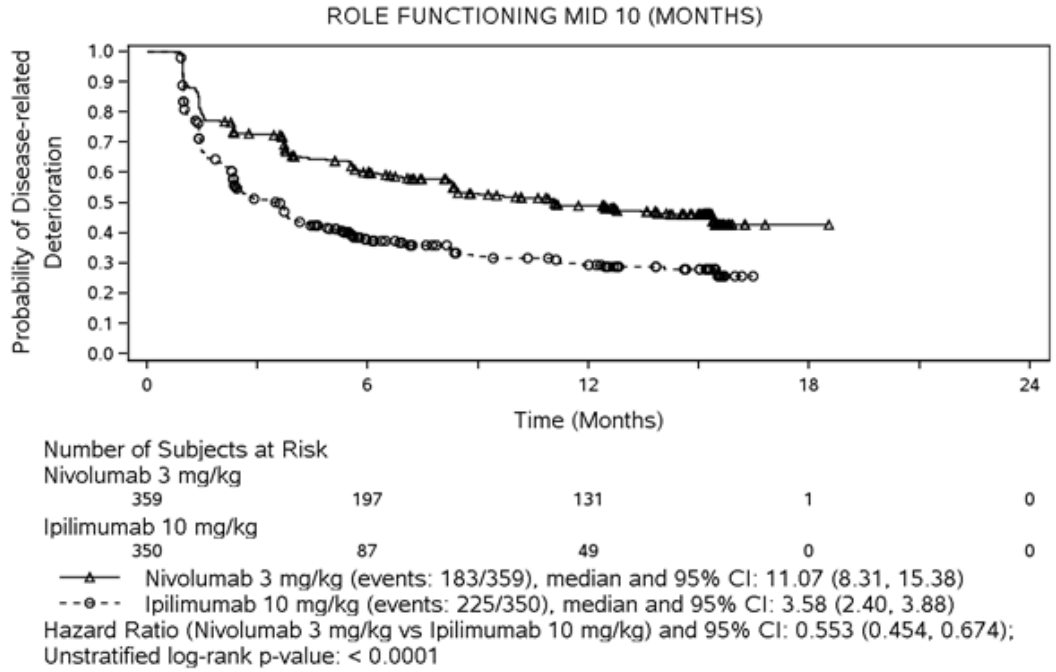


Abbildung 4-133 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

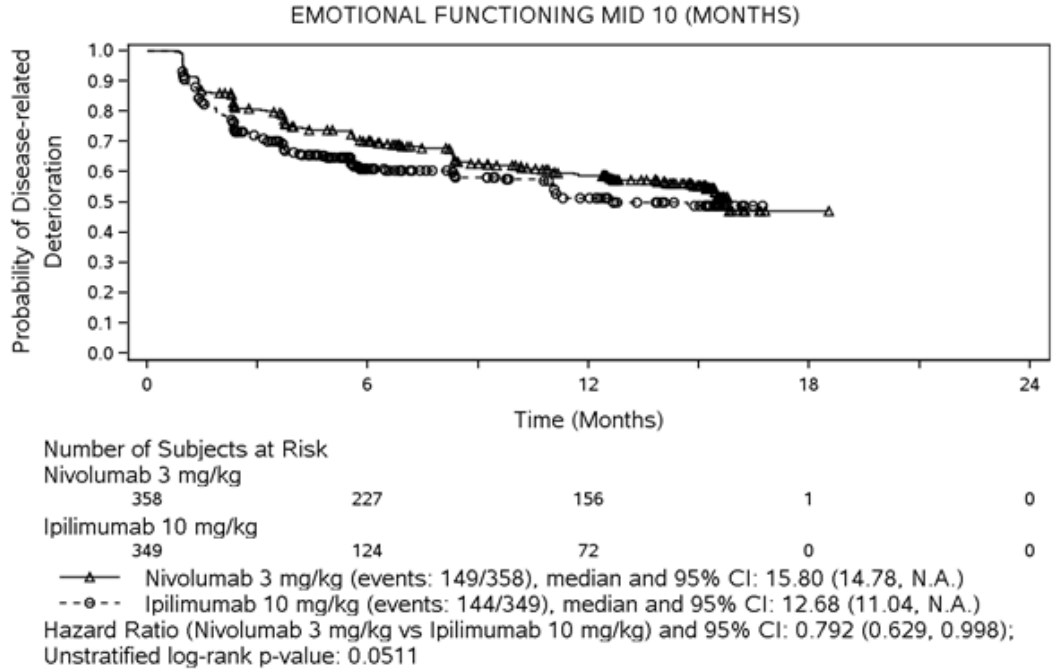


Abbildung 4-134 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

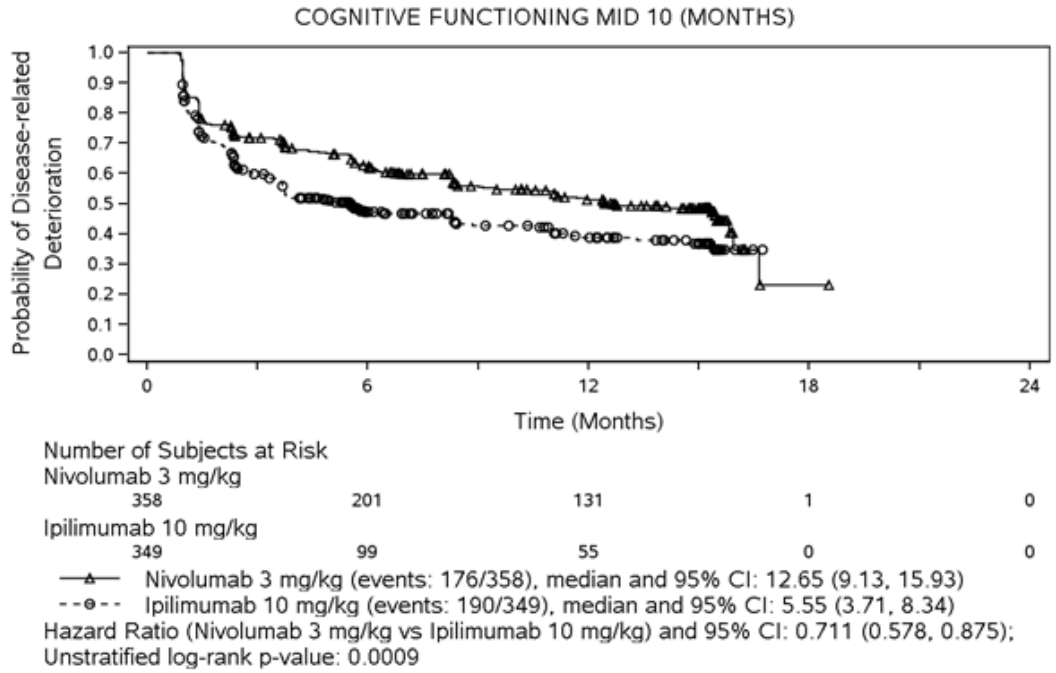


Abbildung 4-135 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

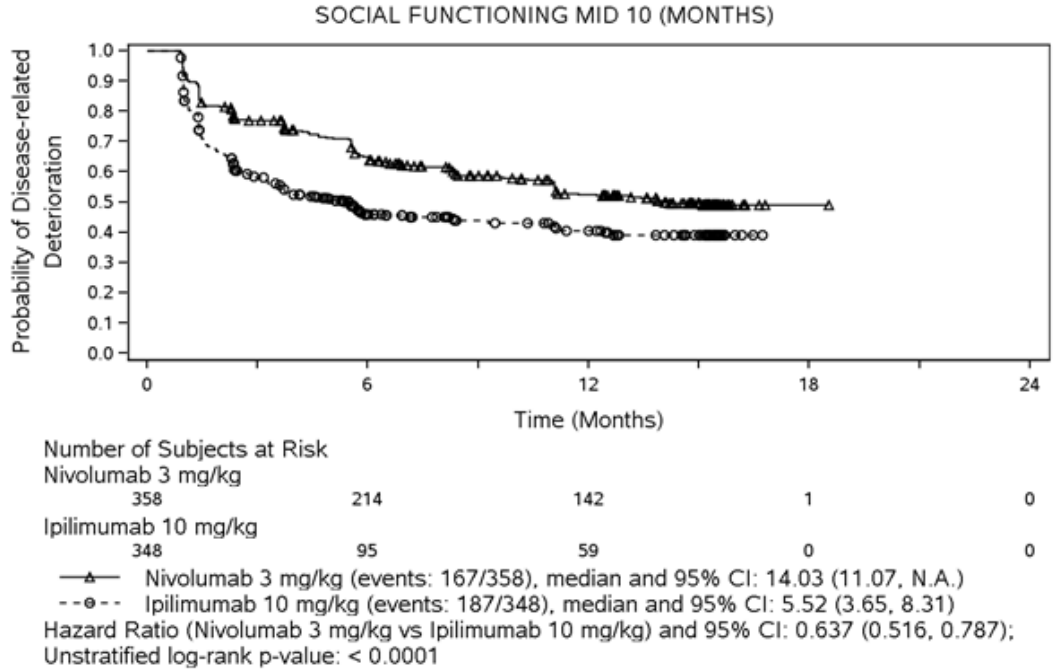


Abbildung 4-136 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

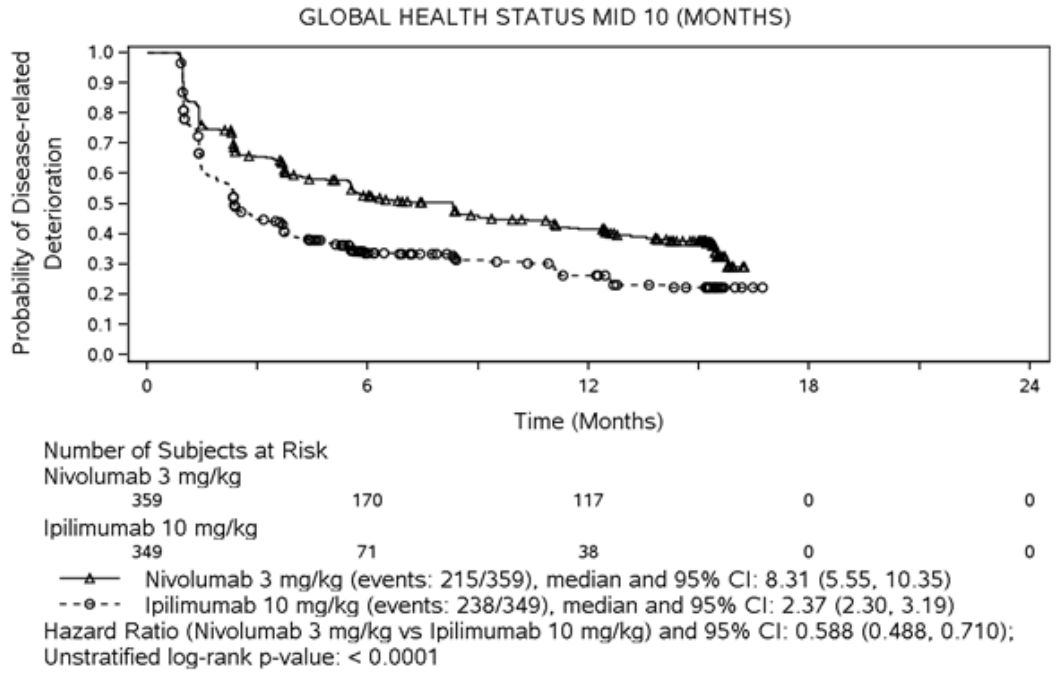


Abbildung 4-137 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

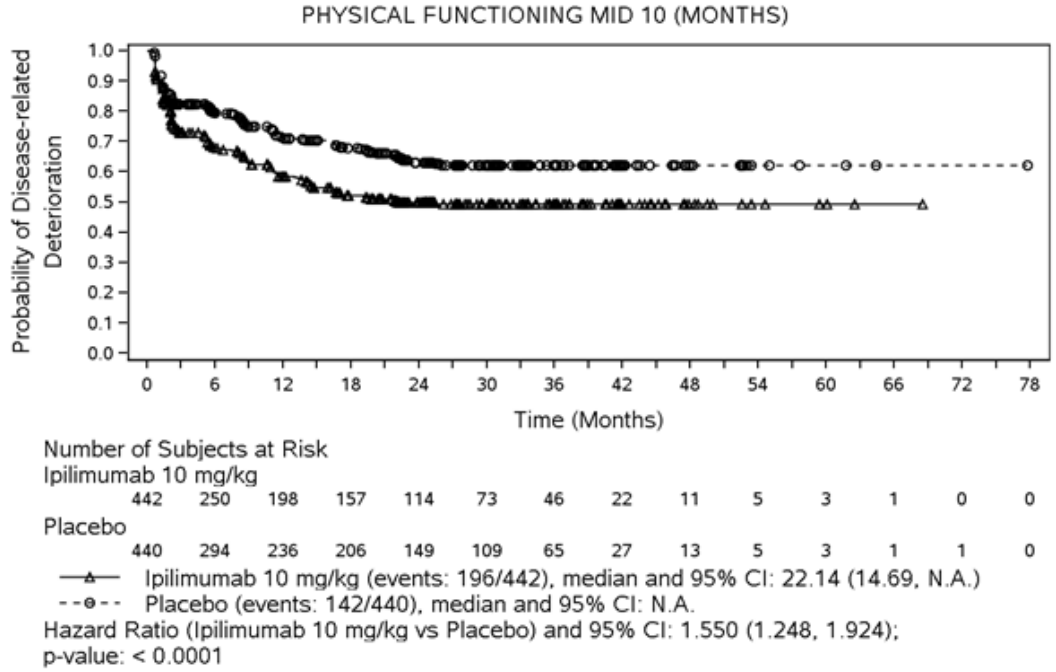


Abbildung 4-138 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

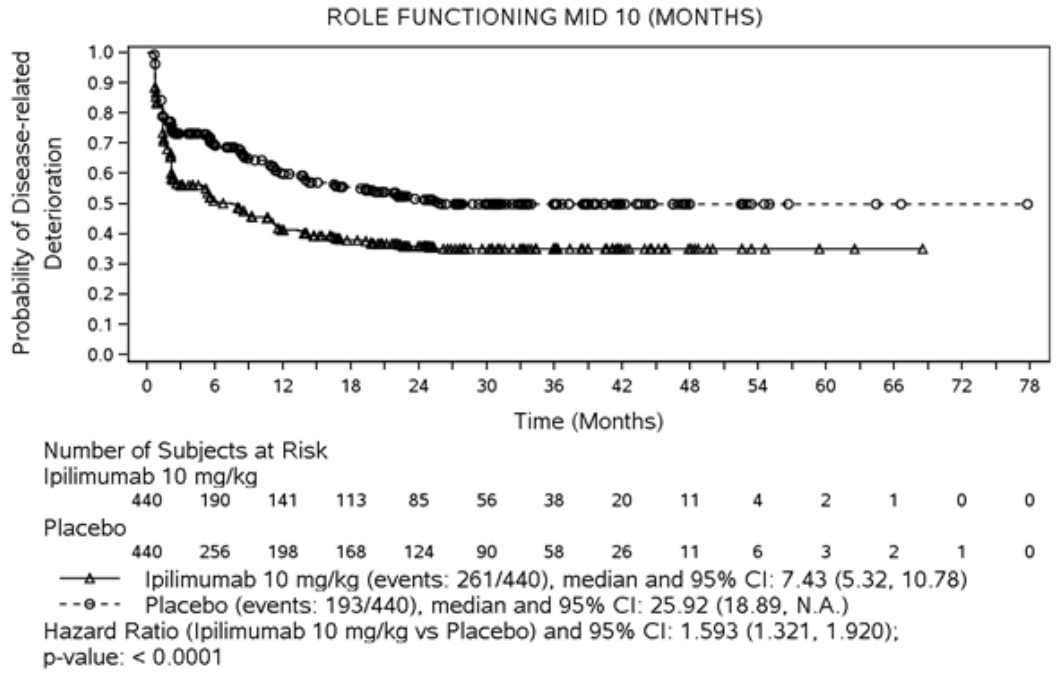


Abbildung 4-139 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

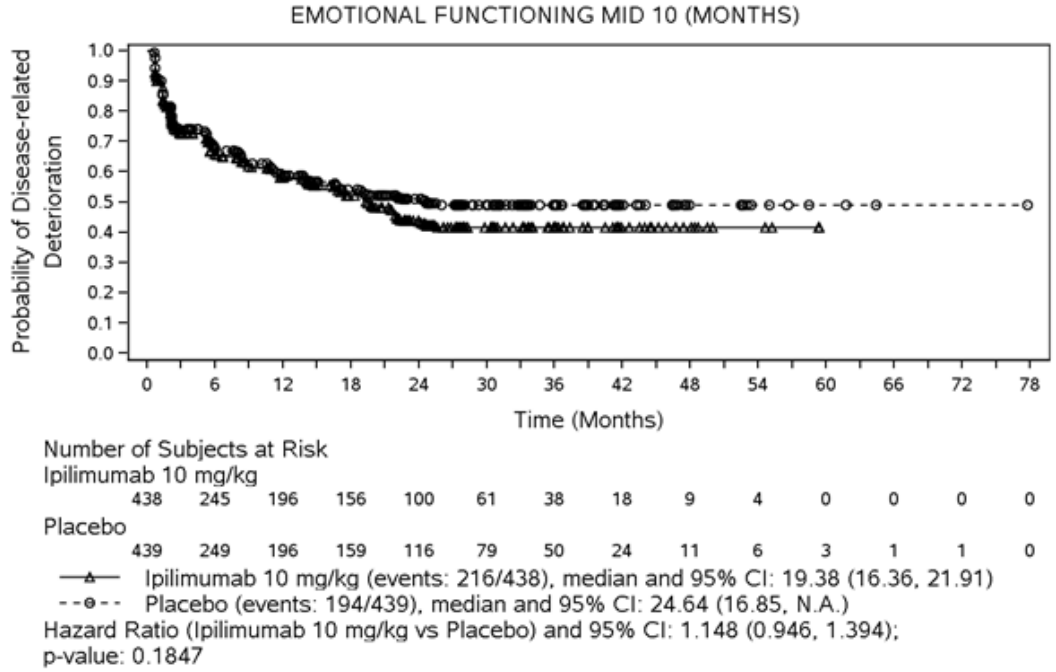


Abbildung 4-140 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

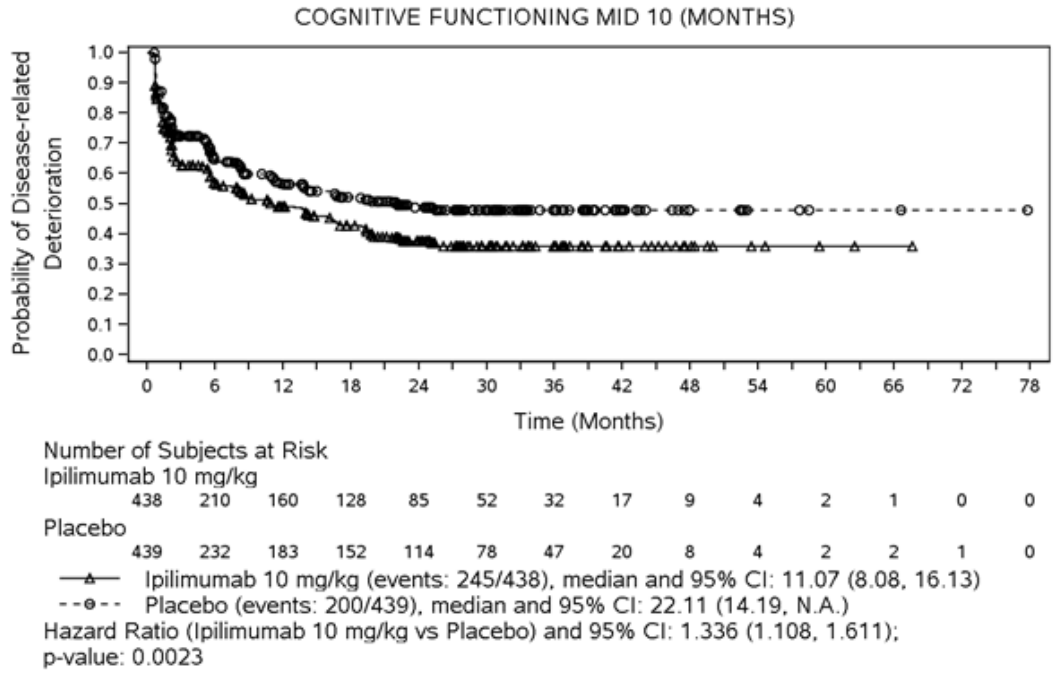


Abbildung 4-141 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

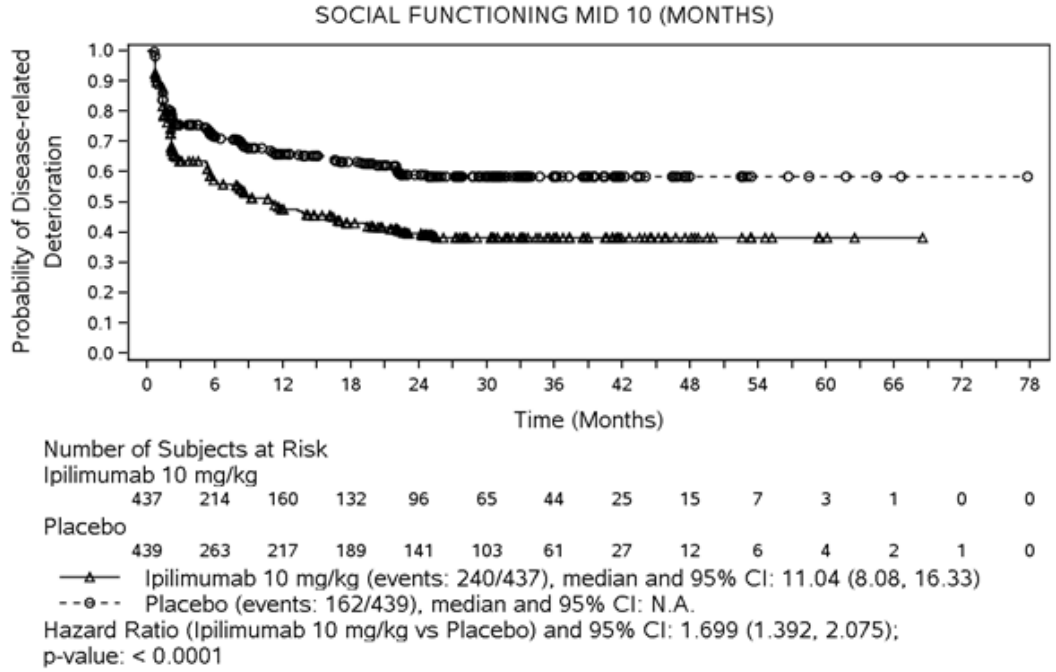


Abbildung 4-142 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

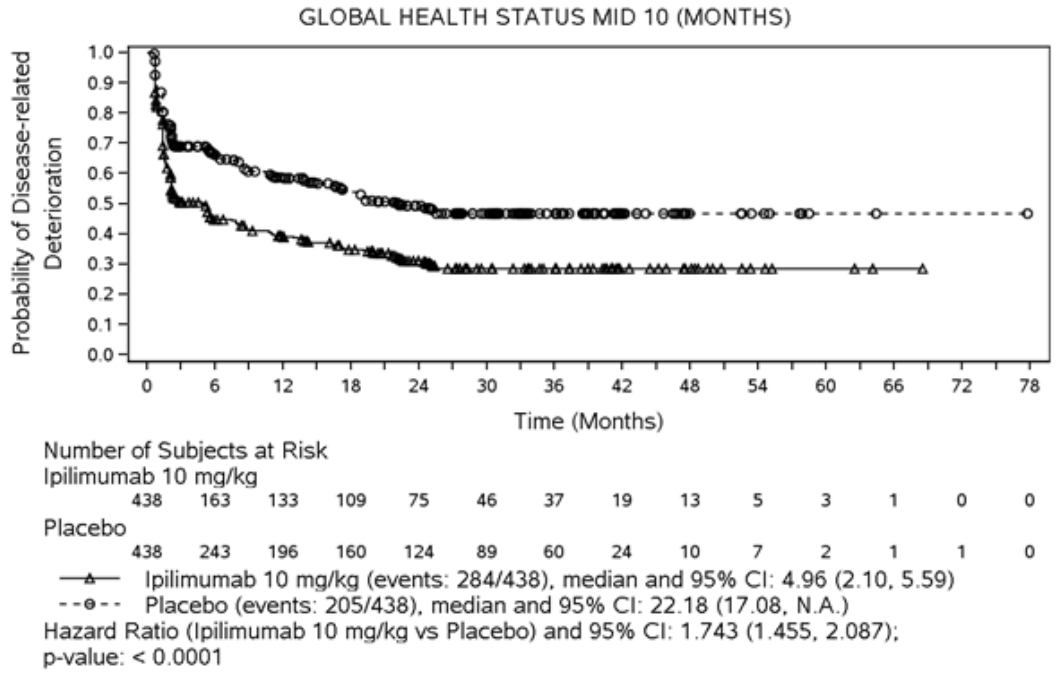


Abbildung 4-143 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

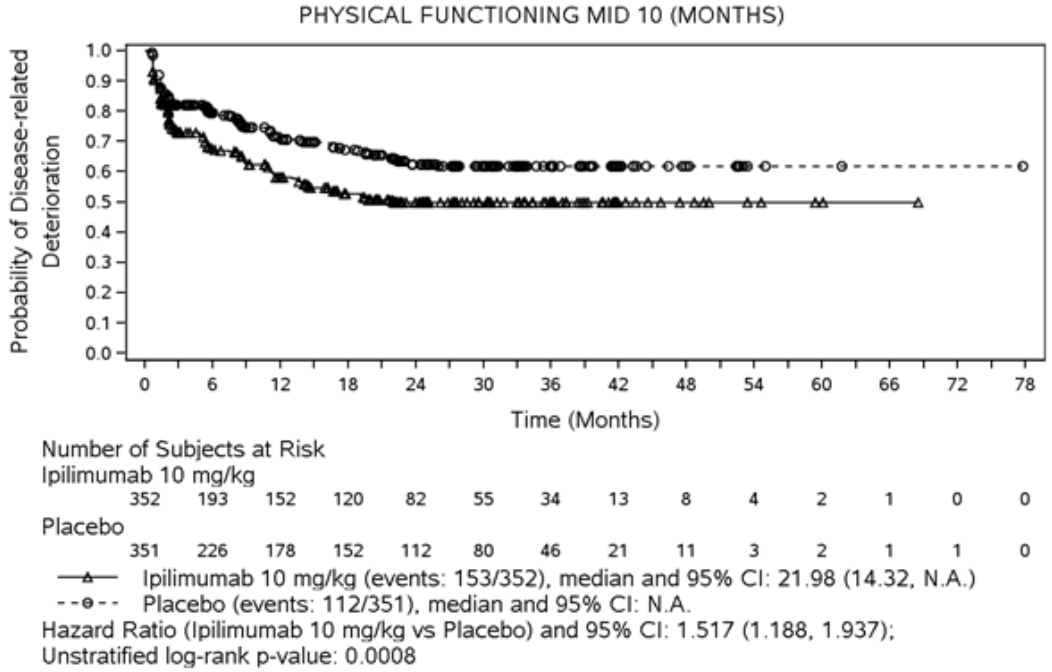


Abbildung 4-144 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

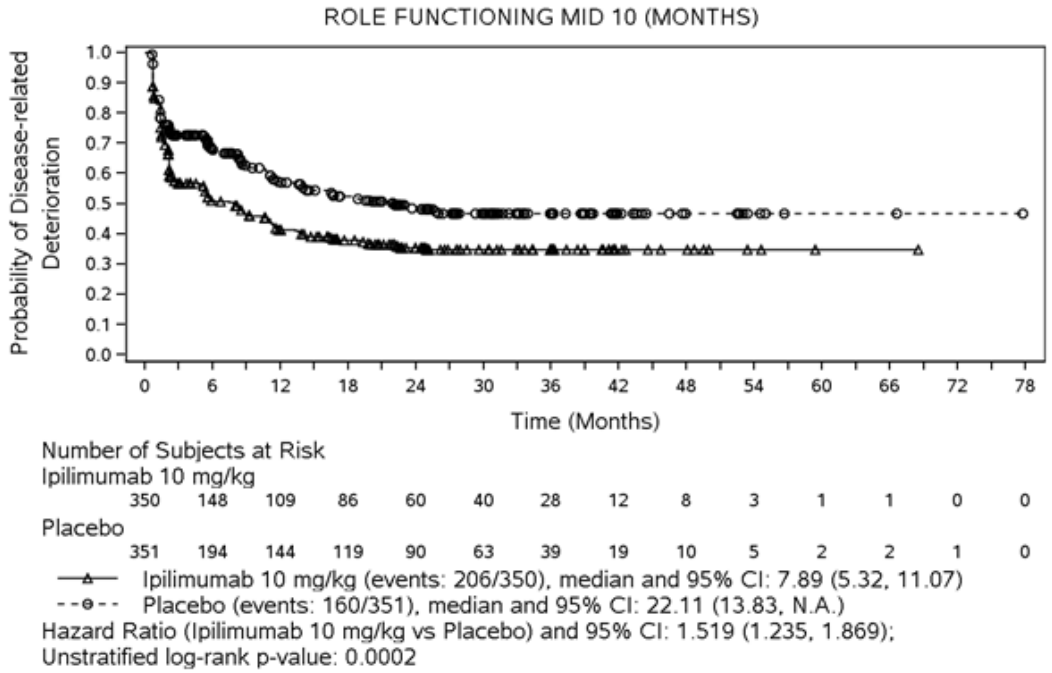


Abbildung 4-145 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

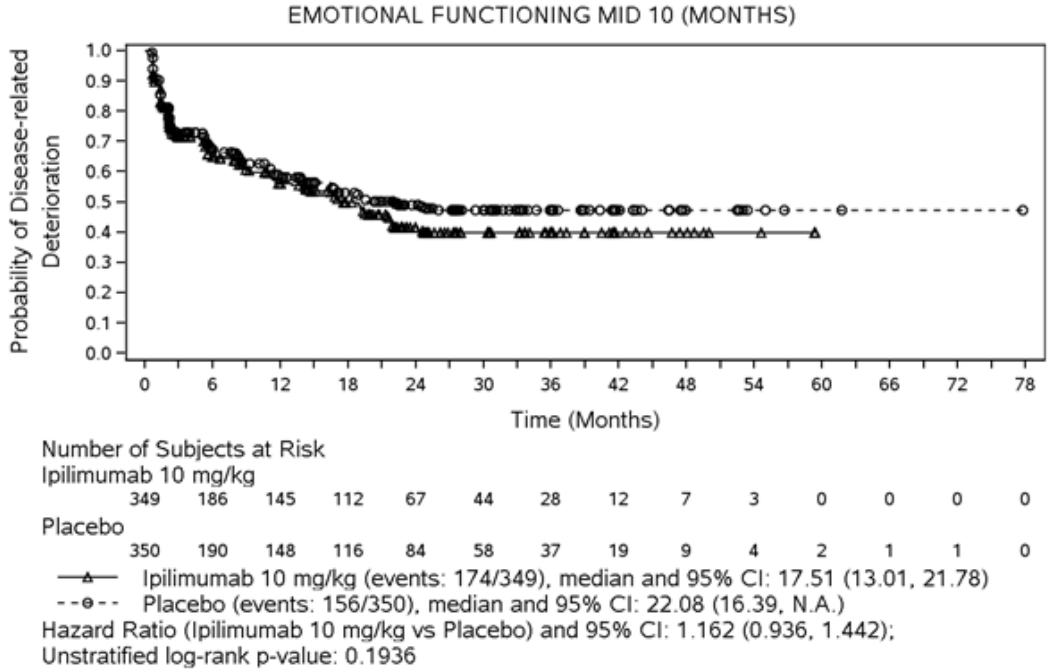


Abbildung 4-146 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

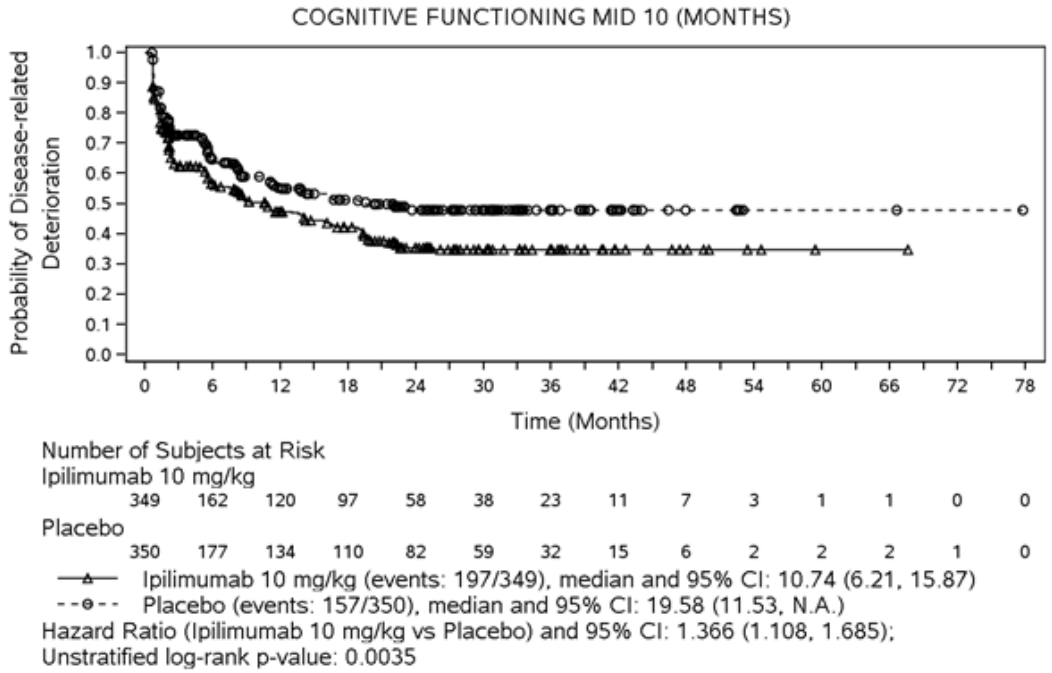


Abbildung 4-147 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

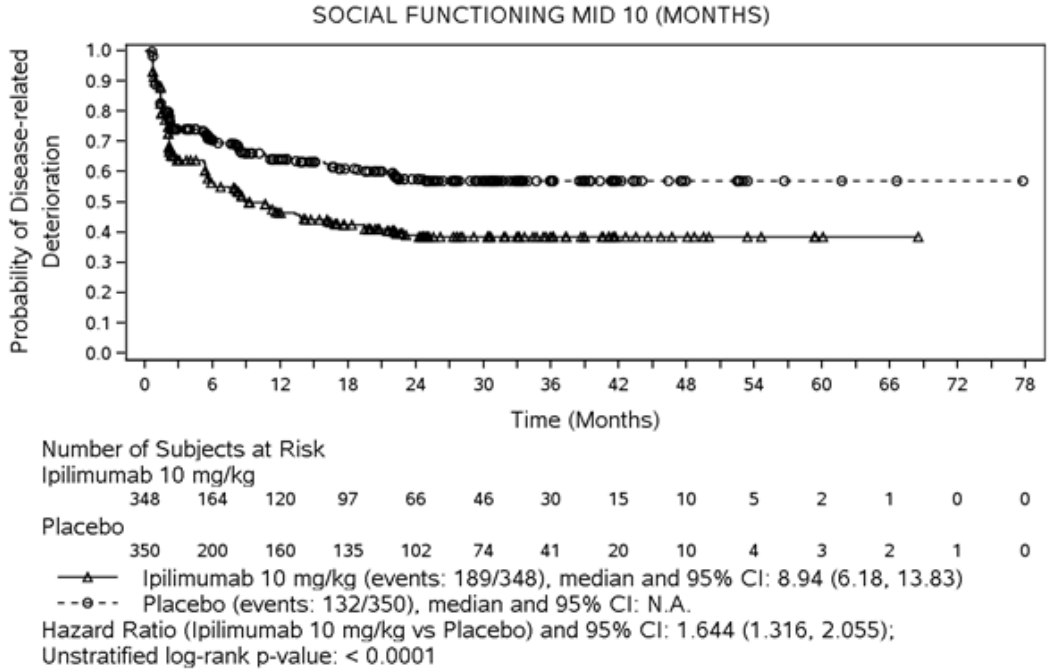


Abbildung 4-148 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

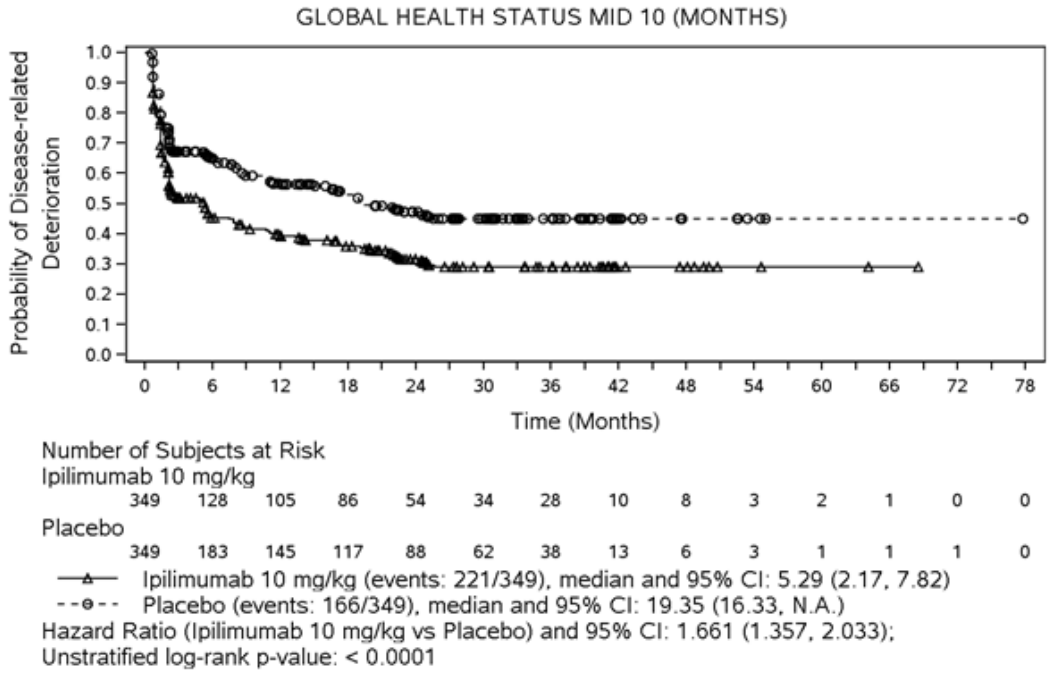


Abbildung 4-149 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurven für die Funktionsskala Gesundheitlicher Status insgesamt des EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur definitiven Verschlechterung, MID 10 Punkte) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Anhang 4-K: CA209-238 u. CA184-029 - Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 im Studienverlauf (MMRM-Analyse)

Tabelle 4-136 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238– Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30	**N(1)**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI](2)**	**N(1)**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI](29**	**LS-Mean [95 %-KI](2) p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Körperliche Funktion(3)	434	90,4 (15,1)	-0,76 [-2,16; 0,64]	401	92,2 (11,9)	-2,98 [-4,49; -1,46]	2,21 [0,77; 3,65] 0,0027	0,21 [0,07; 0,34]
Rollen Funktion(3)	436	85,6 (23,0)	0,49 [-1,71; 2,70]	401	84,7 (24,1)	-3,09 [-5,49; -0,70]	3,59 [1,33; 5,85] 0,0019	0,21 [0,08; 0,35]
Emotionale Funktion(3)	435	83,8 (17,3)	2,16 [0,49; 3,82]	401	83,7 (16,4)	1,16 [-0,65; 2,98]	0,99 [-0,76; 2,74] 0,2658	0,08 [-0,06; 0,21]
Kognitive Funktion(3)	435	92,3 (14,5)	-1,64 [-3,18; -0,11]	401	93,2 (12,9)	-3,69 [-5,35; -2,02]	2,04 [0,46; 3,63] 0,0116	0,17 [0,04; 0,31]
Soziale Funktion(3)	435	87,4 (19,4)	1,26 [-0,73; 3,25]	401	87,4 (20,1)	-2,88 [-5,03; -0,74]	4,15 [2,09; 6,21] <0,0001	0,27 [0,14; 0,41]
Gesundheitlicher Stauts insgesamt(3)	436	79,9 (17,7)	-1,81 [-3,65; 0,04]	401	78,6 (18,0)	-5,99 [-8,02; -3,97]	4,19 [2,26; 6,12] <0,0001	0,29 [0,16; 0,43]

IVRS = *Interactive Voice Response System* KI = Konfidenzintervall; LS= *Least Square;* MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures;* MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) Anzahl an randomisierten Patienten mit einem *Baseline*-Wert und mindestens einem Post-*Basline*-Wert.

(2) MMRM mit Veränderung gegenüber *Baseline* als primäre abhängige Variabel, mit Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, *Basline-Score* und IVRS-Stratifizierungsfaktoren als Kovariate. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen mit ein.

(3) Ein positiver Wert für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Tabelle 4-137 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238– Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA209-238 für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
EORTC QLQ-C30	**N(1)**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI](2)**	**N(1)**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI](29**	**LS-Mean [95 %-KI](2) p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Körperliche Funktion(3)	352	90,0 (16,1)	-0,44 [-1,52; 0,63]	328	92,3 (12,0)	-2,64 [-3,87; -1,41]	2,20 [0,60; 3,80] 0,0072	0,21 [0,06; 0,36]
Rollen Funktion(3)	354	85,1 (23,6)	0,30 [-1,36; 1,95]	328	84,7 (23,8)	-3,32 [-5,25; -1,39]	3,62 [1,13; 6,10] 0,0045	0,22 [0,07; 0,37]
Emotionale Funktion(3)	353	83,9 (17,7)	2,56 [1,32; 3,81]	328	83,9 (15,8)	1,29 [-0,16; 2,74]	1,28 [-0,60; 3,15] 0,1822	0,10 [-0,05; 0,25]
Kognitive Funktion(3)	353	92,2 (14,6)	-1,66 [-2,82; -0,49]	328	93,5 (12,4)	-3,76 [-5,12; -2,41]	2,11 [0,36; 3,86] 0,0182	0,18 [0,03; 0,33]
Soziale Funktion(3)	353	86,9 (19,7)	1,83 [0,37; 3,30]	328	87,7 (19,3)	-2,34 [-4,03; -0,65]	4,17 [1,98; 6,37] 0,0002	0,29 [0,13; 0,44]
Gesundheitlicher Stauts insgesamt(3)	354	79,9 (18,0)	-1,99 [-3,37; -0,62]	328	78,8 (18,0)	-6,12 [-7,75; -4,49]	4,13 [2,04; 6,21] 0,0001	0,30 [0,15; 0,45]

IVRS = *Interactive Voice Response System* KI = Konfidenzintervall; LS= *Least Square;* MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures;* MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) Anzahl an randomisierten Patienten mit einem *Baseline*-Wert und mindestens einem Post-*Basline*-Wert.

(2) MMRM mit Veränderung gegenüber *Baseline* als primäre abhängige Variabel, mit Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, *Basline-Score* und IVRS-Stratifizierungsfaktoren als Kovariate. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen mit ein.

(3) Ein positiver Wert für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Tabelle 4-138 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029– Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

	Ipilimumab			Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]			Ipilimumab vs. Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]	
EORTC QLQ-C30	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Körperliche Funktion[(3)]	442	91,8 (13,7)	-3.47 [-4.52; -2.43]	440	92,5 (11,2)	-0,95 [-1,99; 0,09]	-2,52 [-3,98; -1,07] 0,0007	-0,23 [-0,36; -0,10]
Rollen Funktion[(3)]	440	83,9 (23,7)	-0.88 [-2.49; 0.73]	440	84,0 (23,7)	3,03 [1,42; 4,63]	-3,91 [-6,13; -1,68] 0,0006	-0,23 [-0,36; -0,10]
Emotionale Funktion[(3)]	438	82,0 (17,4)	0.78 [-0.53; 2.09]	439	81,9 (18,7)	1,23 [-0,07; 2,53]	-0,45 [-2,26; 1,36] 0,6251	-0,03 [-0,17; 0,10]
Kognitive Funktion[(3)]	438	93,0 (14,0)	-4,70 [-5;88; -3.52]	439	92,2 (13,5)	-2,11 [-3,28; -0,94]	-2,59 [-4,22; -0,97] 0,0018	-0,21 [-0,34; -0,08]
Soziale Funktion[(3)]	437	88,2 (19,8)	-2.54 [-4.09; -0.99]	439	87,4 (20,1)	2,25 [0,71; 3,79]	-4,78 [-6,93; -2,64] <0,0001	-0,30 [-0,43; -0,16]
Gesundheitlicher Stauts insgesamt[(3)]	438	78,6 (18,6)	-5.76 [-7.08; -4.43]	438	77,0 (18,0)	-0,52 [-1,84; 0,79]	-5,23 [-7,05; -3,41] <0,0001	-0,38 [-0,51; -0,25]

IVRS = *Interactive Voice Response System* KI = Konfidenzintervall; LS= *Least Square;* MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures;* MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) Anzahl an randomisierten Patienten mit einem *Baseline*-Wert und mindestens einem Post-*Basline*-Wert.

(2) MMRM mit Veränderung gegenüber *Baseline* als primäre abhängige Variabel, mit Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, *Basline-Score* und IVRS-Stratifizierungsfaktoren als Kovariate. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen mit ein.

(3) Ein positiver Wert für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Tabelle 4-139 (Anhang): Ergebnisse für Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029– Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

	Ipilimumab			Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]			Ipilimumab vs. Placebo [stv, beobachtendes Abwarten]	
EORTC QLQ-C30	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**N[(1)]**	**Werte zu Studien-beginn MW (SD)**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)]**	**LS-Mean [95 %-KI][(2)] p-Wert**	**SMD als Hedges'g [95 %-KI]**
Körperliche Funktion[(3)]	352	91,2 (14,6)	-3,25 [-4,46; -2,04]	351	92,7 (11,0)	-1,55 [-2,77; -0,32]	-1,71 [-3,39; -0,02] 0,0469	-0,15 [-0,30; 0,00]
Rollen Funktion[(3)]	350	83,1 (24,4)	-1,01 [-2,85; 0,83]	351	85,4 (22,2)	2,11 [0,26; 3,96]	-3,12 [-5,66; -0,59] 0,0159	-0,18 [-0,33; -0,03]
Emotionale Funktion[(3)]	349	82,2 (17,1)	0,27 [-1,23; 1,77]	350	82,3 (17,8)	0,91 [-0,59; 2,42]	-0,64 [-2,71; 1,43] 0,5421	-0,05 [-0,19; 0,10]
Kognitive Funktion[(3)]	349	93,0 (13,6)	-4,98 [-6,32; -3,64]	350	93,0 (12,6)	-2,74 [-4,08; -1,40]	-2,24 [-4,09; -0,40] 0,0174	-0,18 [-0,33; -0,03]
Soziale Funktion[(3)]	348	87,4 (20,6)	-2,37 [-4,15; -0,59]	350	88,0 (19,2)	2,17 [0,38; 3,96]	-4,54 [-7,01; -2,07] 0,0003	-0,27 [-0,42; -0,12]
Gesundheitlicher Stauts insgesamt[(3)]	349	78,2 (18,9)	-5,23 [-6,77; -3,70]	349	77,3 (17,9)	-1,21 [-2,75; 0,33]	-4,02 [-6,14; -1,91] 0,0002	-0,28 [-0,43; -0,13]

IVRS = *Interactive Voice Response System* KI = Konfidenzintervall; LS= *Least Square;* MMRM = *Mixed-Effects Model with Repeated Measures;* MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; SMD = standardisierte Mittelwertdifferenz

(1) Anzahl an randomisierten Patienten mit einem *Baseline*-Wert und mindestens einem Post-*Basline*-Wert.

(2) MMRM mit Veränderung gegenüber *Baseline* als primäre abhängige Variabel, mit Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, *Basline-Score* und IVRS-Stratifizierungsfaktoren als Kovariate. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen mit ein.

(3) Ein positiver Wert für die Veränderung im Vergleich zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung.

Anhang 4-L: CA209-238 u. CA184-029 - UE auf Ebene der SOC und PT und Zusatzanalyse von selektierten UE

Jegliche UE

Tabelle 4-140 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT

Studie CA209-238	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten [95 %-KI][1]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten [95 %-KI][1]	HR (95 %-KI)[2]	p-Wert[3]
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	452	308 (68,1)	2.43 [1.94; 3.65]	453	331 (73,1)	1.68 [1.45; 2.10]	0,802 [0,686; 0,939]	0,0055
PT: Fatigue	452	193 (42,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	197 (43,5)	N.A. [8.11; N.A.]	0,962 [0,788; 1,174]	0,6929
PT: Kraftlosigkeit	452	74 (16,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	73 (16,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,900 [0,650; 1,246]	0,5240
PT: Fieber	452	44 (9,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	108 (23,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,297 [0,208; 0,424]	< 0,0001
PT: Grippesymptome	452	32 (7,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	40 (8,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,664 [0,416; 1,061]	0,0846
PT: periphere Ödeme	452	24 (5,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	29 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,639 [0,368; 1,109]	0,1086
PT: Schmerzen	452	18 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,925 [0,455; 1,879]	0,8301
PT: Schüttelfrost	452	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	31 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,299 [0,149; 0,599]	0,0003
PT: Unwohlsein	452	4 (0,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,356 [0,111; 1,143]	0,0701
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	452	300 (66,4)	4.17 [2.92; 5.09]	453	343 (75,7)	1.41 [1.22; 1.61]	0,650 [0,555; 0,760]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	452	171 (37,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	254 (56,1)	3.25 [2.33; 6.21]	0,517 [0,425; 0,629]	< 0,0001
PT: Übelkeit	452	111 (24,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	136 (30,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,687 [0,533; 0,884]	0,0034

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
PT: Bauchschmerzen	452	54 (11,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	79 (17,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,553 [0,390; 0,785]	0,0008
PT: Obstipation	452	47 (10,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	46 (10,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,885 [0,588; 1,334]	0,5617
PT: Erbrechen	452	40 (8,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	68 (15,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,468 [0,315; 0,695]	0,0001
PT: Schmerzen im Oberbauch	452	34 (7,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	21 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,365 [0,788; 2,363]	0,2645
PT: trockener Mund	452	33 (7,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	23 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,290 [0,755; 2,204]	0,3493
PT: Dyspepsie	452	21 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	27 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,678 [0,381; 1,205]	0,1821
PT: Bauchblähungen	452	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,865 [0,421; 1,780]	0,6950
PT: Kolitis	452	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	59 (13,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,221 [0,125; 0,391]	< 0,0001
PT: Gastroösophageale Refluxkrankheit	452	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,781 [0,377; 1,616]	0,5035
PT: abdominale Beschwerden	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,994 [0,443; 2,234]	0,9892
PT: Stomatitis	452	12 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,675 [0,308; 1,481]	0,3245
PT: Flatulenzen	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,329 [0,505; 3,503]	0,5632
PT: Hämorrhoiden	452	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,496 (0,187; 1,318]	0,1520
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	452	286 (63,3)	4.63 [3.71; 5.88]	453	326 (72,0)	0.99 [0.85; 1.25]	0,580 [0,494; 0,681]	< 0,0001

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
PT: Pruritus	452	137 (30,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	179 (39,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,573 [0,457; 0,718]	< 0,0001
PT: Ausschlag	452	123 (27,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	167 (36,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,560 [0,443; 0,709]	< 0,0001
PT: Erythem	452	33 (7,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	23 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,214 [0,710; 2,079]	0,4776
PT: makulopapulöser Ausschlag	452	29 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	53 (11,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,455 [0,288; 0,718]	0,0005
PT: Vitiligo	452	22 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,255 [0,628; 2,508]	0,5196
PT: Ekzem	452	20 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	9 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,645 [0,744; 3,637]	0,2140
PT: trockene Haut	452	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	17 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,713 [0,354; 1,436]	0,3419
PT: Hautläsion	452	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,365 [0,573; 3,251]	0,4805
PT: juckender Ausschlag	452	12 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,059 [0,455; 2,466]	0,8935
PT: Alopezie	452	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	19 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,450 [0,212; 0,953]	0,0325
PT: Dermatitis akneiform	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,602 [0,261; 1,388]	0,2294
PT: Hyperhidrose	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,592 [0,265; 1,326]	0,1979
PT: papulöser Ausschlag	452	6 (1,3)	N.A. ([N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. (N.A.; N.A.)	0,418 (0,150; 1,168)	0.0868
PT: Urtikaria	452	4 (0,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A., N.A.)	0,291 [0,089; 0.957]	0,0318
SCO: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	452	215 (47,6)	11.24 [8.51; N.A.]	453	182 (40,2)	N.A. [10.61; N.A.]	0,992 [0,813; 1,211]	0,9368

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Nasopharyngitis	452	53 (11,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	24 (5,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,844 [1,133; 3,000]	0,0124
PT: Infektion der oberen Atemwege	452	43 (9,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	34 (7,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,045 [0,664; 1,645]	0,8493
PT: Cellulitis	452	20 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,264 [0,950; 5,393]	0,0582
PT: Sinusitis	452	18 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,088 [0,528; 2,242]	0,8185
PT: Harnwegsinfekt	452	17 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,982 [1,095; 8,123]	0,0250
PT: Influenza	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	12 (2,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,764 [0,346; 1,691]	0,5057
PT: Bronchitis	452	9 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,545 [0,217; 1,373]	0,1920
PT: Pneumonie	452	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. [N.A., N.A.]	0,342 [0,121; 0,962]	0,0332
PT: Pharyngitis	452	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A., N.A.]	0,153 [0,033; 0,706]	0,0059
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	452	207 (45,8)	N.A. [9.72; N.A.]	453	205 (45,3)	8.71 [6.87; N.A.]	0,844 [0,695; 1,027]	0,0889
PT: Arthralgie	452	91 (20,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	73 (16,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,038 [0,760; 1,418]	0,8128
PT: Myalgie	452	62 (13,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	36 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,466 [0,968; 2,220]	0,0693
PT: Rückenschmerzen	452	48 (10,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	46 (10,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,842 [0,559; 1,269]	0,4109
PT: Muskelkrämpfe	452	9 (2,0)	N.A. [N.A., N.A.]	453	18 (4,0)	N.A. [N.A; N.A.]	0,428 [0.191, 0.959]	0,0339
PT: Muskelschwäche	452	6 (1,3)	N.A. [N.A., N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,414 [0.156, 1.098]	0,0677

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Schmerzen der Extremitäten	452	42 (9,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	35 (7,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,024 [0,652; 1,610]	0,9152
PT: Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	452	23 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	18 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,987 [0,529; 1,841]	0,9664
PT: Nackenschmerzen	452	12 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	22 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,433 [0,213; 0,882]	0,0178
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	452	186 (41,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	219 (48,3)	8.54 [5.75; 11.60]	0,726 [0,596; 0,884]	0,0014
PT: Kopfschmerzen	452	109 (24,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	149 (32,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,646 [0,503; 0,829]	0,0005
PT: Schwindel	452	46 (10,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	39 (8,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,007 [0,655; 1,548]	0,9758
PT: Sensibilitätsstörungen	452	20 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,045 [0,531; 2,058]	0,8982
PT: Dysgeusie	452	9 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	12 (2,6)	N.A. [N.A., N.A.]	0,627 [0.262;1.502]	0,2905
PT: periphere Neuropathie	452	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	12 (2,6)	N.A. [N.A., N.A.]	0,141 [0.031; 0.635]	0,0030
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	452	182 (40,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	175 (38,6)	N.A. [11.76; N.A.]	0,867 [0,703; 1,068]	0,1816
PT: Husten	452	84 (18,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	83 (18,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,832 [0,613; 1,131]	0,2398
PT: Dyspnoe	452	36 (8,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	45 (9,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,667 [0,428; 1,039]	0,0713

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Schmerzen im Oropharynx	452	30 (6,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	37 (8,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,643 [0,395; 1,048]	0,0747
PT: nasale Kongestion	452	24 (5,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	17 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,208 [0,645; 2,264]	0,5549
PT: Rhinorrhoe	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,654 [0,622; 4,397]	0,3084
PT: produktiver Husten	452	12 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	9 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,088 [0,454; 2,606]	0,8485
PT: Belastungsdyspnoe	452	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	9 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,995 [0,409; 2,423]	0,9910
PT: Katarrh	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	8,624 [1,099; 67,657]	0,0138
PT: Pneumonitis	452	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. ([N.A.; N.A.]	0,340 [0.120, 0.960]	0,0328
SOC: Untersuchungen	452	139 (30,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	199 (43,9)	N.A. [7.98; N.A.]	0,538 [0,433; 0,670]	< 0,0001
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	452	39 (8,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	88 (19,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,366 [0,251; 0,535]	< 0,0001
PT: Lipase erhöht	452	36 (8,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	41 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,687 [0,436; 1,082]	0,1029
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	452	32 (7,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	75 (16,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,358 [0,236; 0,543]	< 0,0001
PT: Amylase erhöht	452	29 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	26 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,955 [0,559; 1,631]	0,8632

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Kreatinin im Blut erhöht	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,773 [0,361; 1,659]	0,5087
PT: Gewichts-abnahme	452	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	35 (7,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,246 [0,124; 0,487]	< 0,0001
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	4 (0,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,136 [0,667; 6,845]	0,1910
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt	452	8 (1,8)	N.A. [N.A; N.A.]	453	11 (2,4)	N.A. [N.A; N.A.]	0,725 [0,292; 1,803]	0,4879
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	452	6 (1,3)	N.A. [N.A; N.A.]	453	20 (4,4)	N.A. [N.A; N.A.]	0,256 [0,102; 0,640]	0,0017
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	452	4 (0,9)	N.A. [N.A; N.A.]	453	26 (5,7)	N.A. [N.A; N.A.]	0,138 [0,048; 0,396]	< 0,0001
PT: Transaminase erhöht	452	3 (0,7)	N.A. [N.A; N.A.]	453	15 (3,3)	N.A. [N.A; N.A.]	0,164 [0,047; 0,571]	0,0013
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungs-störungen	452	100 (22,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	138 (30,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,560 [0,432; 0,728]	< 0,0001

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
PT: Appetit-minderung	452	43 (9,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	69 (15,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,512 [0,349; 0,753]	0,0005
PT: Hyperglykämie	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,740 [0,345; 1,587]	0,4383
PT: Hyponatriämie	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	18 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,626 [0,305; 1,285]	0,1981
PT: Hypokaliämie	452	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	21 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,323 (0,142; 0,735)	0,0046
PT: Dehydration	452	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,426 (0,170; 1,063)	0,0597
PT: Hyperkaliämie	452	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,162 (0,035; 0,745)	0,0078
PT: Hypoalbumin-ämie	452	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,110 (0,025; 0,488)	0,0005
SOC: Endokrine Erkrankungen	452	98 (21,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	110 (24,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,801 [0,609; 1,053]	0,1117
PT: Hypothyreose	452	54 (11,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	36 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,376 [0,901; 2,101]	0,1381
PT: Hyperthyreose	452	38 (8,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	23 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,614 [0,960; 2,713]	0,0684
PT: Hypophysitis	452	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	54 (11,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,126 (0,060; 0,266]	< 0,0001
PT: Nebennieren-insuffizienz	452	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	18 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,249 (0,098; 0,632]	0,0016
SOC: Gefäßkrankheiten	452	80 (17,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	80 (17,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,882 [0,646; 1,206]	0,4321
PT: Hypertonie	452	34 (7,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	24 (5,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,284 [0,759; 2,172]	0,3498
PT: Lymphödem	452	17 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,411 [0,642; 3,099]	0,3888
PT: Hitzewallungen	452	12 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,730 [0,340; 1,567]	0,4173

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Hypotonie	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	12 (2,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,659 [0,280; 1,551]	0,3363
PT: Flush	452	4 (0,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	12 (2,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,323 [0.104; 1.001]	0,0391
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	452	79 (17,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	83 (18,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,840 [0,616; 1,145]	0,2710
PT: Schlaflosigkeit	452	35 (7,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	43 (9,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,701 [0,447; 1,100]	0,1204
PT: Ängstlichkeit	452	25 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	21 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,046 [0,584; 1,876]	0,8785
PT: Depression	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,134 [0,495; 2,599]	0,7655
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	452	70 (15,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	52 (11,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,145 [0,797; 1,645]	0,4645
PT: Sturz	452	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,876 [0,648; 5,432]	0,2383
PT: Infusionsbedingte Reaktionen	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,264 [0,499; 3,204]	0,6200
SOC: Augenerkran-kungen	452	68 (15,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	80 (17,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,712 [0,513; 0,988]	0,0410
PT: trockene Augen	452	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,931 [0,440; 1,968]	0,8510
PT: getrübte Sicht	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	20 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,556 [0,274; 1,129]	0,0998
SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	452	32 (7,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	58 (12,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,443 [0,287; 0,686]	0,0002

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
PT: Anämie	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	27 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,393 [0,201; 0,767]	0,0046
PT: Lymphadenopathie	452	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,503 [0,185; 1,367]	0,1698
SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege	452	29 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	25 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,985 [0,573; 1,691]	0,9561
SOC: Herzerkrankungen	452	27 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	29 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,834 [0,492; 1,415]	0,5019
PT: Palpitationen	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,436 [0,592; 3,484]	0,4206
SOC: Erkrankung des Immunsystems	452	27 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,584 [0,812; 3,091]	0,1735
PT: saisonale Allergie	452	12 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,524 [1,003; 20,396]	0,0317
SOC: Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	452	21 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	21 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,789 [0,428; 1,455]	0,4467
SOC: Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths	452	19 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	26 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,601 [0,331; 1,092]	0,0915
PT: Tinnitus	452	3 (0,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,215 (0,059; 0,778)	0,0103
SOC: Leber – und Gallenerkrankungen	452	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	36 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,329 [0,177; 0,613]	0,0002
PT: Hepatitis	452	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,150 [0,034; 0,664]	0,0039

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	452	62 (13,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	36 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,324 [0,875; 2,005]	0,1831
PT: Melanom Rezidiv	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,128 [0.680; 14.383]	0,1229

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; PT = bevorzugter Begriff SOC = Systemorganklasse,

(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. IVRS.

In der Studie **CA209-238** bestehen für die **Gesamtpopulation** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab:

- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: HR = 0,802 (95 %-KI: [0,686; 0,939]), p = 0,0055
    - PT: Fieber: HR = 0,297 (95 %-KI: [0,208; 0,424]), p < 0,0001
    - PT: Schüttelfrost: HR = 0,299 (95 %-KI: [0,149; 0,599]), p = 0,0003
- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 0,650 (95 %-KI: [0,555; 0,760]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 0,517 (95 %-KI: [0,425; 0,629]), p < 0,0001
    - PT: Übelkeit: HR = 0,687 (95 %-KI: [0,533; 0,884]), p = 0,0034
    - PT: Bauchschmerzen: HR = 0,553 (95 %-KI: [0,390; 0,785]), p = 0,0008
    - PT: Erbrechen: HR = 0,468 (95 %-KI: [0,315; 0,695]), p = 0,0001
    - PT: Kolitis: HR = 0,221 (95 %-KI: [0,125; 0,391]), p < 0,0001
- SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes: HR = 0,580 (95 %-KI: [0,494; 0,681]), p < 0,0001
    - PT: Pruritus: HR = 0,573 (95 %-KI: [0,457; 0,718]), p < 0,0001
    - PT: Ausschlag: HR = 0,560 (95 %-KI: [0,443; 0,709]), p < 0,0001
    - PT: makulopapulöser Ausschlag: HR = 0,455 (95 %-KI: [0,288; 0,718]), p = 0,0005
    - PT: Urtikaria: HR = 0,291 (95 %-KI: [0,089; 0,975]), p = 0,0318
    - PT: Alopezie: HR = 0,450 (95 %-KI: [0,212; 0,953]), p = 0,0325
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems: HR = 0,726 (95 %-KI: [0,596; 0,884]), p = 0,0014
    - PT: Kopfschmerzen: HR = 0,646 (95 %-KI: [0,503; 0,829]), p = 0,0005
    - PT: periphere Neuropathie: HR = 0,141 (95 %-KI: [0,031; 0,635]), p = 0,0030

- SOC: Untersuchungen: HR = 0,538 (95 %-KI: [0,433; 0,670]), p < 0,0001
    - PT: Alanin-Aminotransferase erhöht: HR = 0,366 (95 %-KI: [0,251; 0,535]), p < 0,0001
    - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht: HR = 0,358 (95 %-KI: [0,236; 0,543]), p < 0,0001
    - PT: Gewichtsabnahme: HR = 0,246 (95 %-KI: [0,124; 0,487]), p < 0,0001
    - PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht: HR = 0,256 (95 %-KI: [0,102; 0,640]), p = 0,0017
    - PT:: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht HR = 0,138 (95 %-KI: [0,048; 0,396]), p < 0,0001
    - PT: Transaminase erhöht: HR = 0,164 (95 %-KI: [0,047; 0,571]), p = 0,0013
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: HR = 0,560 (95 %-KI: [0,432; 0,728]), p < 0,0001
    - PT: Appetitminderung: HR = 0,512 (95 %-KI: [0,349; 0,753), p = 0,0005
    - PT: Hypokaliämie: HR = 0,323 (95 %-KI: [0,142; 0,735]), p = 0,0046
    - PT: Hyperkaliämie: HR = 0,162 (95 %-KI: [0,035; 0,745]), p = 0,0078
    - PT: Hypoalbuminämie: HR = 0,110 (95 %-KI: [0,025; 0,488]), p = 0,0005
- SOC: Augenerkrankungen: HR = 0,712 (95 %-KI: [0,513; 0,988]), p = 0,0410
- SOC: Erkrankungen des Blut und Lymphsystems: HR = 0,443 (95 %-KI: [0,287; 0,686]), p = 0,0002
    - PT: Anämie: HR = 0,393 (95 %-KI: [0,201; 0,767]), p = 0,0046
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen: HR = 0,329 (95 %-KI: [0,177; 0,613]), p = 0,0002
    - PT: Hepatitis: HR = 0,150 (95 %-KI: [0,034; 0,664]), p = 0,0039

Es besteht weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab für die Gesamtpopulation der Studie **209-238** für folgende PT:

- PT: Pneumonie: HR = 0,342 (95 %-KI: [0,121;0,962]), p = 0,0332
- PT: Pharyngitis: HR = 0,153 (95 %-KI: [0,033;0,706]), p = 0,0059

- PT: Nackenschmerzen: HR = 0,433 (95 %-KI: [0,213;0,882]), p = 0,0178
- PT: Muskelkrämpfe: HR = 0,428 (95 %-KI: [0,191;0,959,) p = 0,0339
- PT: Pneumonitis: HR = 0,340 (95 %-KI: [0,120; 0,960), p = 0,0328
- PT: Hypophysitis : HR = 0,126 (95 %-KI: [0,060; 0,266]), p < 0,0001
- PT: Nebennierenrindenninsuffizienz: HR = 0,249 (95 %-KI: [0,098; 0,632]), p = 0016
- PT: Flush: HR = 0,323 (95 %-KI: [0,104; 1,001]), p = 0,0391
- PT: Tinnitus: HR = 0,215 (95 %-KI: [0,059; 0,778]), p = 0,0013

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab für die Gesamtpopulation der Studie **209-238** für folgende PT:

- PT: Nasopharyngitis: HR = 1,844 (95 %-KI: [1,133;3,000]), p = 0,0124
- PT: Harnwegsinfekt: HR = 2,982 (95 %-KI: [1,095; 8,132), p = 0,0250
- PT: Katarrh: HR = 8,624 (95 %-KI: [1,099; 67,657), p = 0,0138
- PT: saisonale Allergie: HR = 4,524 (95 %-KI: [0,812; 20,396), p = 0,0317

Tabelle 4-141 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	367	246 (67.0)	2,63 [1,87; 3,71]	367	267 (72,8)	1.64 [1.35; 2.04]	0,792 [0,665; 0,943]	0,0084
PT: Fatigue	367	158 (43.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	164 (44,7)	N.A. [7.85; N.A.]	0,953 [0,765; 1,187]	0,6553
PT: Kraftlosigkeit	367	52 (14.2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	58 (15,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,778 [0,533; 1,134]	0,1896
PT: Fieber	367	37 (10.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	79 (21,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,358 [0,241; 0,531]	< 0,0001
PT: Grippesymptome	367	26 (7.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	34 (9,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,627 [0,375; 1,050]	0,0733
PT: periphere Ödeme	367	23 (6.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	24 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,791 [0,444; 1,409]	0,4253
PT: Schmerzen	367	16 (4.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,856 [0,414; 1,771]	0,6755
PT: Schüttelfrost	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	23 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,338 [0,156; 0,734]	0,0041
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	367	248 (67.6)	4,21 [3,12; 5,06]	367	272 (74,1)	1,41 [1,22; 1,64]	0,669 [0,562; 0,796]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	367	146 (39.8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	203 (55,3)	3,45 [2,27; 6,83]	0,553 [0,446; 0,685]	< 0,0001
PT: Übelkeit	367	86 (23.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	113 (30,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,623 [0,470; 0,827]	0,0009
PT: Bauchschmerzen	367	46 (12.5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	63 (17,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,589 [0,402; 0,864]	0,0062
PT: Obstipation	367	33 (9.0)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	41 (11,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,691 [0,435; 1,096]	0,1140
PT: Erbrechen	367	33 (9.0)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	56 (15,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,467 [0,302; 0,721]	0,0004

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: trockener Mund	367	30 (8.2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	21 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,263 [0,720; 2,213]	0,4143
PT: Schmerzen im Oberbauch	367	25 (6.8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	16 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,306 [0,694; 2,459]	0,4063
PT: Dyspepsie	367	14 (3.8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	25 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,504 [0,261; 0,972]	0,0372
PT: abdominale Beschwerden	367	12 (3.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,017 [0,437; 2,371]	0,9682
PT: Bauchblähungen	367	12 (3.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,989 [0,435; 2,251]	0,9792
PT: Kolitis	367	12 (3.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	47 (12,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,217 [0,115; 0,410]	< 0,0001
PT: Gastroösophageale Refluxkrankheit	367	12 (3.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,731 [0,330; 1,617]	0,4370
PT: Stomatitis	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,661 [0,271; 1.612]	0,3600
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	367	237 (64.6)	4,63 [3,61; 5,75]	367	264 (71,9)	1,02 [0,85; 1,38]	0,594 [0,498; 0,710]	< 0,0001
PT: Pruritus	367	108 (29.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	144 (39,2)	N.A. [9,23; N.A.]	0,554 [0,430; 0,713]	< 0,0001
PT: Ausschlag	367	104 (28.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	135 (36,8)	N.A. [11.14; N.A.]	0,588 [0,455; 0,762]	< 0,0001
PT: Erythem	367	26 (7.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,252 [0,676; 2,319]	0,4744
PT: makulopapulöser Ausschlag	367	25 (6.8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	47 (12,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,435 [0,266; 0,710]	0,0006
PT: Vitiligo	367	19 (5.2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,267 [0,598; 2,682]	0,5358
PT: Ekzem	367	16 (4.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	8 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,425 [0,605; 3,355]	0,4149

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Hautläsion	367	14 (3.8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,461 [0,802; 7,550]	0,1041
PT: trockene Haut	367	11 (3.0)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	12 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,696 [0,305; 1,590]	0,3882
PT: Hyperhidrose	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,897 [0,371; 2,169]	0,8098
PT: juckender Ausschlag	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	8 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,102 [0,432; 2,811]	0,8387
PT: Alopezie	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	16 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,424 [0.186; 0,968]	0,0360
PT: Dermatitis akneiform	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	12 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,600 [0,250; 1,437]	0,2468
PT: papulöser Ausschlag	367	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,267 [0,082; 0,866]	0,0189
SCO: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	367	178 (48.5)	10,61 [7,98; N.A.]	367	148 (40,3)	N.A. [9,13; N.A.]	1,014 [0,814; 1,263]	0,8995
PT: Nasopharyngitis	367	45 (12.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	19 (5,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,992 [1,161; 3,419]	0,0108
PT: Infektion der oberen Atemwege	367	38 (10.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	28 (7,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,122 [0,686; 1,836]	0,6455
PT: Cellulitis	367	16 (4.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,833 [0,748; 4,489]	0,1786
PT: Sinusitis	367	15 (4.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,653 [0,668; 4,089]	0,2720
PT: Harnwegsinfekt	367	12 (3.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,877 [1,085; 21,931]	0,0225
PT: Influenza	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	8 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,809 [0,317; 2,069]	0,6583
PT: Pneumonie	367	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,275 [0,089; 0.845]	0,0159
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	367	164 (44.7)	N.A. [9,99; N.A.]	367	171 (46,6)	8,34 [6,05; N.A.]	0,806 [0,649; 1,000]	0,0493

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Arthralgie	367	73 (19.9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	57 (15,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,101 [0,777; 1,562]	0,5863
PT: Myalgie	367	51 (13.9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	31 (8,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,433 [0,914; 2,246]	0,1151
PT: Rückenschmerzen	367	40 (10.9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	40 (10,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,820 [0,526; 1,276]	0,3780
PT: Muskelkrämpfe	367	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	15 (4,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,338 [0.130; 0,876]	0,0194
PT: Muskelschwäche	367	5 (1,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	12 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,365 [0.128; 1,044]	0,0504
PT: Schmerzen der Extremitäten	367	35 (9.5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	28 (7,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,065 [0,645; 1,757]	0,8062
PT: Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	367	19 (5.2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	16 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,896 [0,458; 1,754]	0,7484
PT: Nackenschmerzen	367	11 (3.0)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,543 [0,253; 1,167]	0,1122
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	367	146 (39.8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	176 (48,0)	8,84 [5,.49; N.A.]	0,684 [0,548; 0,854]	0,0007
PT: Kopfschmerzen	367	80 (21.8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	123 (33,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,565 [0,425; 0,750]	< 0,0001
PT: Schwindel	367	37 (10.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	30 (8,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,057 [0,650; 1,718]	0,8234
PT: Sensibilitätsstörungen	367	17 (4.6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	12 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,135 [0,538; 2,395]	0,7394
PT: Dysgeusie	367	8 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,656 [0,256; 1,680]	0,3767
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	367	145 (39.5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	141 (38,4)	N.A. [13.80; N.A.]	0,848 [0,672; 1,070]	0,1655
PT: Husten	367	64 (17.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	66 (18,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,792 [0,560; 1,121]	0,1877

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Dyspnoe	367	29 (7.9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	38 (10,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,660 [0,406; 1,074]	0,0920
PT: Schmerzen im Oropharynx	367	23 (6.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	29 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,622 [0,358; 1,081]	0,0897
PT: nasale Kongestion	367	20 (5.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,230 [0,618; 2,448]	0,5546
PT: Katarrh	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	8,599 [1,096; 67,489]	0,0140
PT: produktiver Husten	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	8 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,982 [0,383; 2,518]	0,9703
PT: Rhinorrhoe	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,186 [0,426; 3,300]	0,7443
PT: Pneumonitis	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,258 [0.070; 0.946]	0,0281
SOC: Untersuchungen	367	120 (32.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	171 (46,6)	10,74 [6,08; N.A.]	0,531 [0,420; 0,672]	< 0,0001
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	367	36 (9.8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	78 (21,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,378 [0,254; 0,563]	< 0,0001
PT: Lipase erhöht	367	35 (9.5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	38 (10,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,745 [0,469; 1,185]	0,2127
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	367	30 (8.2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	66 (18,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,379 [0,246; 0,586]	< 0,0001
PT: Amylase erhöht	367	26 (7.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	24 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,970 [0,555; 1,696]	0,9142
PT: Kreatinin im Blut erhöht	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,733 [0,308; 1,744]	0,4812
PT: Gewichtsabnahme	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	31 (8,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,249 [0,121; 0,512]	< 0,0001

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt	367	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,544 [0.201; 1.472]	0,2238
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	367	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,197 [0,066; 0,588]	0,0013
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.;N.A.]	367	21 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,131 [0,039; 0,441]	0,0001
PT: Transaminase erhöht	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.;N.A.]	367	12 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,203 [0,057; 0,725]	0,0067
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	367	83 (22.6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	116 (31,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,553 [0,416; 0,736]	< 0,0001
PT: Appetitminderung	367	37 (10.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	57 (15,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,541 [0,356; 0,822]	0,0035
PT: Hyperglykämie	367	12 (3.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,737 [0,333; 1,629]	0,4491
PT: Hyponatriämie	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,499 [0,227; 1,097]	0,0778
PT: Hypokaliämie	367	8 (2.2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	20 (5,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,338 [0,148; 0,772]	0,0070
PT: Dehydration	367	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	12 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,483 [0,188; 1,239]	0,1220
PT: Hypoalbuminämie	367	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.;N.A.]	0,139 [0,031; 0,635]	0,0031
SOC: Endokrine Erkrankungen	367	75 (20.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	90 (24,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,728 [0,535; 0,992]	0,0437
PT: Hypothyreose	367	40 (10.9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	28 (7,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,301 [0,801; 2,114]	0,2856
PT: Hyperthyreose	367	30 (8.2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	20 (5,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,437 [0,814; 2,535]	0,2087

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
PT: Hypophysitis	367	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	40 (10,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,146 [0,065; 0,328]	< 0,0001
PT: Nebennieren-rindeninsuffizienz	367	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,214 [0,070; 0,654]	0,0030
SOC Gefäßkrankheit	367	65 (17.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	66 (18,0)	N.A.]N.A.; N.A.]	0,880 [0,624; 1,242]	0,4687
PT: Hypertonie	367	28 (7.6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	23 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,098 [0,631; 1,912]	0,7402
PT: Lymphödem	367	15 (4.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,385 [0,602; 3,185]	0,4418
PT: Hitzewallungen	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,761 [0,314; 1,844]	0,5430
PT: Flush	367	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	12 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,323 [0.104; 1,002]	0,0391
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	367	60 (16.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	67 (18,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,776 [0,546; 1,102]	0,1554
PT: Schlaflosigkeit	367	27 (7.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	34 (9,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,691 [0,415; 1,148]	0,1521
PT: Ängstlichkeit	367	21 (5.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,081 [0,568; 2,058]	0,8112
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	367	54 (14.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	45 (12,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,013 [0,680; 1,510]	0,9498
SOC: Augenerkrankungen	367	53 (14.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	61 (16,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,725 [0,500; 1,051]	0,0882
PT: trockene Augen	367	11 (3.0)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	12 (3,3)	N.A. [N.A., N.A.]	0,737 [0,322; 1,683]	0,4668
PT: getrübte Sicht	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,598 [0,254; 1,411]	0,2358
SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	367	23 (6.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	50 (13,6)	N.A.]N.A.; N.A.]	0,364 [0,221; 0,599]	< 0,0001

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Anämie	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	23 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,348 [0,164; 0,736]	0,0039
SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege	367	23 (6.3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	18 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,108 [0,595; 2,063]	0,7451
SOC: Erkrankung des Immunsystems	367	22 (6.0)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,625 [0,765; 3,454]	0,2024
SOC: Herzerkrankungen	367	20 (5.4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	22 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,806 [0,438; 1,483]	0,4891
PT: Palpitationen	367	10 (2.7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,448 [0,522; 4,015]	0,4747
SOC: Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths	367	15 (4.1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	23 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,525 [0,272; 1,013]	0,0507
SOC: Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	367	14 (3.8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	15 (4,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,712 [0,341; 1,487]	0,3637
SOC: Leber – und Gallenerkrankungen	367	11 (3.0)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	30 (8,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,307 [0,153; 0,615]	0,0004
PT: Hepatitis	367	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,177 [0,039; 0,797]	0,0108
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	367	49 (13,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	30 (8,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,246 [0,787; 1,973]	0,1831

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; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse,

(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 unstratifziert.

In der Studie **CA209-238** bestehen für **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab:

- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: HR = 0,792 (95 %-KI: [0,665; 0,943]), p = 0,0084
    - PT: Fieber: HR = 0,358 (95 %-KI: [0,241; 0,531]), p < 0,0001
    - PT: Schüttelfrost: HR = 0, 338 (95 %-KI: [0,156; 0,734]), p= 0,0041
- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen :HR = 0,669 (95 %-KI: [0,562; 0,796]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 0,553 (95 %-KI: [0,446; 0,685]), p < 0,0001
    - PT: Übelkeit: HR = 0,623 (95 %-KI: [0,470; 0,827]), p = 0,0009
    - PT: Bauschmerzen: HR = 0,589 (95 %-KI: [0,402; 0,864]), p = 0,0062
    - PT: Erbrechen: HR = 0,467 (95 %-KI: [0,302; 0,721]), p = 0,0004
    - PT: Dyspepsie: HR = 0,504 (95 %-KI: [0,261; 0,972]), p = 0,0372
    - PT: Kolitis: HR = 0,217 (95 %-KI: [0,115; 0,410]), p < 0,0001
- SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: HR = 0,594 (95 %-KI: [0,498; 0,710]), p < 0,0001
    - PT: Pruritus: HR = 0,554 (95 %-KI: [0,430; 0,713]), p < 0,0001
    - PT: Ausschlag: HR = 0,588 (95 %-KI: [0,455; 0,762]), p < 0,0001
    - PT: makulopapulöser Ausschlag: HR = 0,435 (95 %-KI: [0,266; 0,710]), p = 0,0006
    - PT: Alopezie: HR = 0,424 (95 %-KI: [0,186; 0,968]), p = 0,0360
    - PT: papulöser Ausschlag: HR = 0,267 (95 %-KI: [0,082; 0,866]), p = 0,0189
- SOC: Skelettmuskulatur, Bindegewebe – und Knochenerkrankungen: HR = 0,806 (95 %-KI: [0,649; 1,000]), p = 0,0493
    - PT: Muskelkrämpfe: HR = 0,338 (95 %-KI: [0,130; 0,876]), p = 0,0194
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems: HR = 0,684 (95 %-KI: [0,548; 0,854]), p = 0,0007

- PT: Kopfschmerzen: HR = 0,565 (95 %-KI: [0,425; 0,750]), p < 0,0001

- SOC: Untersuchungen: HR = 0,531 (95 %-KI: [0,420; 0,672]), p < 0,0001
  - PT: Alanin-Aminotransferase erhöht: HR = 0,378 (95 %-KI: [0,254; 0,563]), p < 0,0001
  - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht: HR = 0,379 (95 %-KI: [0,246; 0,586]), p < 0,0001
  - PT: Gewichtsabnahme: HR = 0,249 (95 %-KI: [0,121; 0,512]), p < 0,0001
  - PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht: HR = 0,197 (95 %-KI: [0,066; 0,588]), p = 0,0013
  - PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht: HR = 0,131 (95 %-KI: [0,039; 0,441]), p = 0,0001
  - PT: Transaminase erhöht: HR = 0,203 (95 %-KI: [0,057; 0,725]), p = 0,0067
- SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen: HR = 0,553 (95 %-KI: [0,416; 0,736]), p < 0,0001
  - PT: Appetitminderung: HR = 0,541 (95 %-KI: [0,356; 0,822]), p < 0,0001
  - PT: Hypokaliämie: HR = 0,338 (95 %-KI: [0,148; 0,772]), p = 0,0070
  - PT: Hypoalbuminämie: HR = 0,139 (95%-KI: [0,031; 0,635]), p = 0,0031
- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 0,728 (95%-KI: [0,535; 0,992]), p = 0,0437
  - PT: Hypophysitis: HR = 0,146 (95 %-KI: [0,065; 0,328]), p < 0,0001
  - PT: Nebennierenrindeninsuffizienz: HR = 0,214 (95 %-KI: [0,0070; 0,654]), p = 0,0030
- SOC: Erkrankungen des Blut und Lymphsystems: HR = 0,364 (95 %-KI: [0,221; 0,599]), p < 0,0001
  - PT: Anämie: HR = 0,348 (95 %-KI: [0,164; 0,736]), p = 0,0039
- SOC: Leber – und Gallenerkrankungen: HR = 0,307 (95 %-KI: [0,153; 0,615), p = 0,0004
  - PT: Hepatitis: HR = 0,177 (95 %-KI: [0,039; 0,797]), p = 0,0108

Es besteht weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nivolumab für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC der Studie **209-238** für folgende PT:

- PT: Pneumonie: HR = 0,257 (95 %-KI: [0,089;0,845]), p = 0,0159
- PT: Pneumonitis: HR = 0,258 (95 %-KI: [0,070; 0,946), p = 0,0281
- PT: Flush: HR = 0,323 (95 %-KI: [0,104; 1,001]), p = 0,0391

Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Nivolumab für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC der Studie **209-238** für folgende PT:

- PT: Nasopharyngitis: HR = 1,992 (95 %-KI: [1,161;3,419]), p = 0,0108
- PT: Harnwegsinfekt: HR = 4,877 (95 %-KI: [1,085; 21,931), p = 0,0225
- PT: Katarrh: HR = 8,599 (95 %-KI: [1,096; 67,489), p = 0,0140

Schwerwiegende UE

Tabelle 4-142 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm)

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
SCO: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	452	21 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	38 (8,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,445 [0,259; 0,763]	0,0026
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	452	18 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.)	453	90 (19,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,160 [0,096; 0,267]	< 0,0001
PT: Kolitis	452	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	41 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,105 [0,041; 0,266]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	452	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.)	453	37 (8,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,117 [0,046; 0,298]	< 0,0001
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	452	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,692 [0,307; 1,560]	0,3720
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	18 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,469 [0,215; 1,023]	0,0518
PT: Fieber	452	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,590 [0,235; 1,485]	0,2576
SOC: Endokrine Erkrankungen	452	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	30 (6,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,207 [0,091; 0,472]	< 0,0001

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Hypophysitis	452	3 (0,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	18 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,152 [0,044; 0,516]	0,0005
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	452	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	16 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,348 [0,142; 0,854]	0,0161
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	452	6 (1,3)	N.A. [N.A., N.A.]	453	21 (4.6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,251 [0,101; 0,625]	0,0013
SOC: Untersuchungen	452	6 (1,3)	N.A. [N.A., N.A.]	453	19 (4,2)	N.A. [N.A., N.A.]	0,272 [0,108; 0,684]	0,0031
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungs-störungen	452	5 (1,1)	N.A. [N.A., N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,417 [0,141; 1,231]	0,1027
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	452	34 (7,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	16 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,568 [0,861; 2,854]	0,1382
PT: Melanom Rezidiv	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,128 [0.680; 14.383]	0,1229

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; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse,

(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. IVRS.

In der Studie **CA209-238** bestehen für die **Gesamtpopulation** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab:

- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 0,445 (95 %-KI: [0,259; 0,763]), p = 0,0026
- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 0,160 (95 %-KI: [0,096; 0,267]), p < 0,0001
    - PT: Kolitis: HR = 0,105 (95 %-KI: [0,041; 0,266]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 0,117 (95 %-KI: [0,046; 0,298]), p < 0,0001
- SOC Endokrine Erkrankungen: HR = 0,207 (95 %-KI: [0,091; 0,472]), p < 0,0001
    - PT: Hypophysitis: HR = 0,152 (95 %-KI: [0,044; 0,516]), p = 0,0005
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems: HR = 0,348 (95 %-KI: [0,142; 0,854]), p = 0,0161
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen: HR = 0,251 (95 %-KI: [0,101; 0,625]), p = 0,0013
- SOC: Untersuchungen: HR = 0,272 (95 %-KI: [0,108; 0,684]), p = 0,0031

Tabelle 4-143 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm)

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	367	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	69 (18,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,195 [0,114; 0,332]	< 0,0001
PT: Kolitis	367	5 (1,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	33 (9,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,127 [0,050; 0,327]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	367	5 (1,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	28 (7,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,150 [0,058; 0,390]	< 0,0001
SCO: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	367	16 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	30 (8,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,447 [0,242; 0,824]	0,0081
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,582 [0,247; 1,374]	0,2118
SOC: Endokrine Erkrankungen	367	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	24 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,218 [0,089; 0,536]	0,0003
PT: Hypophysitis	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	15 (4,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,179 [0,052; 0,620]	0,0023
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	367	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,345 [0,131; 0,908]	0,0243
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	367	5 (1,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,264 [0,097; 0,719]	0,0052
SOC: Untersuchungen	367	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,204 [0,068; 0,609]	0,0016

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI](1)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI](1)**	**HR (95 %-KI)(2)**	**p-Wert(3)**
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungs-störungen	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,256 [0,070; 0,936]	0,0267
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	367	23 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,181 [0,603; 2,310]	0,6275

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; PT = bevorzugter Begriff; SOC= Systemorganklasse,

(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 unstratifziert.

In der Studie **CA209-238** bestehen für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab:

- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 0,195 (95 %-KI: [0,114; 0,332]), p < 0,0001
    - PT: Kolitis: HR = 0,127 (95%-KI: [0,050; 0,327]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 0,150 (95%-KI: [0,058; 0,390]), p < 0,0001
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 0,447 (95 %-KI: [0,242; 0,824]), p = 0,0081
- SOC Endokrine Erkrankungen: HR = 0,218 (95 %-KI: [0,089; 0,536]), p = 0,0003
    - PT: Hypophysitis: HR = 0,179 (95 %-KI: [0,052; 0,620]), p = 0,0023
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems: HR = 0,345 (95 %-KI: [0,131; 0,908]), p = 0,0243
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen: HR = 0,264 (95 %-KI: [0,097; 0,719]), p = 0,0052
- SOC: Untersuchungen: HR = 0,204 (95 %-KI: [0,068; 0,609]), p = 0,0016
- SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen: HR = 0,256 (95 %-KI: [0,070; 0,936]), p = 0,0267

Schwere UE (CTCAE Grad ≥3)

Tabelle 4-144 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm)

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
SOC: Untersuchungen	452	42 (9,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	81 (17,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,409 [0,281; 0,596]	< 0,0001
PT: Lipase erhöht	452	23 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	25 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,702 [0,395; 1,249]	0,2262
PT: Amylase erhöht	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,285 [0,527; 3,130]	0,5806
PT: Alanin-Amino-transferase erhöht	452	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	31 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,207 [0,095; 0,452]	< 0,0001
PT: Aspartat-Amino-Transferase erhöht	452	3 (0,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	22 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,114 [0,034; 0,383]	< 0,0001
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	452	28 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	106 (23,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,205 [0,134; 0,311]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	452	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	54 (11,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,162 [0,084; 0,311]	< 0,0001
PT: Kolitis	452	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	46 (10,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,111 [0,047; 0,260]	< 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	452	21 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	36 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,467 [0,271; 0,805]	0,0051
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	452	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	33 (7,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,317 [0,168; 0,597]	0,0002

Studie CA209-238	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
PT: Ausschlag	452	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	19 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,251 [0,099; 0,633]	0,0016
SOC: Gefäß-erkrankungen	452	12 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,626 [0,291; 1,348]	0,2274
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	452	11 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	25 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,365 [0,179; 0,747]	0,0041
PT: Kopfschmerzen	452	3 (0,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	12 (2,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,237 [0,067; 0,843]	0,0156
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungs-störungen	452	9 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	31 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,220 [0,104; 0,466]	< 0,0001
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	452	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	23 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,299 [0,133; 0,671]	0,0019
SOC: Endokrine Erkrankungen	452	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	28 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,207 [0,090; 0,476]	< 0,0001
PT: Hypophysitis	452	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,128 [0,029; 0,567]	0,0014
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	452	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	22 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,262 [0,111; 0,616]	0,0010
SOC: Skelett-muskulatur-,	452	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,438 [0,157; 1,219]	0,1046

Studie CA209-238	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI)[(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Bindegewebes- und Knochenerkrankungen								
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	452	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	16 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,318 [0,124; 0,818]	0,0123
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	452	19 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	25 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,442 [0,647, 3,215]	0,3679

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; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse,

(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. IVRS.

In der Studie **CA209-238** bestehen für die **Gesamtpopulation** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab:

- SOC: Untersuchungen: HR = 0,409 (95 %-KI: [0,281; 0,596]), p < 0,0001
    - PT: Alanin-Aminotransferase erhöht: HR = 0,207 (95 %-KI: [0,095; 0,453]), p < 0,0001
    - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht: HR = 0,114 (95 %-KI: [0,034; 0,383]), p < 0,0001
- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 0,205 (95 %-KI: [0,134; 0,311]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 0,162 (95 %-KI: [0,084; 0,311]), p < 0,0001
    - PT: Kolitis: HR = 0,111 (95 %-KI: [0,047; 0,260]), p < 0,0001
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 0,467 (95 %-KI: [0,271; 0,805]), p = 0,0051
- SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes: HR = 0,317 (95 %-KI: [0,168; 0,597]), p = 0,0002
    - PT: Ausschlag: HR = 0,251 (95 %-KI: [0,099; 0,633]), p = 0,0016
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems: HR = 0,365 (95 %-KI: [0,179; 0,747]), p = 0,0041
    - PT: Kopfschmerzen: HR = 0,237 (95 %-KI: [0,067; 0,843]), p = 0,0156
- SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen: HR = 0,220 (95 %-KI: [0,104; 0,466]), p < 0,0001
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen: HR = 0,299 (95 %-KI: [0,133; 0,671]), p = 0,0019
- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 0,207 (95 %-KI: [0,090; 0,476]), p < 0,0001
    - PT: Hypophysitis: HR = 0,128 (95 %-KI: [0,029; 0,567]), p = 0,0014
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: HR = 0,262 (95 %-KI: [0,111; 0,616]), p = 0,0010
- SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: HR = 0,318 (95 %-KI: [0,124; 0,818]), p = 0,0123

Tabelle 4-145 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm)

Studie CA209-238	**Nivolumab**			**Ipilimumab**			**Nivolumab vs. Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%]**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%]**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
SOC: Untersuchungen	367	39 (10,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	75 (20,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,414 [0,280, 0,611]	< 0,0001
PT: Lipase erhöht	367	22 (6,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	24 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,720 [0,401, 1,293]	0,2694
PT: Amylase erhöht	367	12 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	8 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,180 [0,478, 2,914]	0,7200
PT: Alanin-Amino-transferase erhöht	367	8 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	29 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,221 [0,100, 0,486]	< 0,0001
PT: Aspartat-Amino-transferase erhöht	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	21 (5,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,121 [0,036, 0,407]	< 0,0001
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	367	25 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	86 (23,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,220 [0,140, 0,344]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	44 (12,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,174 [0,087, 0,349]	< 0,0001
PT: Kolitis	367	5 (1,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	37 (10,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,112 [0,044, 0,287]	< 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	367	16 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	30 (8,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,424 [0,230, 0,783]	0,0048
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	26 (7,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,287 [0,137, 0,600]	0,0004
PT: Ausschlag	367	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,242 [0,078, 0,749]	0,0078

Studie CA209-238	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%]**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%]**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
SOC: Gefäßerkrankungen	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	15 (4,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,522 [0,233, 1,171]	0,1087
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	20 (5,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,375 [0,169, 0,828]	0,0118
PT: Kopfschmerzen	367	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,187 [0,041, 0,856]	0,0155
SOC: Endokrine Erkrankungen	367	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	24 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,235 [0,101, 0,549]	0,0003
PT: Hypophysitis	367	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,160 [0,035, 0,725]	0,0067
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	367	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	19 (5,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,320 [0,134, 0,764]	0,0069
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungs-störungen	367	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	30 (8,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,175 [0,076, 0,402]	< 0,0001
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	367	5 (1,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,231 [0,085, 0,633]	0,0020
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	367	5 (1,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,367 [0,126, 1,066]	0,0552

Studie CA209-238	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%]**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%]**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR (95 %-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	367	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	26 (7,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,186 [0,493, 2,854]	0,7025

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; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

(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 unstratifziert.

In der Studie **CA209-238** bestehen für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab:

- SOC: Untersuchungen: HR = 0,414 (95 %-KI: [0,280; 0,611]), p < 0,0001
    - PT: Alanin-Aminotransferase erhöht: HR = 0,221 (95 %-KI: [0,100; 0,486]), p < 0,0001
    - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht: HR = 0,121 (95 %-KI: [0,036; 0,407]), p < 0,0001
- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 0,220 (95 %-KI: [0,140; 0,344]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 0,174 (95 %-KI: [0,087; 0,349]), p < 0,000

    - PT: Kolitis: HR = 0,112 (95 %-KI: [0,044; 0,287]), p < 0,0001SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 0,424 (95 %-KI: [0,230; 0,783]), p = 0,0048

- SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes: HR = 0,287 (95 %-KI: [0,137; 0,600]), p = 0,0004
    - PT: Ausschlag: HR = 0,242 (95 %-KI: [0,078; 0,749]), p = 0,0078
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems: HR = 0,375 (95 %-KI: [0,169; 0,828]), p = 0,0118
- PT: Kopfschmerzen: HR = 0,187 (95 %-KI: [0,041; 0,856]), p = 0,0155
- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 0,235 (95 %-KI: [0,101; 0,549]), p = 0,0003
    - PT: Hypophysitis: HR = 0,160 (95 %-KI: [0,035; 0,725]), p = 0,0067
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen: HR = 0,320 (95%-KI: [0,134; 0,764]), p = 0,0069
- SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen: HR = 0,175 (95 %-KI: [0,076; 0,402]), p < 0,0001
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: HR = 0,231 (95 %-KI: [0,085; 0,633]), p = 0,0020

Therapieabbrüche aufgrund von UE

Tabelle 4-146 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation – Inzidenzen von Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT

Studie CA209-238	**Nivolumab**		**Ipilimumab**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	452	18 (4,0)	453	98 (21,6)
PT: Diarrhoe	452	9 (2,0)	453	50 (11,0)
PT: Kolitis	452	7 (1,5)	453	42 (9,3)
PT: Pankreatitis	452	3 (0,7)	453	1 (0,2)
PT: weicher Fäzes	452	1 (0,2)	453	0
PT: Magengeschwüre	452	1 (0,2)	453	0
PT: Gastritis	452	1 (0,2)	453	0
PT: Übelkeit	452	1 (0,2)	453	1 (0,2)
PT: Proktitis	452	1 (0,2)	453	0
PT: Bauchschmerzen	452	0	453	1 (0,2)
PT: Autoimmun-vermittelte Kolitis	452	0	453	4 (0,9)
PT: Enteritis	452	0	453	3 (0,7)
PT: Enterokolitis	452	0	453	3 (0,7)
PT: hämorrhagische Enterokolitis	452	0	453	1 (0,2)
PT: Hämatochezie	452	0	453	1 (0,2)
PT: Immun-vermittelte Enterokolitis	452	0	453	1 (0,2)
PT: rektale Krämpfe	452	0	453	1 (0,2)
PT: geschwollene Zunge	452	0	453	1 (0,2)
PT: Erbrechen	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	452	7 (1,5)	453	7 (1,5)
PT: Arthralgien	452	4 (0,9)	453	3 (0,7)
PT: Arthritis	452	1 (0,2)	453	1 (0,2)
PT: muskuläre Schwäche	452	1 (0,2)	453	1 (0,2)
PT: Schmerzen der Extremitäten	452	1 (0,2)	453	0
PT: Rheumatoide Arthritis	452	1 (0,2)	453	0
PT: Arthropathie	452	0	453	1 (0,2)

Studie CA209-238	Nivolumab		Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Rückenschmerzen	452	0	453	1 (0,2)
PT: Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	452	0	453	1 (0,2)
PT: Steifheit der Muskeln und des Skelettsystems	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Untersuchungen	452	6 (1,3)	453	38 (8,4)
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	452	4 (0,9)	453	19 (4,2)
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	452	2 (0,4)	453	16 (3,5)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	452	1 (0,2)	453	1 (0,2)
PT: Harnstoff im Blut erhöht	452	1 (0,2)	453	0
PT: Gewichtsabnahme	452	1 (0,2)	453	0
PT: Amylase erhöht	452	0	453	1 (0,2)
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	452	0	453	3 (0,7)
PT: Bilirubin im Blut erhöht	452	0	453	4 (0,9)
PT: Kreatininphosphatase im Blut erhöht	452	0	453	1 (0,2)
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	452	0	453	4 (0,9)
PT: Leberenzyme erhöht	452	0	453	3 (0,7)
PT: Lipase erhöht	452	0	453	2 (0,4)
PT: Funktionstest Leber erhöht	452	0	453	3 (0,7)
PT: Neutrophile erniedrigt	452	0	453	1 (0,2)
PT: Transaminasen erhöht	452	0	453	6 (1,3)
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	452	4 (0,9)	453	2 (0,4)
PT: Hyperglykämie	452	2 (0,4)	453	0
PT: Appetitminderung	452	1 (0,2)	453	0
PT: inadäquate Kontrolle des Diabetes mellitus	452	1 (0,2)	453	0
PT: Hypoglykämie	452	1 (0,2)	453	0
PT: Zelltod	452	0	453	1 (0,2)
PT: Hyponatriämie	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	452	4 (0,9)	453	10 (2,2)
PT: Ausschlag	452	3 (0,7)	453	5 (1,1)
PT: Lichen planus	452	1 (0,2)	453	0

Studie CA209-238	Nivolumab		Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Erythema multiforme	452	0	453	1 (0,2)
PT: palmar-plantare Erythrodysästhesie	452	0	453	1 (0,2)
PT: Pemphigus	452	0	453	1 (0,2)
PT: Pruritus	452	0	453	1 (0,2)
PT: makulopapulöser Ausschlag	452	0	453	1 (0,2)
PT: toxisches Exanthem	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Endokrine Erkrankungen	452	3 (0,7)	453	29 (6,4)
PT: Nebennierenrindeninsuffizienz	452	1 (0,2)	453	3 (0,7)
PT: Hyperthyreoidismus	452	1 (0,2)	453	1 (0,2)
PT: Thyreoiditis	452	1 (0,2)	453	0
PT: adrenale Suppression	452	0	453	1 (0,2)
PT: Glukokortikoidmangel	452	0	453	1 (0,2)
PT: Hypophysitis	452	0	453	20 (4,4)
PT: Hypophysenunterfunktion	452	0	453	1 (0,2)
PT: Hypothyreoidismus	452	0	453	4 (0,9)
PT: lymphatische Hypophysitis	452	0	453	2 (0,4)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	452	3 (0,7)	453	11 (2,4)
PT: Karpaltunnelsyndrom	452	1 (0,2)	453	0
PT: Schlaganfall	452	1 (0,2)	453	0
PT: intrakranielle Blutung	452	1 (0,2)	453	0
PT: Störung der Gesichtsnerven	452	0	453	1 (0,2)
PT: Gesichtslähmung	452	0	453	3 (0,7)
PT: Kopfschmerzen	452	0	453	3 (0,7)
PT: Miller Fisher Syndrom	452	0	453	1 (0,2)
PT: periphere Neuropathie	452	0	453	1 (0,2)
PT: Parästhesie	452	0	453	1 (0,2)
PT: periphere sensorische Neuropathie	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	452	2 (0,4)	453	18 (4,0)
PT: akute Hepatitis	452	1 (0,2)	453	0
PT: Hypertransaminasämie	452	1 (0,2)	453	0

Studie CA209-238	Nivolumab		Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	452	0	453	1 (0,2)
PT: Cholestase	452	0	453	1 (0,2)
PT: Drogeninduzierter Leberschaden	452	0	453	1 (0,2)
PT: abnormale Leberfunktion	452	0	453	1 (0,2)
PT: Hepatitis	452	0	453	8 (1,8)
PT: Hepatobilliäre Erkrankung	452	0	453	1 (0,2)
PT: Hepatozellulär Schädigung	452	0	453	2 (0,4)
PT: Hepatotoxizität	452	0	453	2 (0,4)
PT: Immunvermittelte Hepatitis	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Erkrankung des Immunsystems	452	2 (0,4)	453	2 (0,4)
PT: Sarkoidose	452	2 (0,4)	453	1 (0,2)
PT: Zytokin-Freisetzungs-Syndrom	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege	452	2 (0,4)	453	0
PT: akute Nierenschädigung	452	1 (0,2)	453	0
PT: Nierenfunktionsstörung	452	1 (0,2)	453	0
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	452	2 (0,4)	453	12 (2,6)
PT: Immunvermittelte Pneumonitis	452	1 (0,2)	453	1 (0,2)
PT: Pneumonitis	452	1 (0,2)	453	6 (1,3)
PT: Dyspnoe	452	0	453	2 (0,4)
PT: Hypoxie	452	0	453	1 (0,2)
PT: Schmerzen im Ösophagus	452	0	453	1 (0,2)
PT: pulmonale Toxizität	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Herzerkrankungen	452	1 (0,2)	453	1 (0,2)
PT: Palpitationen	452	1 (0,2)	453	0
PT: linksventrikuläre Dysfunktion	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	452	1 (0,2)	453	9 (2,0)
PT: Fatigue	452	1 (0,2)	453	0
PT: Asthenie	452	0	453	3 (0,7)
PT: Grippeähnliche Symptome	452	0	453	1 (0,2)

Studie CA209-238	Nivolumab		Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Unwohlsein	452	0	453	1 (0,2)
PT: Pruritus an der Einstichstelle	452	0	453	1 (0,2)
PT: Fieber	452	0	453	5 (1,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	452	1 (0,2)	453	3 (0,7)
PT: aseptische Meningitis	452	1 (0,2)	453	1 (0,2)
PT: Meningitis	452	0	453	1 (0,2)
PT: Myelitis	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Gefäßerkrankungen	452	1 (0,2)	453	4 (0,9)
PT: Hypotonie	452	1 (0,2)	453	1 (0,2)
PT: Capillary-Leak-Syndrom	452	0	453	2 (0,4)
PT: Areriitis temporalis	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	452	0	453	1 (0,2)
PT: Thrombotische thrombozytopenische Purpura	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Erkrankung des Auges	452	0	453	1 (0,2)
PT: getrübte Sicht	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	452	0	453	1 (0,2)
PT: Gynäkomastie	452	0	453	1 (0,2)
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	452	5 (1,1)	453	2 (0,4)
PT: Progression bösartige Neoplasie	452	1 (0,2)	453	0
PT: Melanom Rezidiv	452	1 (0,2)	453	0
PT: metastasierendes maligenes Melanom	452	1 (0.,2	453	0
PT: bösartige Neubildung	452	1 (0,2)	453	0
PT: Neoplasie Rezidiv	452	1 (0,2)	453	0
PT: Adenokarzinom des Kolon	452	0	453	1 (0,2)
PT: Plattenepithelkarzinom der Zunge	452	0	453	1 (0,2=
PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse				

Für die **Gesamtpopulation** der Studie **CA209-238** traten unter Nivolumab weniger Therapieabbrüche auf als unter einer Therapie mit Ipilimumab. Die Gründe für den Therapieabbruch waren hauptsächlich auf Ebene der Systemorganklasse „Gastrointestinale Erkrankungen“ zu finden (Nivolumab: 4,0 % vs. Ipilimumab: 21,6 %). Die weiteren Gründe für einen Therapieabbruch auf SOC- und PT-Ebene waren vielfältig (s.Tabelle 4-146).

Tabelle 4-147 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Inzidenzen von Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT

Studie CA209-238	**Nivolumab**		**Ipilimumab**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	367	16 (4,4)	367	79 (21,5)
PT: Diarrhoe	367	8 (2,2)	367	40 (10,9)
PT: Kolitis	367	6 (1,6)	367	34 (9,3)
PT: Pankreatitis	367	3 (0,8)	367	1 (0,3)
PT: weicher Fäzes	367	1 (0,3)	367	0
PT: Magengeschwüre	367	1 (0,3)	367	0
PT: Gastritis	367	1 (0,3)	367	0
PT: Übelkeit	367	1 (0,3)	367	0
PT: Proktitis	367	1 (0,3)	367	0
PT: Bauchschmerzen	367	0	367	1 (0,3)
PT: Autoimmun-vermittelte Kolitis	367	0	367	3 (0,8)
PT: Enteritis	367	0	367	3 (0,8)
PT: Enterokolitis	367	0	367	3 (0,8)
PT: Hämatochezie	367	0	367	1 (0,3)
PT: rektale Krämpfe	367	0	367	1 (0,3)
PT: geschwollene Zunge	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	367	6 (1,6)	367	5 (1,4)
PT: Arthralgien	367	4 (1,1)	367	3 (0,8)
PT: muskuläre Schwäche	367	1 (0,3)	367	0
PT: Schmerzen der Extremitäten	367	1 (0,3)	367	0
PT: Rheumatoide Arthritis	367	1 (0,3)	367	0

Studie CA209-238	Nivolumab		Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Arthritis	367	0	367	1 (0,3)
PT: Rückenschmerzen	367	0	367	1 (0,3)
PT: Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	367	0	367	1 (0,3)
PT: Steifheit des Muskel und Skelettsystems	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Untersuchungen	367	6 (1,6)	367	35 (9,5)
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	367	4 (1,1)	367	17 (4,6)
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	367	2 (0,5)	367	14 (3,8)
PT: Kreatinin im Blut erhöht	367	1 (0,3)	367	1 (0,3)
PT: Harnstoff im Blut erhöht	367	1 (0,3)	367	0
PT: Gewichtsabnahme	367	1 (0,3)	367	0
PT: Amylase erhöht	367	0	367	1 (0,3)
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	367	0	367	2 (0,5)
PT: Bilirubin im Blut erhöht	367	0	367	2 (0,5)
PT: Kreatininphosphatase im Blut erhöht	367	0	367	1 (0,3)
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	367	0	367	3 (0,8)
PT: Leberenzyme erhöht	367	0	367	3 (0,8)
PT: Lipase erhöht	367	0	367	2 (0,5)
PT: Funktionstest Leber erhöht	367	0	367	3 (0,8)
PT: Neutrophile erniedrigt	367	0	367	1 (0,3)
PT: Transaminasen erhöht	367	0	367	5 (1,4)
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	367	4 (1,1)	367	2 (0,5)
PT: Hyperglykämie	367	2 (0,5)	367	0
PT: Appetitminderung	367	1 (0,3)	367	0
PT: inadäquate Kontrolle des Diabetes mellitus	367	1 (0,3)	367	0
PT: Hypoglykämie	367	1 (0,3)	367	0
PT: Zelltod	367	0	367	1 (0,3)
PT: Hyponatriämie	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	367	4 (1,1)	367	7 (1,9)
PT: Ausschlag	367	3 (0,8)	367	4 (1,1)
PT: Lichen planus	367	1 (0,3)	367	0

Studie CA209-238	Nivolumab		Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Erythema multiforme	367	0	367	1 (0,3)
PT: palmar-plantare Erythrodysästhesie	367	0	367	1 (0,3)
PT: toxisches Exanthem	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Endokrine Erkrankungen	367	2 (0,5)	367	25 (6,8)
PT: Nebennierenrindeninsuffizienz	367	1 (0,3)	367	3 (0,8)
PT: Hyperthyreoidismus	367	1 (0,3)	367	1 (0,3)
PT: adrenale Suppression	367	0	367	1 (0,3)
PT: Glukokortikoidmangel	367	0	367	1 (0,3)
PT: Hypophysitis	367	0	367	16 (4,4)
PT: Hypopituitarismus	367	0	367	1 (0,3)
PT: Hypothyreoidismus	367	0	367	4 (1,1)
PT: lymphatische Hypophysitis	367	0	367	2 (0,5)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	367	3 (0,8)	367	10 (2,7)
PT: Karpaltunnelsyndrom	367	1 (0,3)	367	0
PT: Schlaganfall	367	1 (0,3)	367	0
PT: intrakranielle Blutung	367	1 (0,3)	367	0
PT: Störung der Gesichtsnerven	367	0	367	1 (0,3)
PT: Gesichtslähmung	367	0	367	3 (0,8)
PT: Kopfschmerzen	367	0	367	2 (0,5)
PT: Miller Fisher Syndrom	367	0	367	1 (0,3)
PT: periphere Neuropathie	367	0	367	1 (0,3)
PT: Parästhesie	367	0	367	1 (0,3)
PT: periphere sensorische Neuropathie	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	367	1 (0,3)	367	16 (4,4)
PT: Hypertransaminasämie	367	1 (0,3)	367	0
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	367	0	367	1 (0,3)
PT: Cholestase	367	0	367	1 (0,3)
PT: Drogeninduzierter Leberschaden	367	0	367	1 (0,3)
PT: abnormale Leberfunktion	367	0	367	1 (0,3)
PT: Hepatitis	367	0	367	7 (1,9)

Studie CA209-238	Nivolumab		Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Hepatozellulär Schädigung	367	0	367	2 (0,5)
PT: Hepatotoxizität	367	0	367	2 (0,5)
PT: Immunvermittelte Hepatitis	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Erkrankung des Immunsystems	367	2 (0,5)	367	2 (0,5)
PT: Sarkoidose	367	2 (0,5)	367	1 (0,3)
PT: Zytokin-Freisetzungs-Syndrom	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege	367	1 (0,3)	367	0
PT: akute Nierenschädigung	367	1 (0,3)	367	0
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	367	2 (0,5)	367	7 (1,9)
PT: Immunvermittelte Pneumonitis	367	1 (0,3)	367	0
PT: Pneumonitis	367	1 (0,3)	367	4 (1,1)
PT: Dyspnoe	367	0	367	1 (0,3)
PT: Schmerzen im Ösophagus	367	0	367	1 (0,3)
PT: pulmonale Toxizität	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Herzerkrankungen	367	1 (0,3)	367	1 (0,3)
PT: Palpitationen	367	1 (0,3)	367	0
PT: linksventrikuläre Dysfunktion	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	367	1 (0,3)	367	8 (2,2)
PT: Fatigue	367	1 (0,3)	367	0
PT: Asthenie	367	0	367	2 (0,5)
PT: Grippeähnliche Symptome	367	0	367	1 (0,3)
PT: Unwohlsein	367	0	367	1 (0,3)
PT: Pruritus an der Einstichstelle	367	0	367	1 (0,3)
PT: Fieber	367	0	367	4 (1,1)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	367	1 (0,3)	367	0
PT: aseptische Meningitis	367	1 (0,3)	367	0
SOC: Gefäßerkrankungen	367	1 (0,3)	367	1 (0,3)
PT: Capillary-Leak-Syndrom	367	0	367	2 (0,5)
PT: Areriitis temporalis	367	0	367	1 (0,3)

Studie CA209-238	Nivolumab		Ipilimumab	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	367	0	367	1 (0,3)
PT: Thrombotische thrombozytopenische Purpura	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Erkrankung des Auges	367	0	367	1 (0,3)
PT: getrübte Sicht	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	367	0	367	1 (0,3)
PT: Gynäkomastie	367	0	367	1 (0,3)
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	367	4 (1,1)	367	1 (0,3)
PT: Progression bösartige Neoplasie	367	1 (0,3)	367	0
PT: Melanom Rezidiv	367	1 (0,3)	367	0
PT: bösartige Neubildung	367	1 (0,3)	367	0
PT: Neoplasie Rezidiv	367	1 (0,3)	367	0
PT: Plattenepithelkarzinom der Zunge	367	0	367	1 (0,3)
PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse				

Für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** der Studie **CA209-238** traten unter Nivolumab weniger Therapieabbrüche auf als unter einer Therapie mit Ipilimumab. Die Gründe für den Therapieabbruch waren hauptsächlich auf Ebene der Systemorganklasse „Gastrointestinale Erkrankungen“ zu finden (Nivolumab: 4,4 % vs. Ipilimumab: 21,5 %). Die weiteren Gründe für einen Therapieabbruch auf SOC- und PT-Ebene waren vielfältig (s.Tabelle 4-147).

Inzidenzen von UE auf Ebene der SOC und PT – Studie CA184-029

Jegliche UE

Tabelle 4-148 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT

Studie CA184-029	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten [95 %-KI][1]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten [95 %-KI][1]	HR [95 %-KI][2]	p-Wert[3]
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	471	343 (72,8)	1,15 [0,89; 1,41]	474	189 (39,9)	25,03 [21,59; N.A.]	3,295 [2,741; 3,962]	< 0,0001
PT: Pruritus	471	207 (43,9)	19,22 [11,30; N.A.]	474	73 (15,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,123 [3,141; 5,413]	< 0,0001
PT: Ausschlag	471	190 (40,3)	21,82 [16,39; N.A.]	474	81 (17,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,417 [2,620; 4,456]	< 0,0001
PT: Dermatitis akneiform	471	26 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,396 [2,198; 13,245]	< 0,0001
PT: exfoliativer Ausschlag	471	21 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	13 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,966 [0,976; 3,961]	0,0543
PT: Urtikaria	471	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	7,243 [2,426; 21,627]	< 0,0001
PT: Ekzem	471	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,056 [1,583; 10,391]	0,0017
PT: juckender Ausschlag	471	17 (3,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: trockene Haut	471	15 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	13 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,545 [0,726; 3,290]	0,2556
PT: Erythem	471	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,232 [0,582; 2,611]	0,5847
PT: Alopezie	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,565 [1,252; 10,148]	0,0114
PT: Hyperhidrose	471	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,811 [0,979; 8,068]	0,0451

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	471	320 (67,9)	1,91 [1,51; 2,23]	474	228 (48,1)	16,85 [11,66; 38,74]	1,820 [1,532; 2,161]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	471	234 (49,7)	11,27 [5,98; 17,97]	474	144 (30,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,103 [1,705; 2,595]	< 0,0001
PT: Übelkeit	471	120 (25,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	86 (18,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,619 [1,224; 2,141]	0,0007
PT: Kolitis	471	76 (16,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	16,633 [7,214; 38,351]	< 0,0001
PT: Bauchschmerzen	471	67 (14,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	45 (9,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,736 [1,186; 2,541]	0,0041
PT: Erbrechen	471	66 (14,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	28 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,968 [1,898; 4,641]	< 0,0001
PT: Obstipation	471	32 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	31 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,231 [0,747; 2,028]	0,4149
PT: Dyspepsie	471	17 (3,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,804 [0,839; 3,877]	0,1258
PT: Gastritis	471	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,494 [1,564; 19,297]	0,0029
PT: Hämorrhoiden	471	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,821 [1,569; 14,814]	0,0026
PT: Oberbauchschmerzen	471	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,389 [0,583; 3,313]	0,4565
PT: Flatulenzen	471	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,390 [0,582; 3,323]	0,4571
PT: Gastroösophageale Refluxkrankheit	471	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,765 [0,699; 4,457]	0,2235
PT: Stomatitis	471	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,325 [0,788; 6,857]	0,1158
SOC: Untersuchungen	471	317 (67,3)	2,96 [2,73; 5,13]	474	230 (48,5)	19,35 [14,06; 25,03]	2,386 [1,999; 2,847]	< 0,0001
PT: Gewichtsabnahme	471	158 (33,5)	33,48 [19,22; N.A.]	474	45 (9,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,737 [4,095; 8,037]	< 0,0001

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	471	105 (22,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	28 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,697 [3,086; 7,149]	< 0,0001
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	471	79 (16,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	28 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,636 [2,350; 5,625]	< 0,0001
PT: Gewichtszunahme	471	74 (15,7)	N.A. [35,88; N.A.]	474	122 (25,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,902 [0,672; 1,211]	0,4916
PT: Lipase erhöht	471	44 (9,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	31 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,781 [1,117; 2,840]	0,0140
PT: Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	471	34 (7,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	13 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,122 [1,635; 5,961]	0,0003
PT: Testosteron im Blut erniedrig	471	30 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,736 [2,154; 10,411]	< 0,0001
PT: Amylase erhöht	471	24 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,229 [1,139; 4,360]	0.0165
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	471	24 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,271 [1,546; 6,924]	0,0011
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt	471	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	<0.0001
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht	471	15 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,790 [1,167; 6,670]	0,0164
PT: Kortisol erniedrigt	471	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	6,386 [1,767; 23,082]	0,0014

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Eosinophile erniedrigt	471	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E,	0,0005
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	471	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,666 [1,471; 14,799]	0,0044
PT: Corticotropin erniedrigt	471	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,319 [1,049; 10,499]	0,0307
PT: Corticotropin erhöht	471	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,337 [0,093; 1,218]	0,0820
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	471	297 (63,1)	2,46 [2,00; 3,68]	474	230 (48,5)	18,76 [11,53; 27,70]	1,708 [1,434; 2,034]	< 0,0001
PT: Fatigue	471	192 (40,8)	N.A. [22,87; N.A.]	474	145 (30,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,573 [1,266; 1,955]	< 0,0001
PT: Fieber	471	83 (17,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	25 (5,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,416 [2,807; 6,947]	< 0,0001
PT: Grippesymptome	471	37 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	30 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,622 [0,993; 2,648]	0,0513
PT: Asthenie	471	32 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	38 (8,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,973 [0,605; 1,565]	0,9114
PT: periphere Ödeme	471	24 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	28 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,074 [0,618; 1,868]	0,7995
PT: Schüttelfrost	471	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,721 [0,822; 3,602]	0,1449
PT: Brustschmerzen	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,599 [0,720; 3,550]	0,2453
PT: Schmerzen	471	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,475 [0,576; 3,778]	0,4150

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	471	212 (45,0)	17,02 [9,86; 27,37]	474	139 (29,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,941 [1,564; 2,410]	< 0,0001
PT: Kopfschmerzen	471	157 (33,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	88 (18,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,189 [1,682; 2,848]	< 0,0001
PT: Schwindel	471	30 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,030 [1,134; 3,635]	0,0151
PT: Sensibilitätsstörungen	471	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,088 [0,476; 2,486]	0,8426
PT: periphere Neuropathie	471	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,626 [0,634; 4,169]	0,3069
SCO: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	471	207 (43,9)	13,08 [9,95; 22,44]	474	177 (37,3)	33,38 [25,03; N.A.]	1,629 [1,329; 1,997]	< 0,0001
PT: Nasopharyngitis	471	22 (4,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	32 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,931 [0,536; 1,615]	0,7980
PT: Sinusitis	471	22 (4,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,719 [1,305; 5,662]	0,0055
PT: Bronchitis	471	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,624 [1,201; 5,733]	0,0122
PT: Konjunktivitis	471	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	10,354 [2,391; 44,829]	0,0001
PT: Infektion der oberen Atemwege	471	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,720 [0,848; 3,486]	0,1283
PT: Pneumonie	471	16 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,256 [1,734; 15,931]	0,0011
PT: Zystitis	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,643 [1,615; 13,350]	0,0020
PT: Harnwegsinfektion	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	9 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,089 [0,880; 4,957]	0,0882
PT: Influenza	471	11 (2,3)	N.A. [40,28; N.A.]	474	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,551 [0,662; 3,633]	0,3085

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Zahnentzündung	471	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,271 [0,491; 3,289]	0,6198
PT: Cellulitis	471	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,796 [0,301; 2,103]	0,6448
PT: Erysipel	471	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,458 [0,144; 1,454]	0,1749
SOC: Endokrine Erkrankungen	471	165 (35,0)	N.A. [27,79; N.A.]	474	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	12,144 [7,523; 19,601]	< 0,0001
PT: Hypophysitis	471	78 (16,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	45,279 [11,118; >99,999]	< 0,0001
PT: Hypothyreose	471	53 (11,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	10,058 [4,539; 22,288]	< 0,0001
PT: Nebennieren-insuffizienz	471	23 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	9,636 [2,881; 32,236]	< 0,0001
PT: Hypopituitarismus	471	21 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: Hyperthyreose	471	16 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: lymphatische Hypophysitis	471	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	12,397 [1,595; 96,369]	0,0021
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	471	141 (29,9)	N.A. [23,49; N.A.]	474	164 (34,6)	N.A. [27,66; N.A.]	1,075 [0,855; 1,350]	0,5388
PT: Arthralgie	471	36 (7,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	45 (9,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,090 [0,698; 1,702]	0,7053
PT: Rückenschmerzen	471	30 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	43 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,989 [0,615; 1,590]	0,9630
PT: Myalgie	471	21 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	24 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,056 [0,583; 1,914]	0,8562

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Schmerzen der Extremitäten	471	21 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	38 (8,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,712 [0,416; 1,221]	0,2151
PT: Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	471	16 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	26 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,879 [0,466; 1,657]	0,6900
PT: Nackenschmerzen	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,282 [0,596; 2,756]	0,5239
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	471	137 (29,1)	N.A. [36,76; N.A.]	474	91 (19,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,056 [1,572; 2,691]	< 0,0001
PT: Husten	471	72 (15,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	51 (10,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,811 [1,260; 2,605]	0,0012
PT: Dyspnoe	471	33 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,427 [1,354; 4,349]	0,0021
PT: Schmerzen im Oropharynx	471	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,972 [1,291; 6,846]	0,0074
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungs-störungen	471	124 (26,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	63 (13,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,701 [1,983; 3,677]	< 0,0001
PT: Appetitminderung	471	66 (14,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	16 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,027 [2,900; 8,714]	< 0,0001
PT: Hypokaliämie	471	17 (3,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,750 [1,172; 6,454]	0,0157
PT: Hyperglykämie	471	15 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	21 (4,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,904 [0,462; 1,770]	0,7673

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Hyponatriämie	471	15 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,079 [1,460; 11,395]	0,0039
PT: Hypoalbuminämie	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	15,317 [1,995; >99,999]	0,0005
PT: Hypokalzämie	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,572 [1,467; 14,255]	0,0043
PT: Dehydration	471	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,338 [1,167; 24,417]	0,0156
SOC: Augenerkrankungen	471	83 (17,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	81 (17,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,393 [1,021; 1,901]	0,0358
PT: getrübte Sicht	471	16 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,702 [0,796; 3,640]	0,1660
PT: trockene Augen	471	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,727 [0,673; 4,434]	0,2506
PT: Katarakt	471	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,497 [0,135; 1,829]	0,2836
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	471	82 (17,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	66 (13,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,586 [1,142; 2,202]	0,0055
PT: Schlaflosigkeit	471	47 (10,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	22 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,641 [1,582; 4,408]	0,0001
PT: Angst	471	21 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	26 (5,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,044 [0,583; 1,871]	0,8849
PT: Depressionen	471	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,700 [0,323; 1,518]	0,3639
SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	471	79 (16,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	36 (7,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,069 [2,055; 4,584]	< 0,0001
PT: Lymphadenopathie	471	22 (4,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,532 [1,236; 5,186]	0,0087
PT: Anämie	471	20 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	7,678 [2,603; 22,649]	< 0,0001
PT: Eosinophilie	471	16 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	8,814 [2,020; 38,457]	0,0005
PT: Lymphopenie	471	15 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	9 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,154 [0,934; 4,969]	0,0656

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Thrombozytopenie	471	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,394 [0,807; 7,100]	0,1052
SOC: Gefäßerkrankungen	471	64 (13,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	66 (13,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,239 [0,874; 1,755]	0,2287
PT: Hypertonie	471	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	23 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,128 [0,600; 2,118]	0,7084
PT: Hypotonie	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,491 [1,553; 19,411]	0,0031
PT: Lymphödem	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,896 [0,435; 1,846]	0,7667
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	471	49 (10,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	15 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,988 [2,226; 7,144]	< 0,0001
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	471	17 (3,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	18,096 [2,407; >99,999]	< 0,0001
SOC: Erkrankung des Immunsystems	471	36 (7,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	7,264 [3,203; 16,471]	< 0,0001
PT: Überempfindlichkeit	471	23 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
SOC: Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	471	30 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	30 (6,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,338 [0,801; 2,235]	0,2645
SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege	471	25 (5,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,873 [1,023; 3,427]	0,0388
SOC: Herzerkrankungen	471	23 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	17 (3,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,020 [1,067; 3,824]	0,0278
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch	471	21 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	28 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,040 [0,585; 1,848]	0,8945

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][(2)]**	**p-Wert[(3)]**
Eingriffe bedingte Komplikationen								
SOC: Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths	471	17 (3,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,298 [0,670; 2,518]	0,4384
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	471	42 (8,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	106 (22,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,562 [0,391; 0,807]	0,0016
PT: Melanonzytennnävus	471	9 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,723 [0,321; 1,629]	0,4321
PT: Basalzellkarzinom	471	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	13 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,387 [0,109; 1,376]	0,1287
PT: metastasierendes malignes Melanom	471	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,382 [0,105; 1,391]	0,1304

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; N.M.E. = *Not meaningful estimate;* PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

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

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Gesamtpopulation** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab:

- SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: HR = 3,295 (95 %-KI: [2,741; 3,962]), p < 0,0001
    - PT: Pruritus: HR = 4,123 (95 %-KI: [3,141; 5,431]), p < 0,0001
    - PT: Ausschlag: HR = 3,417 (95 %-KI: [2,620; 4,456]), p < 0,0001
    - PT: Dermatitis akneiform: HR = 5,396 (95 %-KI: [2.198; 13,245]), p < 0,0001
    - PT: Urtikaria: HR = 7,243 (95 %-KI: [2,426; 21,627]), p < 0,0001
    - PT: Ekzem: HR = 4,056 (95 %-KI: [1,583; 10,391]), p = 0,0017
    - PT: Alopezie: HR = 3,565 (95 %-KI: [1,252; 10,148]), p = 0,0114
    - PT: Hyperhidrose: HR = 2,811 (95 %-KI: [0,979; 8,068]), p = 0,0451
    - PT: juckender Ausschlag: HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 1,820 (95 %-KI: [1,532; 2,161]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 2,103 (95 %-KI: [1,705; 2,595]), p < 0,0001
    - PT: Übelkeit: HR = 1,619 (95 %-KI: [1,224; 2,141]), p = 0,0007
    - PT: Kolitis: HR = 16,633 (95 %-KI: [7,214; 38,351]), p < 0,0001
    - PT: Bauchschmerzen: HR = 1,736 (95%-KI: [1,896; 2,541]), p < 0,0001
    - PT: Erbrechen: HR = 2,968 (95 %-KI: [1,898; 4,641]), p < 0,0001
    - PT: Gastritis: HR = 5,494 (95 %-KI: [1,564; 19,297]), p = 0,0029
    - PT: Hämorrhoiden: HR = 04,821 (95 %-KI: [1,569; 14,814]), p = 0,0026
- SOC: Untersuchungen: HR = 2,386 (95 %-KI: [1,999; 2,847]), p < 0,0001
    - PT: Gewichtsabnahme: HR = 5,737 (95 %-KI: [4,095; 8,037]), p < 0,0001
    - PT: Alanin-Aminotransferase erhöht: HR = 4,697 (95 %-KI: [3,086; 7,149]), p < 0,0001

- PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht: HR = 3,636 (95 %-KI: [2,350; 5,625]), p < 0,0001
- PT: Lipase erhöht: HR = 1,781 (95 %-KI: [1,117; 2,840]), p = 0,0140
- PT: Lactatdehydrogenase im Blut erhöht: HR = 3,122 (95 %-KI: [1,635; 5,961]), p = 0,0003
- PT: Testosteron im Blut erniedrigt: HR = 4,736 (95 %-KI: [2,154; 10,411]), p < 0,0001
- PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht: HR = 2,790 (95 %-KI: [1,167; 6,670]), p = 0,0164
- PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt: HR = N.M.E. p < 0,0001
- PT: Eosinophile erniedrigt: HR = N.M.E. p = 0,0005
- PT: Amylase erhöht: HR = 2,229 (95 %-KI: [1,139; 4,360]), p = 0,0165
- PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht: HR = 3,271 (95 %-KI: [1,546; 6,924]), p = 0,0011
- PT: Kortisol erniedrigt: HR = 6,386 (95 %-KI: [1,767; 23,082), p = 0,0014
- PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht: HR = 4,666 (95 %-KI: [1,471; 14,799]), p = 0,0044
- PT: Corticotropin erniedrigt: HR = 3,319 (95 %-KI: [1,049; 10,499]), p = 0,0307

- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: HR = 1,708 (95 %-KI: [1,434; 2,034]), p < 0,0001
  - PT: Fatigue: HR = 1,573 (95 %-KI: [1,266; 1,955]), p < 0,0001
  - PT: Fieber: HR = 4,416 (95 %-KI: [2,807; 6,947]), p < 0,0001
  - PT: Grippesymptome: HR = 1,622 (95 %-KI: [0,993; 2,648]), p = 0,0513
- SOC: Erkrankung des Nervensystems: HR = 1,941 (95 %-KI: [1,564; 2,410]), p < 0,0001
  - PT: Kopfschmerzen: HR = 2,189 (95 %-KI: [1,682; 2,848]), p < 0,0001
  - PT: Schwindel: HR = 2,030 (95 %-KI: [1,134; 3,635]), p = 0,0151

- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 1,629 (95 %-KI: [1,329; 1,997]), p < 0,0001
    - PT: Sinusitis: HR = 2,719 (95 %-KI: [1,305; 5,662]), p = 0,0055
    - PT: Bronchitis: HR = 2,624 (95 %-KI: [1;201; 5,733]), p = 0,0122
    - PT: Konjunktivitis: HR = 10,354 (95 %-KI: [2,391; 44,829]), p = 0,0001
    - PT: Pneumonie: HR = 5,256 (95 %-KI: [1,734; 15,931]), p = 0,0011
    - PT: Zystitis: HR = 4,643 (95 %-KI: [1,615; 13,350]), p = 0,0020
- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 12,144 (95 %-KI: [7,523; 19,601), p < 0,0001
    - PT: Hypophysitis: HR = 45,279 (95 %-KI: [11,118; > 99,999]), p < 0,0001
    - PT: Hypothyreose: HR = 10,058 (95 %-KI: [4,539; 22,288]), p < 0,0001
    - PT: Nebennierenrindeninsuffizienz: HR = 9,636 (95 %-KI: [2,881; 32,236]), p < 0,0001
    - PT: lymphatische Hypophysitis: HR = 12,397 (95 %-KI: [1,595; 96,369]), p = 0,0021
    - PT: Hypopituitarismus HR = N.M.E. p < 0,0001
    - PT: Hyperthyreose: HR = N.M.E. p < 0,0001
    - SOC: Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: HR = 2,056 (95%-KI: [1,572; 2,691]), p < 0,0001
    - PT: Husten: HR = 1,811 (95 %-KI: [1,260; 2,605]), p = 0,0012
    - PT: Dyspnoe: HR = 2,427 (95 %-KI: [1,354; 4,349]), p = 0,0021
    - PT: Schmerzen im Oropharynx: HR = 2,972 (95 %-KI: [1,291; 6,846]), p = 0,0074
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: HR = 2,701 (95 %-KI: [1,983; 3,677]), p < 0,0001
    - PT: Appetitminderung: HR = 5,027 (95 %-KI: [2,900; 8,714]), p < 0,0001
    - PT: Hypokaliämie: HR = 2,750 (95 %-KI: [1,172; 6,454]), p = 0,0157
    - PT: Hyponatriämie: HR = 4,079 (95 %-KI: [1,460; 11,395]), p = 0,0039

- PT: Hypoalbuminämie: HR = 15,317 (95 %-KI: [1,995; > 99,999), p = 0,0005
- PT: Hypokalzämie: HR = 4,572 (95 %-KI: [1,467; 14,255]), p = 0,0043
- PT: Dehydration: HR = 5,338 (95 %-KI: [1,167; 24,417]), p = 0,0156

- SOC: Augenerkrankungen : HR = 1,393 (95 %-KI: [1,021; 1,901]), p = 0,0358
- SOC: Psychiatrische Erkrankungen: HR = 1,586 (95 %-KI: [1,142; 2,202]), p = 0,0055
  - PT: Schlaflosigkeit: HR = 2,641 (95 %-KI: [1,582; 4,408]), p = 0,0001
- SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems: HR = 3,069 (95 %-KI: [2,055; 4,584]), p < 0,0001
  - PT: Lymphadenopathie: HR = 2,532 (95 %-KI: [1,236; 5,186]), p = 0,0087
  - PT: Anämie: HR = 7,678 (95 %-KI: [2,603; 22,649]), p < 0,0001
  - PT: Eosinophilie: HR = 8,814 (95 %-KI: [2,020; 38,457]), p = 0,0005
- SOC: Leber- und Gallenerkrankung: HR = 3,988 (95 %-KI: [2,226; 7,144]), p < 0,0001
  - PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis: HR = 18,096 (95 %-KI: [2,407; >99,999]), p < 0,0001
- SOC: Erkrankung des Immunsystems: HR = 7,264 (95 %-KI: [3,023; 16,471]), p < 0,0001
- PT: Überempfindlichkeit. HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege: HR = 1,873 (95 %-KI: [1,023; 3,427]), p = 0,0388
- SOC: Herzerkrankungen: HR = 2,020 (95 %-KI: [1,067; 3,824]), p = 0,0278

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Gesamtpopulation** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) HR = 0,562 (95 %-KI: [0,391; 0,801]), p = 0,0016

Es besteht weiterhin ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Ipilimumab für die Gesamtpopulation der Studie **CA184-029** für folgende PT:

- PT: Hypotonie : HR = 5,491 (95 %-KI: [1,553; 19,411]), p = 0,0031

Die Ergebnisse zeigen z.T. sehr breite Konfidenzintervalle auf, weshalb Aussagen zu den Ergebnissen mit starker Unsicherheit behaftet sind.

Tabelle 4-149 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	373	268 (71,8)	1,15 [0,82; 1,41]	377	136 (36,1)	N.A. [21,49, N.A.]	3,334 [2,701; 4,115]	< 0,0001
PT: Pruritus	373	159 (42,6)	19,22 [11,86; N.A.]	377	56 (14,9)	N.A. [N.A., N.A.]	3,892 [2,860; 5,296]	< 0,0001
PT: Ausschlag	373	143 (38,3)	22,74 [16,82; N.A.]	377	57 (15,1)	N.A. [N.A., N.A.]	3,501 [2,567; 4,774]	< 0,0001
PT: Dermatitis akneiform	373	20 (5,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	4 (1,1)	N.A. [N.A., N.A.]	5,749 [1,957; 16,892]	0,0003
PT: Ekzem	373	16 (4,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	6 (1,6)	N.A. [N.A., N.A.]	3,346 [1,300; 8,613]	0,0080
PT: exfoliativer Ausschlag	373	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	9 (2,4)	N.A. [N.A., N.A.]	1,860 [0,800; 4,321]	0,1431
PT: juckender Ausschlag	373	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A., N.A.]	N.M.E.	0,0001
PT: Urtikaria	373	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A., N.A.]	8,826 [1,978; 39,390]	0,0006
PT: trockene Haut	373	12 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	10 (2,7)	N.A. [N.A., N.A.]	1,455 [0,624; 3,391]	0,3824
PT: Alopezie	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	4 (1,1)	N.A. [N.A., N.A.]	3,357 [1,062; 10,617]	0,0289
PT: Erythem	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	10 (2,7)	N.A. [N.A., N.A.]	1,319 [0,556; 3,128]	0,5281
PT: Hyperhidrose	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	3 (0,8)	N.A. [N.A., N.A.]	4,407 [1,221; 15,914]	0,0135
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	373	252 (67,6)	1,94 [1,51; 2,56]	377	175 (46,4)	16,62 [11,66, N.A.]	1,828 [1,505; 2,219]	< 0,0001

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Diarrhoe	373	189 (50,7)	9,89 [4,93; 16,89]	377	109 (28,9)	N.A. [N.A., N.A.]	2,189 [1,726; 2,776]	< 0,0001
PT: Übelkeit	373	94 (25,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	64 (17,0)	N.A. [N.A., N.A.]	1,676 [1,218; 2,307]	0,0013
PT: Kolitis	373	57 (15,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	5 (1,3)	N.A. [N.A., N.A.]	13,452 [5,384; 33,610]	< 0,0001
PT: Bauchschmerzen	373	52 (13,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	33 (8,8)	N.A. [N.A., N.A.]	1,858 [1,198; 2,882]	0,0050
PT: Erbrechen	373	50 (13,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	19 (5,0)	N.A. [N.A., N.A.]	3,119 [1,834; 5,302]	< 0,0001
PT: Obstipation	373	26 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	23 (6,1)	N.A. [N.A., N.A.]	1,291 [0,734; 2,270]	0,3740
PT: Dyspepsie	373	12 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	8 (2,1)	N.A. [N.A., N.A.]	1,761 [0,716; 4,331]	0,2119
PT: Hämorrhoiden	373	12 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	4 (1,1)	N.A. [N.A., N.A.]	3,716 [1,192; 11,582]	0,0154
PT: Gastritis	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	3 (0,8)	N.A. [N.A., N.A.]	4,244 [1,177; 15,304]	0,0164
PT: Flatulenzen	373	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	6 (1,6)	N.A. [N.A., N.A.]	1,859 [0,673; 5,140]	0,2246
SOC: Untersuchungen	373	251 (67,3)	3,06 [2,73; 5,26]	377	164 (43,5)	19,52 [14,06, 28,58]	2,429 [1,986; 2,971]	< 0,0001
PT: Gewichtsabnahme	373	129 (34,6)	24,41 [16,59; N.A.]	377	32 (8,5)	N.A. [N.A., N.A.]	6,230 [4,212; 9,215]	< 0,0001
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	373	79 (21,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	25 (6,6)	N.A. [N.A., N.A.]	3,888 [2,474; 6,111]	< 0,0001
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	373	60 (16,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	20 (5,3)	N.A. [N.A., N.A.]	3,745 [2,251; 6,230]	< 0,0001
PT: Gewichtszunahme	373	57 (15,3)	N.A. [31.11; N.A.]	377	84 (22,3)	N.A. [N.A., N.A.]	0,940 [0,669; 1,320]	0,7194
PT: Lipase erhöht	373	33 (8,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	22 (5,8)	N.A. [N.A., N.A.]	1,771 [1,029; 3,049]	0,0365

Studie CA184-029	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten [95 %-KI][1]	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane in Monaten [95 %-KI][1]	HR [95 %-KI][2]	p-Wert[3]
PT: Lactatdehydrogenase im Blut erhöht	373	25 (6,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	11 (2,9)	N.A. [N.A., N.A.]	2,726 [1,335; 5,567]	0,0042
PT: Testosteron im Blut erniedrig	373	22 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	8 (2,1)	N.A. [N.A., N.A.]	3,331 [1,476; 7,518]	0,0021
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	373	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	8 (2,1)	N.A. [N.A., N.A.]	2,772 [1,188; 6,466]	0,0140
PT: Amylase erhöht	373	16 (4,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	11 (2,9)	N.A. [N.A., N.A.]	1,711 [0,790; 3,705]	0,1683
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt	373	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A., N.A.]	N.M.E.	0,0002
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht	373	12 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	6 (1,6)	N.A. [N.A., N.A.]	3,030 [1,129; 8,133]	0,0209
PT: Kortisol erniedrigt	373	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A., N.A.]	6,672 [1,452; 30,669]	0,0050
PT: Corticotropin erhöht	373	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	10 (2,7)	N.A. [N.A., N.A.]	0,241 [0,052; 1,104]	0,0469
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	373	228 (61,1)	2,73 [2,10; 4,83]	377	172 (45,6)	20,37 [12,52, N.A.]	1,655 [1,356; 2,020]	< 0,0001
PT: Fatigue	373	150 (40,2)	N.A. [22,57; N.A.]	377	109 (28,9)	N.A. [N.A., N.A.]	1,598 [1,247; 2,047]	0,0002

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Fieber	373	63 (16,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	15 (4,0)	N.A. [N.A., N.A.]	5,410 [3,070; 9,533]	< 0,0001
PT: Asthenie	373	26 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	28 (7,4)	N.A. [N.A., N.A.]	1,059 [0,619; 1,812]	0,8342
PT: Grippesymptome	373	24 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	22 (5,8)	N.A. [N.A., N.A.]	1,294 [0,722; 2,316]	0,3852
PT: periphere Ödeme	373	22 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	20 (5,3)	N.A. [N.A., N.A.]	1,327 [0,721; 2,443]	0,3617
PT: Schüttelfrost	373	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	9 (2,4)	N.A. [N.A., N.A.]	1,706 [0,736; 3,954]	0,2074
PT: Brustschmerzen	373	9 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	11 (2,9)	N.A. [N.A., N.A.]	1,102 [0,453; 2,680]	0,8300
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	373	167 (44,8)	16,07 [8,28; 27,37]	377	97 (25,7)	N.A. [N.A., N.A.]	2,280 [1,770; 2,936]	< 0,0001
PT: Kopfschmerzen	373	123 (33,0)	N.A. [30,32; N.A.]	377	59 (15,6)	N.A. [N.A., N.A.]	2,627 [1,921; 3,592]	< 0,0001
PT: Schwindel	373	26 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	14 (3,7)	N.A. [N.A., N.A.]	2,397 [1,244; 4,617]	0,0071
PT: Sensibilitätsstörungen	373	9 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	11 (2,9)	N.A. [N.A., N.A.]	0,951 [0,392; 2,306]	0,9110
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	373	160 (42,9)	13,08 [9,07; 23,85]	377	134 (35,5)	30,62 [21,16, N.A.]	1,616 [1,282; 2,037]	< 0,0001
PT: Sinusitis	373	19 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	5 (1,3)	N.A. [N.A., N.A.]	4,937 [1,833; 13,298]	0,0005
PT: Nasopharyngitis	373	16 (4,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	25 (6,6)	N.A. [N.A., N.A.]	0,841 [0,447; 1,585]	0,5924
PT: Konjunktivitis	373	15 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A., N.A.]	8,436 [1,921; 37,042]	0,0007
PT: Bronchitis	373	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	10 (2,7)	N.A. [N.A., N.A.]	2,084 [0,919; 4,725]	0,0726
PT: Infektion der oberen Atemwege	373	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	13 (3,4)	N.A. [N.A., N.A.]	1,475 [0,689; 3,158]	0,3139

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Pneumonie	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	3 (0,8)	N.A. [N.A., N.A.]	4,322 [1,199; 15,581]	0,0149
PT: Harnwegsinfektion	373	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	7 (1,9)	N.A. [N.A., N.A.]	1,916 [0,723; 5,079]	0,1836
SOC: Endokrine Erkrankungen	373	124 (33,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	14 (3,7)	N.A. [N.A., N.A.]	11,680 [6,707; 20,340]	< 0,0001
PT: Hypophysitis	373	58 (15,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A., N.A.]	32,836 [8,017; >99,999]	< 0,0001
PT: Hypothyreose	373	39 (10,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	4 (1,1)	N.A. [N.A., N.A.]	12,044 [4,289; 33,824]	< 0,0001
PT: Nebennierenrinden insuffizienz	373	20 (5,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A., N.A.]	12,972 [3,022; 55,686]	< 0,0001
PT: Hypopituitarismus	373	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A., N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: Hyperthyreose	373	12 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A., N.A.]	N.M.E.	0,0002
PT: lymphatische Hypophysitis	373	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A., N.A.]	11,454 [1,460; 89,874]	0,0035
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	373	108 (29,0)	N.A. [22,83; N.A.]	377	121 (32,1)	N.A. [27,17, N.A.]	1,094 [0,842; 1,421]	0,5016
PT: Arthralgie	373	24 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	32 (8,5)	N.A. [N.A., N.A.]	0,958 [0,562; 1,634]	0,8748
PT: Rückenschmerzen	373	22 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	30 (8,0)	N.A. [N.A., N.A.]	0,921 [0,529; 1,603]	0,7702
PT: Myalgie	373	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	15 (4,0)	N.A. [N.A., N.A.]	1,310 [0,651; 2,634]	0,4479
PT: Schmerzen der Extremitäten	373	16 (4,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	25 (6,6)	N.A. [N.A., N.A.]	0,799 [0,425; 1,503]	0,4856

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	373	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	21 (5,6)	N.A. [N.A., N.A.]	0,839 [0,417; 1,688]	0,6229
PT: Nackenschmerzen	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	11 (2,9)	N.A. [N.A., N.A.]	1,287 [0,554; 2,991]	0,5558
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	373	107 (28,7)	N.A. [30,62; N.A.]	377	67 (17,8)	N.A. [N.A., N.A.]	2,136 [1,570; 2,908]	< 0,0001
PT: Husten	373	53 (14,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	38 (10,1)	N.A. [N.A., N.A.]	1,759 [1,156; 2,676]	0,0076
PT: Dyspnoe	373	25 (6,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	15 (4,0)	N.A. [N.A., N.A.]	2,119 [1,111; 4,041]	0,0198
PT: Schmerzen im Oropharynx	373	15 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	3 (0,8)	N.A. [N.A., N.A.]	6,315 [1,815; 21,968]	0,0009
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	373	94 (25,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	50 (13,3)	N.A. [N.A., N.A.]	2,459 [1,740; 3,476]	< 0,0001
PT: Appetitminderung	373	52 (13,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	11 (2,9)	N.A. [N.A., N.A.]	5,621 [2,925; 10,802]	< 0,0001
PT: Hyponatriämie	373	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	5 (1,3)	N.A. [N.A., N.A.]	3,684 [1,315; 10,316]	0,0080
PT: Hypoglykämie	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	8 (2,1)	N.A. [N.A., N.A.]	1,661 [0,664; 4,154]	0,2735
PT: Hyperglykämie	373	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	20 (5,3)	N.A. [N.A., N.A.]	0,606 [0,282; 1,301]	0,1935
PT: Hypoalbuminämie	373	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A., N.A.]	12,179 [1,553; 95,527]	0,0024
PT: Hypokalzämie	373	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A., N.A.]	6,330 [1,378; 29,066]	0,0067

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	373	62 (16,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	30 (8,0)	N.A. [N.A., N.A.]	2,823 [1,817; 4,388]	< 0,0001
PT: Anämie	373	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	4 (1,1)	N.A. [N.A., N.A.]	6,379 [2,132; 19,088]	0,0002
PT: Lymphadenopathie	373	16 (4,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	10 (2,7)	N.A. [N.A., N.A.]	2,079 [0,936; 4,615]	0,0663
PT: Eosinophilie	373	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A., N.A.]	7,263 [1,633; 32,307]	0,0024
PT: Lymphopenie	373	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	7 (1,9)	N.A. [N.A., N.A.]	1,876 [0,708; 4,968]	0,1987
SOC: Augenerkrankungen	373	62 (16,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	62 (16,4)	N.A. [N.A., N.A.]	1,285 [0,901; 1,831]	0,1648
PT: getrübte Sicht	373	12 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	8 (2,1)	N.A. [N.A., N.A.]	1,762 [0,717; 4,332]	0,2110
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	373	61 (16,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	46 (12,2)	N.A. [N.A., N.A.]	1,607 [1,093; 2,363]	0,0149
PT: Schlaflosigkeit	373	33 (8,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	16 (4,2)	N.A. [N.A., N.A.]	2,404 [1,319; 4,383]	0,0032
PT: Angst	373	15 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	18 (4,8)	N.A. [N.A., N.A.]	0,996 [0,500; 1,985]	0,9911
PT: Depressionen	373	8 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	12 (3,2)	N.A. [N.A., N.A.]	0,794 [0,323; 1,952]	0,6147
SOC: Gefäßerkrankungen	373	56 (15,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	47 (12,5)	N.A. [N.A., N.A.]	1,495 [1,010; 2,212]	0,0431
PT: Hypertonie	373	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	16 (4,2)	N.A. [N.A., N.A.]	1,141 [0,553; 2,358]	0,7206
PT: Hypotonie	373	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A., N.A.]	8,113 [1,820; 36,171]	0,0011
PT: Lymphödem	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	10 (2,7)	N.A. [N.A., N.A.]	1,297 [0,548; 3,072]	0,5529

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	373	39 (10,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	10 (2,7)	N.A. [N.A., N.A.]	4,819 [2,398; 9,686]	< 0,0001
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	373	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A., N.A.]	14,868 [1,953; >99,999]	0,0005
SOC: Erkrankung des Immunsystems	373	25 (6,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	5 (1,3)	N.A. [N.A., N.A.]	6,554 [2,494; 17,225]	< 0,0001
PT: Überempfindlichkeit	373	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A., N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege	373	23 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	17 (4,5)	N.A. [N.A., N.A.]	1,861 [0,989; 3,503]	0,0505
SOC: Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	373	23 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	22 (5,8)	N.A. [N.A., N.A.]	1,380 [0,765; 2,488]	0,2826
SOC: Herzerkrankungen	373	20 (5,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	14 (3,7)	N.A. [N.A., N.A.]	1,969 [0,987; 3,925]	0,0501
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	373	18 (4,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	19 (5,0)	N.A. [N.A., N.A.]	1,216 [0,635; 2,330]	0,5551
SOC: Erkrankung des Ohrs und des Labyrinths	373	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	15 (4,0)	N.A. [N.A., N.A.]	1,286 [0,617; 2,679]	0,5016
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	373	33 (8,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	82 (21,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,535 [0,357; 0,804]	0,0022

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Melanonzytennnävus	373	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	12 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,655 [0,244; 1,757]	0,3967
PT: metastasierendes malignes Melanom	373	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,277 [0,060; 1,277]	0,0789

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; N.M.E. = *Not meaningful estimate* ; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

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

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Population im Krankheitsstadium IIIIB/IIIC** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab:

- SOC: Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes: HR = 3,334 (95 %-KI: [2,701; 4,551]), p < 0,0001
    - PT: Pruritus: HR = 3,892 (95 %-KI: [2,860; 5,296]), p < 0,0001
    - PT: Ausschlag: HR = 3,501 (95 %-KI: [2,567; 4,774]), p < 0,0001
    - PT: Dermatitis akneiform: HR = 5,749 (95 %-KI: [1.957; 16,892]), p = 0,0003
    - PT: Ekzem: HR = 3,346 (95 %-KI: [1,300; 8,613]), p = 0,0080
    - PT: Urtikaria: HR = 8,826 (95 %-KI: [1,978; 39,390]), p = 0,0006

- PT: Alopezie: HR = 3,357 (95 %-KI: [1,062; 10,617]), p = 0,0289
- PT: Hyperhidrose: HR = 4,407 (95 %-KI: [1,221; 15,914), p = 0,0135
- PT: juckender Ausschlag: HR = N.M.E. p < 0,0001

- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 1,828 (95 %-KI: [1,505; 2,219]), p < 0,000
  - PT: Diarrhoe: HR = 2,189 (95 %-KI: [1,726; 2,776]), p < 0,0001
  - PT: Übelkeit: HR = 1,676 (95 %-KI: [1,218; 2,307]), p = 0,0013
  - PT: Kolitis: HR = 13,452 (95 %-KI: [5,384; 33,610]), p < 0,0001
  - PT: Bauchschmerzen: HR = 1,858 (95 %-KI: [1,198; 2,882]), p = 0,0050
  - PT: Erbrechen: HR = 3,119 (95 %-KI: [1,834; 5,302]), p < 0,0001
  - PT: Gastritis: HR = 4,244 (95 %-KI: [1,177; 15,304]), p = 0,0164
  - PT: Hämorrhoiden: HR = 3,716 (95 %-KI: [1,192; 11,582]), p = 0,0154
- SOC: Untersuchungen: HR = 2,429 (95 %-KI: [1,986; 2,971]), p < 0,0001
  - PT: Gewichtsabnahme: HR = 6,230 (95 %-KI: [4,212; 9,215]), p < 0,0001
  - PT: Alanin-Aminotransferase erhöht: HR = 3,888 (95 %-KI: [2,474; 6,111]), p < 0,0001
  - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht: HR = 3,745 (95 %-KI: [2,251; 6,230]), p < 0,0001
  - PT: Lipase erhöht: HR = 1,771 (95 %-KI: [1,029; 3,049]), p = 0,0365
  - PT: Lactatdehydrogenase im Blut erhöht: HR = 2,726 (95 %-KI: [1,335; 5,567]), p = 0,0042
  - PT: Testosteron im Blut erniedrigt: HR = 3,331 (95 %-KI: [1,476; 7,581]), p = 0,0021
  - PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht: HR = 2,772 (95 %-KI: [1,188; 6,466]), p = 0,0140
  - PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht: HR = 3,030 (95 %-KI: [1,129; 8,133]), p = 0,0209
  - PT: Kortisol erniedrigt: HR = 6,672 (95 %-KI: [1,452; 30,669]), p = 0,0050

  - PT: Corticotropin erhöht: HR = 0,241 (95 %-KI: [0,052; 1,104]), p = 0,0046
  - PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt: HR = N.M.E. p < 0,0001

- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: HR = 1,598 (95 %-KI: [1,247; 2,047]), p = 0,0002
  - PT: Fatigue: HR = 1,598 (95 %-KI: [1,247; 2,047]), p = 0,0002
  - PT: Fieber: HR = 5,410 (95 %-KI: [3,070; 9,533]), p < 0,0001
- SOC: Erkrankung des Nervensystems: HR = 2,280 (95 %-KI: [1,770; 2,936]), p < 0,0001
  - PT: Kopfschmerzen: HR = 2,627 (95 %-KI: [1,921; 3,592]), p < 0,0001
  - PT: Schwindel: HR = 2,397 (95 %-KI: [1,244; 4,617]), p = 0,0071
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 1,616 (95 %-KI: [1,282; 2,037]), p < 0,0001
  - PT: Sinusitis: HR = 4,937 (95 %-KI: [1,833; 13,298]), p = 0,0005
  - PT: Konjunktivitis: HR = 8,436 (95 %-KI: [1,921; 37,042]), p = 0,0007
  - PT: Pneumonie: HR = 4,322 (95 %-KI: [1,199; 15,581]), p = 0,0149
  - PT: Zystitis: HR = 4,643 (95 %-KI: [1,615; 13,350]), p = 0,0020
- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 11,680 (95 %-KI: [6,707; 20,340]), p < 0,0001
  - PT: Hypophysitis: HR = 32,836 (95 %-KI: [8,017; > 99,999]), p < 0,0001
  - PT: Hypothyreose: HR = 12,044 (95 %-KI: [4,289; 32,824]), p < 0,0001
  - PT: Nebenniereninsuffizienz: HR = 12,972 (95 %-KI: [3,022; 55,686]), p < 0,0001
  - PT: lymphatische Hypophysitis: HR = 11,454 (95 %-KI: [1,460; 89,874]), p = 0,0035
  - PT: Hypopituitarismus: HR = N.M.E. p < 0,0001
  - PT: Hyperthyreose: HR = N.M.E. p = 0,0002
- SOC: Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums: HR = 2,136 (95 %-KI: [1,570; 2,908]), p < 0,0001

  - PT: Husten: HR = 1,759 (95 %-KI: [1,156; 2,676]), p = 0,0076
  - PT: Dyspnoe: HR = 2,119 (95 %-KI: [1,111; 4,041]), p = 0,0198
  - PT: Schmerzen im Oropharynx: HR = 6,315 (95 %-KI: [1,815; 21,968]), p = 0,0009
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: HR = 2,459 (95 %-KI: [1,740; 3,476]), p < 0,0001
  - PT: Appetitminderung: HR = 5,621 (95 %-KI: [2,925; 10,802]), p < 0,0001
  - PT: Hyponatriämie: HR = 3,684 (95 %-KI: [1,315; 10,316]), p = 0,0080
  - PT: Hypoalbuminämie: HR = 12,179 (95 %-KI: [1,553; 95,527]), p = 0,0024
  - PT: Hypokalzämie: HR = 6,330 (95 %-KI: [1,387; 29,066]), p = 0,0067
- SOC: Psychiatrische Erkrankungen: HR = 1,607 (95 %-KI: [1,093; 2,363]), p = 0,0149
  - PT: Schlaflosigkeit: HR = 2,404 (95 %-KI: [1,319; 4,383]), p = 0,0032
- SOC: Gefäßerkrankungen: HR = 1,495 (95 %-KI: [1,010; 2,212]), p = 0,0431
  - PT: Hypotonie: HR = 8,113 (95 %-KI: [1,820; 36,171]), p = 0,0011
- SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems: HR = 2,823 (95 %-KI: [1,817; 4,388]), p < 0,0001
  - PT: Anämie: HR = 6,379 (95 %-KI: [2,132; 19,088]), p = 0,0002
  - PT: Eosinophilie: HR = 7,263 (95 %-KI: [1,633; 32,307]), p = 0,0024
- SOC: Leber- und Gallenerkrankung: HR = 4,819 (95 %-KI: [2,398; 9,686]), p < 0,0001
  - PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis: HR = 14,868 (95 %-KI: [1,953; >99,999]), p = 0,0005
- SOC: Erkrankung des Immunsystems: HR = 6,554 (95 %-KI: [2,494; 17,225]), p < 0,0001
  - PT: Überempfindlichkeit: HR = N.M.E. p < 0,0001

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen): HR = 0,535 (95 %-KI: [0,357; 0,804]), p = 0,0022

Die Ergebnisse zeigen z.T. sehr breite Konfidenzintervalle auf, weshalb Aussagen zu den Ergebnissen mit starker Unsicherheit behaftet sind.

Schwerwiegende UE

Tabelle 4-150 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens 10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm)

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	471	101 (21,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	9,326 [5,316; 16,361]	< 0,0001
PT: Kolitis	471	55 (11,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	70,872 [9,780; >99,999]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	471	36 (7,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	6,212 [2,749; 14,035]	< 0,0001
SOC: Endokrine Erkrankungen	471	66 (14,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	37,212 [9,111; >99,999]	< 0,0001
PT: Hypophysitis	471	37 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: Hypopituitarismus	471	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0009
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	471	43 (9,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	23 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,419 [1,449; 4,040]	0,0005
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	471	31 (6,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,450 [1,756; 6,777]	0,0001
PT: Fieber	471	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	20,918 [2,782; >99,999]	< 0,0001

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Untersuchungen	471	29 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	8,564 [2,995; 24,486]	< 0,0001
PT: Alanin-Amino-transferase erhöht	471	18 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: Aspartat-Amino-transferase erhöht	471	15 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
SOC: Leber -und Gallenerkrankungen	471	25 (5,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	9,203 [2,772; 30,547]	< 0,0001
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	471	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	12,877 [1,670; 99,287]	0,0015
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	471	21 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	4,009 [1,688; 9,519]	0,0007
SOC: Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und des Mediastinums	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	6,124 [1,722; 21,778]	0,0002
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	471	20 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	71 (15,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,403 [0,244; 0,665]	0,0015
PT: metastasierendes malignes Melanom	471	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,382 [0,105; 1,391]	0,1304
PT: Basalzellkarzinom	471	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	12 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,296 [0,065; 1,340]	0,0940

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
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; N.M.E. = *Not meaningful estimate;* PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse (1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (2) Cox-Modell stratifiziert nach AJCC Stadium lt. IVRS. (3) Log-rank Test stratifiziert nach AJCC Stadium lt. IVRS.								

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Gesamtpopulation** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC und PT Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 9,326 (95 %-KI: [5,316; 16,361]), p < 0,0001
    - PT: Kolitis: HR = 70,872 (95 %-KI: [9,780;> 99,999]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 6,212 (95 %-KI: [2,749; 14,035]), p < 0,0001
- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 37,212 (95 %-KI: [9,111; >99,999]), p < 0,0001
    - PT: Hypophysitis HR = N.M.E. p < 0,0001
    - PT: Hypopituitarismus: HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 2,419 (95 %-KI: [1,449; 4,040]), p = 0,0005
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschweren am Verabreichungsort: HR = 3,450 (95 %-KI: [1,756; 6,777]), p = 0,0001
    - PT: Fieber: HR = 20,918 (95 %-KI: [2,728; >99,999]), p < 0,0001
- SOC: Untersuchungen: HR = 8,564 (95 %-KI: [2,995; 24,486]), p = 0,0001
    - PT: Alanin-Amino-transferase erhöht: HR = N.M.E. p < 0,0001
    - PT: Aspartat-Amino-transferase erhöht: HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen: HR= 9,203 (95 %-KI: [2,772; 30,547]), p = 0,0001
    - PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis: HR = 12,877 (95 %-KI: [1,670; 99,287]), p = 0,0001
- SOC: Erkrankung des Nervensystems: HR = 4,009 (95 %-KI: [1,688; 9,519]), p = 0,0007
- SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: HR = 6,124 (95 %-KI: [1,722; 21,778]), p = 0,0015

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Gesamtpopulation** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC und PT Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen): HR = 0,403 (95 %-KI: [0,244; 0,665]), p = 0,0015

Die Ergebnisse zeigen z.T. sehr breite Konfidenzintervalle auf, weshalb Aussagen zu den Ergebnissen mit starker Unsicherheit behaftet sind.

Tabelle 4-151 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens 10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm)

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	373	76 (20,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	9,576 [4,944; 18,548]	< 0,0001
PT: Kolitis	373	40 (10,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	45,828 [6,297; >99,999]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	373	27 (7,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	5 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	6,294 [2,417; 16,392]	< 0,0001
SOC: Endokrine Erkrankungen	373	54 (14,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	30,965 [7,545; >99,999]	< 0,0001
PT: Hypophysitis	373	30 (8,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	373	35 (9,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	18 (4,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,397 [1,353; 4,248]	0,0020
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	373	22 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,494 [1,204; 5,170]	0,0111
PT: Fieber	373	17 (4,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	19,578 [2,600; >99,999]	< 0,0001
SOC: Untersuchungen	373	22 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	6,226 [2,139; 18,121]	0,0001
PT: Alanin-Amino-transferase erhöht	373	15 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Aspartat-Amino-transferase erhöht	373	12 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0004
SOC: Leber -und Gallenerkrankungen	373	20 (5,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	7,745 [2,292; 26,167]	0,0001
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	373	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	10,694 [1,366; 83,706]	0,0048
SOC: Erkrankungen des Nervensystems	373	14 (3,8)		377	5 (1,3)		3,753 [1,342; 10,497]	0,0070
SOC: Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und des Mediastinums	373	13 (3,5)		377	3 (0,8)		5,920 [1,674; 20,936]	0,0018
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	373	17 (4,6)		377	60 (15,9)		0,381 [0,222; 0,655]	0,0003
PT: metastasierendes malignes Melanom	373	14 (3,8)		377	10 (2,7)		0,277 [0,060; 1,277]	0,00789

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; N.M.E. = *Not meaningful estimated*; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

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

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 9,576 (95 %-KI: [4,944; 18,548]), p < 0,0001
    - PT: Kolitis: HR = 45,828 (95 %-KI: [6,297; > 99,999]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 6,294 (95 %-KI: [2,417; 16,392]), p < 0,0001
- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 30,965 (95 %-KI: [7,545; >99,999]), p < 0,0001
    - PT: Hypophysitis HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 2,397 (95 %-KI: [1,353; 4,248]), p = 0,0020
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschweren am Verabreichungsort: HR = 2,494 (95 %-KI: [1,204; 5,170]), p = 0,0111
    - PT: Fieber: HR = 19,578 (95 %-KI: [2,600;> 99,999]), p < 0,0001
- SOC: Untersuchungen: HR = 6,226 (95 %-KI: [2,139; 18,121]), p = 0,0001
    - PT: Alanin-Amino-transferase erhöht: HR = N.M.E. p < 0,0001
    - PT: Aspartat-Amino-transferase erhöht: HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen: HR = 7,745 (95 %-KI: [2,292; 26,167]), p = 0,0001
- PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis= HR = 10,694 (95 %-KI: [1,366; 83,706]), p = 0,0048
- SOC: Erkrankungen des Nervensystems: HR = 3,753 (95 %-KI: [1,342; 10,497]), p = 0,0070
- SOC Erkrankungen der Atemwege; des Brustraums und des Mediastinums: HR = 5,920 (95 %-KI: [1,674; 20,936]), p = 0,0018

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen): HR = 0,381 (95 %-KI: [0,222; 0,665]), p = 0,0003

Die Ergebnisse zeigen z.T. sehr breite Konfidenzintervalle auf, weshalb Aussagen zu den Ergebnissen mit starker Unsicherheit behaftet sind.

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

Tabelle 4-152 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens 10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm)

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	471	89 (18,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	6,397 [3,880; 10,548]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	471	48 (10,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	5,695 [2,938; 11,039]	< 0,0001
PT: Kolitis	471	37 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	45,521 [6,224; >99,999]	< 0,0001
SOC: Untersuchungen	471	80 (17,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	32 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,236 [2,137; 4,899]	< 0,0001
PT: Lipase erhöht	471	33 (7,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,210 [1,246; 3,920]	0,0055
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	471	25 (5,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	471	20 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
SOC: Endokrine Erkrankungen	471	38 (8,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: Hypophysitis	471	21 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	471	35 (7,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,328 [1,321; 4,100]	0,0027
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	471	31 (6,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	13 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,120 [1,615; 6,027]	0,0004

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Hyponatriämie	471	10 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	6,758 [1,431; 31,925]	0,0062
SOC: Leber -und Gallenerkrankungen	471	29 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	7,980 [2,800; 22,740]	< 0,0001
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	471	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	14,988 [1,967; >99,999]	0,0005
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	471	23 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	19 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,532 [0,827; 2,836]	0,1721
PT: Fatigue	471	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,913 [0,733; 4,989]	0,1778
SOC: Erkrankung des Nervensystems	471	23 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	9 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,369 [1,545; 7,349]	0,0012
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	471	23 (4,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	16,300 [3,802; 69,885]	< 0,0001
PT: Pruritus	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
SOC: Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	471	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,516 [1,198; 10,320]	0,0153
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	471	8 (1,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	14 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,908 [0,373; 2,207]	0,8313

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI](1)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI](1)**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	471	13 (2,8)		474	39 (8,2)		0,499 [0,246; 0,943]	0,0293

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; N.M.E. = *Not meaningful estimate;* PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

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

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Gesamtpopulation** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 6,397 (95 %-KI: [3,880; 10,548]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 5,695 (95 %-KI: [1,938; 11,039]), p < 0,0001
    - PT: Kolitis: HR = 45,521 (95 %-KI: [6,224;> 99,999]), p < 0,0001
- SOC: Untersuchungen: HR = 3,236 (95 %-KI: [2,137; 4,899]), p < 0,0001
    - PT: Lipase erhöht: HR = 2,210 (95 %-KI: [1,246; 3,920]), p = 0,0055
    - PT: Alanin-Aminotransferase erhöht: HR = N.M.E. p < 0,0001
    - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht: HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = N.M.E. p < 0,0001
    - PT: Hypophysitis: HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 2,328 (95 %-KI: [1,321; 4,100]), p = 0,0027
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: HR = 3,120 (95 %-KI: [1,615; 60,028]), p = 0,0004
    - PT: Hyponatriämie: HR = 6,758 (95 %-KI: [1,431; 31,925]), p = 0,0062
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen: HR = 7,980 (95 %-KI: [2,800; 22,740]), p < 0,0001
    - PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis: HR = 14,988 (95 %-KI: [1,967; > 99,999]), p = 0,0005
- SOC: Erkrankung des Nervensystems: HR = 3,369 (95 %-KI: [1,545; 7,349]), p = 0,0012
- SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes: HR = 16,300 (95 %-KI: [3,802; 69,885]), p < 0,0001
    - PT: Pruritus HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: HR = 16,300 (95 %-KI: [3,802; 69,885]), p < 0,0001

- SOC: Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums HR = 3,516 (95 %-KI: [1,198; 10,320]), p = 0,0153

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Gesamtpopulation** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen HR = 0,499 (95 %-KI: [0,264; 0,943]), p = 0,0293

Die Ergebnisse zeigen z.T. sehr breite Konfidenzintervalle auf, weshalb Aussagen zu den Ergebnissen mit starker Unsicherheit behaftet sind

Tabelle 4-153 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT (SUE ab Inzidenzen von mindestens 5 % bzw. mindestens 1 % und mindestens10 Ereignissen in mindestens 1 Behandlungsarm)

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	373	71 (19,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	8 (2,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	7,526 [4,073; 13,904]	< 0,0001
PT: Diarrhoe	373	40 (10.,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	6,089 [2,842; 13,046]	< 0,0001
PT: Kolitis	373	27 (7,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	24 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	30,523 [4,142; >99,999]	< 0,0001
SOC: Untersuchungen	373	59 (15,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	13 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,024 [1,877; 4,874]	< 0,0001
PT: Lipase erhöht	373	23 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	2,057 [1,038; 4,077]	0,0349
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	373	19 (5,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	373	15 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
SOC: Endokrine Erkrankungen	373	29 (7,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
PT: Hypophysitis	373	16 (4,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	17 (4,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	< 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	373	29 (7,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,074 [1,135; 3,790]	0,0154
SOC: Leber -und Gallenerkrankungen	373	24 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	9,247 [2,776; 30,802]	< 0,0001

Studie CA184-029	**Ipilimumab**			**Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**			**Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)**	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**Mediane in Monaten** **[95 %-KI][(1)]**	**HR [95 %-KI][2]**	**p-Wert[3]**
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	13 (3,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	11,729 [1,512; 91,006]	0,0028
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	373	24 (6,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	15 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,270 [1,150; 4,480]	0,0153
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	373	18 (4,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,430 [0,717; 2,850]	0,3075
SOC: Erkrankung des Nervensystems	373	16 (4,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,980 [1,218; 7,294]	0,0122
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	373	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	14,787 [1,927; > 99,99]	0,0006
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	373	11 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	32 (8,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,477 [0,240; 0,951]	0,0318

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; N.M.E. = *Not meaningful estimated*; PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

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

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC und PT Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gastrointestinale Erkrankungen: HR = 7,526 (95 %-KI: [4,073; 13,904]), p < 0,0001
    - PT: Diarrhoe: HR = 6,089 (95 %-KI: [2,842; 13,046]), p < 0,0001
    - PT: Kolitis: HR = 30,523 (95 %-KI: [4,142; >99,99]), p < 0,0001
- SOC: Untersuchungen: HR = 3,024 (95 %-KI: [1,877; 4,874]), p < 0,0001
    - PT: Lipase erhöht: HR = 2,057 (95 %-KI: [1,083; 4,077]), p = 0,0349
    - PT: Alanin-Aminotransferase erhöht: HR = N.M.E. p < 0,0001
    - PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht: HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = N.M.E. p < 0,0001
    - PT: Hypophysitis: HR = N.M.E. p < 0,0001
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 2,074 (95 %-KI: [1,153; 3,790]), p = 0,0154
- SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen: HR = 2,270 (95 %-KI: [1,150; 4,480]), p = 0,0153
- SOC: Leber- und Gallenerkrankungen: HR = 9,247 (95 %-KI: [2,776; 30,802]), p < 0,0001
    - PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis: HR = 11,729 (95 %-KI: [1,512; 91,006]), p = 0,0028
- SOC: Erkrankung des Nervensystems: HR = 2,980 (95 %-KI: [1,218; 7,294]), p = 0,0122
- SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes HR = 14,787 (95 %-KI: [1,927; > 99,99]), p = 0,0006

In der Studie **CA184-029** bestehen für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC und PT Ebene folgende statistisch signifikante Unterschiede zugunsten von Ipilimumab:

- SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) HR = 0,477 (95 %-KI: [0,240; 0,951]), p = 0,0318

Die Ergebnisse z.T. sehr breite Konfidenzintervalle auf, weshalb Aussagen zu den Ergebnissen mit starker Unsicherheit behaftet sind.

Therapieabbruch aufgrund von UE

Tabelle 4-154 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation – Inzidenzen von Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT

Studie CA184-029	**Ipilimumab**		**Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)**	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	471	100 (21,2)	474	6 (1,3)
PT: Kolitis	471	53 (11,3)	474	1 (0,2)
PT: Diarrhoe	471	42 (8,9)	474	4 (0,8)
PT: Übelkeit	471	4 (0,8)	474	0
PT: Autoimmun-vermittelte Kolitis	471	2 (0,4)	474	0
PT: Magengeschwüre	471	2 (0,4)	474	1 (0,2)
PT: Erbrechen	471	2 (0,4)	474	0
PT: Dyspepsie	471	1 (0,2)	474	0
PT: hämorrhagische Enterokolitis	471	1 (0,2)	474	0
PT: Gastritis	471	1 (0,2)	474	0
PT: gastrointestinale Blutungen	471	1 (0,2)	474	0
PT: Dickdarmperforation	471	1 (0,2)	474	0
PT: Pankreatitis	471	1 (0,2)	474	0
PT: akute Pankreatitis	471	1 (0,2)	474	0
PT: Volvulus	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Endokrine Erkrankungen	471	55 (11,7)	474	1 (0,2)
PT: Hypophysitis	471	32 (6,8)	474	0
PT: Hypopituitarismus	471	9 (1,9)	474	0
PT: lymphatische Hypophysitis	471	7 (1,5)	474	0
PT: Nebennierenrindeninsuffizienz	471	5 (1,1)	474	0
PT: Hypothyreoidismus	471	5 (1,1)	474	0
PT: Endokrine Erkrankungen	471	3 (0,6)	474	1 (0,2)
PT: Myxödem	471	1 (0,2)	474	0

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Thyreoiditis	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	471	28 (5,9)	474	1 (0,2)
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	471	13 (2,8)	474	1 (0,2)
PT: Hepatitis	471	7 (1,5)	474	0
PT: Hepatotoxizität	471	4 (0,8)	474	0
PT: Hepatozellulärer Schaden	471	3 (0,6)	474	0
PT: Hyperbilirubinnämie	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Untersuchungen	471	26 (5,5)	474	1 (0,2)
PT: Alanin-Aminotransferasen erhöht	471	12 (2,5)	474	1 (0,2)
PT: Aspartat-Aminotransferasen erhöht	471	12 (2,5)	474	1 (0,2)
PT: Lipase erhöht	471	3 (0,6)	474	0
PT: Gewichtsabnahme	471	3 (0,6)	474	0
PT: Kortisol erniedrigt	471	2 (0,4)	474	0
PT: Transaminasen erhöht	471	2 (0,4)	474	0
PT: Amylase erhöht	471	1 (0,2)	474	0
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	471	1 (0,2)	474	0
PT: Kreatininphosphatasekinase im Blut erhöht	471	1 (0,2)	474	0
PT: Kreatinin im Blut erhöht	471	1 (0,2)	474	0
PT: Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	471	1 (0,2)	474	0
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrig	471	1 (0,2)	474	0
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	471	1 (0,2)	474	1 (0,2)
PT: Leberfunktions-Test erhöht	471	1 (0,2)	474	0
PT: Thrombozyten erniedrigt	471	1 (0,2)	474	0
PT: abnormaler Test der Schilddrüsenfunktion	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	471	17 (3,6)	474	6 (1,3)
PT: Fatigue	471	8 (1,7)	474	1 (0,2)
PT: Fieber	471	5 (1,1)	474	0

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Asthenie	471	2 (0,4)	474	0
PT: plötzlicher Tod	471	1 (0,2)	474	0
PT: Rückfall der Erkrankung	471	0	474	3 (0,6)
SOC: Erkrankung des Nervensystems	471	15 (3,2)	474	1 (0,2)
PT: Kopfschmerzen	471	3 (0,6)	474	0
PT: periphere Neuropathie	471	2 (0,4)	474	0
PT: Polyneuropathie	471	2 (0,4)	474	0
PT: Autoimmun-vermittelte Neuropathie	471	1 (0,2)	474	0
PT: axonale Neuropathie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Erkrankung der Hirnnerven	471	1 (0,2)	474	0
PT: Vibrationssinn erniedrigt	471	1 (0,2)	474	0
PT: Dysästhesie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Guillain-Barre-Syndrom	471	1 (0,2)	474	0
PT: Meningoradikulitis	471	1 (0,2)	474	0
PT: motorische Dysfunktion	471	1 (0,2)	474	0
PT: intrakranielle Blutung	471	1 (0,2)	474	0
PT: periphere motorische Neuropathie	471	1 (0,2)	474	0
PT: periphere sensorische Neuropathie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Prä-Synkope	471	1 (0,2)	474	0
PT: Synkope	471	1 (0,2)	474	0
PT: trigeminal-Neuralgie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Kompression des Rückenmarks	471	0	474	1 (0,2)
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	471	15 (3,2)	474	1 (0,2)
PT: Ausschlag	471	6 (1,3)	474	0
PT: Pruritus	471	4 (0,8)	474	0
PT: Angioödem	471	1 (0,2)	474	0
PT: Arzneimittelexanthem	471	1 (0,2)	474	0
PT: Erythema nodosum	471	1 (0,2)	474	0
PT: exfoliativer Ausschlag	471	1 (0,2)	474	0

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: erythematöser Ausschlag	471	1 (0,2)	474	0
PT: juckender Ausschlag	471	1 (0,2)	474	0
PT: Urtikaria	471	1 (0,2)	474	0
PT: Vitiligo	471	0	474	1 (0,2)
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	471	9 (1,9)	474	0
PT: aseptische Meningitis	471	2 (0,4)	474	0
PT: Zystitis	471	1 (0,2)	474	0
PT: Diarrhoe infektiöse	471	1 (0,2)	474	0
PT: Erysipel	471	1 (0,2)	474	0
PT: Meningitis	471	1 (0,2)	474	0
PT: Pneumonie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Sepsis	471	1 (0,2)	474	0
PT: septische Lungenembolie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Hautinfektionen	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	471	7 (1,5)	474	0
PT: Überempfindlichkeit	471	2 (0,4)	474	0
PT: Sarkoidose	471	2 (0,4)	474	0
PT: anaphylaktische Reaktion	471	1 (0,2)	474	0
PT: Autoimmunerkrankung	471	1 (0,2)	474	0
PT: Infusions-bedingte Überempfindlichkeitsreaktion	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	471	6 (1,3)	474	0
PT: Hyponatriämie	471	2 (0,4)	474	0
PT: Appetitminderung	471	1 (0,2)	474	0
PT: Dehydration	471	1 (0,2)	474	0
PT: Hyperglykämie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Hypoalbuminämie	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	471	6 (1,3)	474	0
PT: Arthralgie	471	1 (0,2)	474	0

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Arthritis	471	1 (0,2)	474	0
PT: Bewegungsfähigkeit der Gelenke eingeschränkt	471	1 (0,2)	474	0
PT: muskuläre Schwäche	471	1 (0,2)	474	0
PT: Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	471	1 (0,2)	474	0
PT: Myalgie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Geschwulst im Halsbereich	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	471	6 (1,3)	474	0
PT: Husten	471	1 (0,2)	474	0
PT: Dyspnoe	471	1 (0,2)	474	0
PT: Hypoxie	471	1 (0,2)	474	0
PT: interstitielle Lungenerkrankung	471	1 (0,2)	474	0
PT: Lungeninfiltration	471	1 (0,2)	474	0
PT: pharyngales Ödem	471	1 (0,2)	474	0
PT: Pneumonitis	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	471	5 (1,1)	474	3 (0,6)
PT: Lymphadenopathie	471	2 (0,4)	474	3 (0,6)
PT: Eosinophilie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Lymphopenie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Thrombozytopenie	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Augenerkrankungen	471	3 (0,6)	474	0
PT: trockene Augen	471	1 (0,2)	474	0
PT: endokrine Ophthalmopathie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Uveitis	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Herzerkrankungen	471	2 (0,4)	474	0
PT: Herzversagen	471	1 (0,2)	474	0
PT: Herz-Lungenversagen	471	1 (0,2)	474	0

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	471	2 (0,4)	474	0
PT: Taubheit einseitig	471	1 (0,2)	474	0
PT: Hypoakusis	471	1 (0,2)	474	0
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	471	2 (0,4)	474	1 (0,2)
PT: depressive Verstimmung	471	1 (0,2)	474	0
PT: Depression major	471	1 (0,2)	474	0
PT: Depression	471	0	474	1 (0,2)
SOC: Gefäßerkrankungen	471	1 (0,2)	474	1 (0,2)
PT: Hypotonie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Neovaskularisation	471	0	474	1 (0,2)
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	471	10 (2,1)	474	33 (7,0)
PT: Progression bösartige Neoplasie	471	3 (0,6)	474	1 (0,2)
PT: metastasierendes malignes Melanom	471	2 (0,4)	474	7 (1,5)
PT: Melanom Rezidiv	471	1 (0,2)	474	4 (0,8)
PT: Nebennierenmetastasen	471	1 (0,2)	474	0
PT: Lymphknotenmetastasen	471	1 (0,2)	474	1 (0,2)
PT: Metastasen	471	1 (0,2)	474	1 (0,2)
PT: zweite primäre Neoplasie	471	1 (0,2)	474	0
PT: Adenokarzinom	471	0	474	1 (0,2)
PT: Melanom des zentralen Nervensystems	471	0	474	1 (0,2)
PT: Glioblastom	471	0	474	1 (0,2)
PT: maligenes Melanom	471	0	474	3 (0,6)
PT: maligenes Melanom in situ	471	0	474	1 (0,2)
Pt: maligner Pleuraerguss	471	0	474	1 (0,2)
PT: Knochenmetastasen	471	0	474	1 (0,2)
PT: Metastasen des zentralen Nervensystems	471	0	474	2 (0,4)
PT: Herzmetastasen	471	0	474	1 (0,2)
PT: Hautmetastasen	471	0	474	1 (0,2)

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Myelofibrose	471	0	474	1 (0,2)
PT: Progression Neoplasie	471	0	474	2 (0,4)
PT: Prostatakarzinom	471	0	474	1 (0,2)
PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse				

Für die **Gesamtpopulation** der Studie **CA184-029** traten unter Ipilimumab vermehrt Therapieabbrüche auf als unter der Gabe von Placebo. Die Gründe für den Therapieabbruch waren hauptsächlich auf Ebene der Systemorganklasse „Gastrointestinale Erkrankungen“ zu finden (Ipilimumab: 21,2 % vs. Placebo: 1,3 %). Die weiteren Gründe für einen Therapieabbruch auf SOC- und PT-Ebene waren vielfältig (s.Tabelle 4-154).

Tabelle 4-155 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC – Inzidenzen von Therapieabbrüchen aufgrund von UE auf Ebene der SOC und PT

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	373	78 (20,9)	377	2 (0.5)
PT: Kolitis	373	39 (10,5)	377	0
PT: Diarrhoe	373	35 (9,4)	377	2 (0.5)
PT: Übelkeit	373	4 (1,1)	377	0
PT: Autoimmun-vermittelte Kolitis	373	2 (0,5)	377	0
PT: Magengeschwüre	373	2 (0,5)	377	0
PT: Erbrechen	373	2 (0,5)	377	0
PT: Dyspepsie	373	1 (0,3)	377	0
PT: hämorrhagische Enterokolitis	373	1 (0,3)	377	0
PT: gastrointestinale Blutungen	373	1 (0,3)	377	0
PT: Dickdarmperforation	373	1 (0,3)	377	0

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Pankreatitis	373	1 (0,3)	377	0
PT: akute Pankreatitis	373	1 (0,3)	377	0
PT: Volvulus	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Endokrine Erkrankungen	373	38 (10,2)	377	1 (0.3)
PT: Hypophysitis	373	23 (6,2)	377	0
PT: Hypopituitarismus	373	6 (1,6)	377	0
PT: lymphatische Hypophysitis	373	6 (1,6)	377	0
PT: Nebennierenrindeninsuffizienz	373	4 (1,1)	377	0
PT: Hypothyreoidismus	373	3 (0,8)	377	0
PT: Endokrine Erkrankungen	373	2 (0,5)	377	1 (0.3)
SOC: Leber- und Gallenerkrankungen	373	23 (6,2)	377	1 (0.3)
PT: Autoimmun-vermittelte Hepatitis	373	11 (2,9)	377	1 (0.3)
PT: Hepatitis	373	6 (1,6)	377	0
PT: Hepatotoxizität	373	4 (1,1)	377	0
PT: Hepatozellulärer Schaden	373	2 (0,5)	377	0
SOC: Untersuchungen	373	22 (5,9)	377	1 (0.3)
PT: Alanin-Aminotransferasen erhöht	373	11 (2,9)	377	1 (0.3)
PT: Aspartat-Aminotransferasen erhöht	373	11 (2,9)	377	1 (0.3)
PT: Kortisol erniedrigt	373	2 (0,5)	377	0
PT: Lipase erhöht	373	2 (0,5)	377	0
PT: Gewichtsabnahme	373	2 (0,5)	377	0
PT: Amylase erhöht	373	1 (0,3)	377	0
PT: Transaminasen erhöht	373	1 (0,3)	377	0
PT: Kreatinin im Blut erhöht	373	1 (0,3)	377	0
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt	373	1 (0,3)	377	0
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	373	1 (0,3)	377	1 (0.3)
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	373	1 (0,3)	377	0
PT: Thrombozytenzahl erniedrig	373	1 (0,3)	377	0

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: abnormaler Test der Schilddrüsenfunktion	373	1 (0,3)	377	0
PT: Transaminasen erhöht	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	373	14 (3,8)	377	6 (1.6)
PT: Fatigue	373	8 (2,1)	377	1 (0.3)
PT: Fieber	373	4 (1,1)	377	0
PT: Asthenie	373	1 (0,3)	377	0
PT: plötzlicher Tod	373	1 (0,3)	377	0
PT: Progression der Erkrankung	373	0	377	2 (0,5)
PT: Rückfall der Erkrankung	373	0	377	3 (0,8)
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	373	11 (2,9)	377	1 (0.3)
PT: Ausschlag	373	5 (1,3)	377	0
PT: Pruritus	373	3 (0,8)	377	0
PT: Arzneimittelexanthem	373	1 (0,3)	377	0
PT: Erythema nodosum	373	1 (0,3)	377	0
PT: exfoliativer Ausschlag	373	1 (0,3)	377	0
PT: erythematöser Ausschlag	373	1 (0,3)	377	0
PT: Urtikaria	373	1 (0,3)	377	0
PT: Vitiligo	373	0	377	1 (0.3)
SOC: Erkrankung des Nervensystems	373	9 (2,4)	377	0
PT: Kopfschmerzen	373	2 (0,5)	377	0
PT: Polyneuropathie	373	2 (0,5)	377	0
PT: Autoimmun-vermittelte Neuropathie	373	1 (0,3)	377	0
PT: Erkrankung der Hirnnerven	373	1 (0,3)	377	0
PT: Vibrationssinn erniedrigt	373	1 (0,3)	377	0
PT: Dysästhesie	373	1 (0,3)	377	0
PT: Guillain-Barre-Syndrom	373	1 (0,3)	377	0
PT: Meningoradikulitis	373	1 (0,3)	377	0
PT: motorische Dysfunktion	373	1 (0,3)	377	0

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Neuralgie	373	1 (0,3)	377	0
PT: periphere motorische Neuropathie	373	1 (0,3)	377	0
PT: periphere sensorische Neuropathie	373	1 (0,3)	377	0
PT: Synkope	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	373	6 (1,6)	377	0
PT: aseptische Meningitis	373	2 (0,5)	377	0
PT: Erypsil	373	1 (0,3)	377	0
PT: Pneumonie	373	1 (0,3)	377	0
PT: septische Lungenembolie	373	1 (0,3)	377	0
PT: Hautinfektion	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	373	6 (1,6)	377	0
PT: Husten	373	1 (0,3)	377	0
PT: Dyspnoe	373	1 (0,3)	377	0
PT: Hypoxie	373	1 (0,3)	377	0
PT: interstitielle Lungenerkrankung	373	1 (0,3)	377	0
PT: Lungeninfiltration	373	1 (0,3)	377	0
PT pharyngales Ödem	373	1 (0,3)	377	0
PT: Pneumonitis	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	373	5 (1,3)	377	2 (0.5)
PT: Lymphadenopathie	373	2 (0,5)	377	2 (0.5)
PT: Eosinophilie	373	1 (0,3)	377	0
PT: Lymphopenie	373	1 (0,3)	377	0
PT: Thrombozytopenie	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen	373	5 (1,3)	377	0
PT: Hyponatriämie	373	2 (0,5)	377	0
PT: Appetitminderung	373	1 (0,3)	377	0
PT: Dehydration	373	1 (0,3)	377	0
PT: Hypoalbuminämie	373	1 (0,3)	377	0

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC **PT**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis** **n (%)**
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	373	5 (1,3)	377	0
PT: Arthritis	373	1 (0,3)	377	0
PT: Bewegungsfähigkeit der Gelenke eingeschränkt	373	1 (0,3)	377	0
PT: muskuläre Schwäche	373	1 (0,3)	377	0
PT: Schmerzen des Muskel und Skelettsystems	373	1 (0,3)	377	0
PT: Myalgie	373	1 (0,3)	377	0
PT: Geschwulst im Halsbereich	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Erkrankungen des Immunsystems	373	4 (1,1)	377	0
PT: anaphylaktische Reaktion	373	1 (0,3)	377	0
PT: Überempfindlichkeit	373	1 (0,3)	377	0
PT: Infusions-bedingte Überempfindlichkeitsreaktion	373	1 (0,3)	377	0
PT: Sarkoidose	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Herzerkrankungen	373	2 (0,5)	377	0
PT: Herzversagen	373	1 (0,3)	377	0
PT: Herz-Lungenversagen	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Augenerkrankungen	373	2 (0,5)	377	0
PT: trockene Augen	373	1 (0,3)	377	0
PT: endokrine Ophthalmopathie	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	373	1 (0,3)	377	0
PT: Hypoakusis	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	373	1 (0,3)	377	1 (0.3)
PT: depressive Verstimmung	373	1 (0,3)	377	0
PT: Depression	373	0	377	1 (0.3)
SOC: Gefäßerkrankungen	373	1 (0,3)	377	0
PT: Hypotonie	373	1 (0,3)	377	0
SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen)	373	8 (2,1)	377	29 (7,7)

Studie CA184-029	Ipilimumab		Placebo (stv. Beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**
PT: Progression bösartige Neoplasie	373	3 (0,3)	377	3 (0,8)
PT: Melanom Rezidiv	373	1 (0,3)	377	2 (0,5)
PT: Nebennieremetastasen	373	1 (0,3)	377	0
PT: Lymphknotenmetastasen	373	1 (0,3)	377	1 (0,3)
PT: Metastasen	373	1 (0,3)	377	1 (0,3)
PT: metastasierendes maligenes Melanom	373	1 (0,3)	377	6 (1,6)
PT: Adenokarzinom	373	0	377	1 (0,3)
PT: Melanom des zentralen Nervensystems	373	0	377	1 (0,3)
PT: Glioblastom	373	0	377	1 (0,3)
PT: maligenes Melanom	373	0	377	2 (0,5)
PT: maligenes Melanom in situ	373	0	377	1 (0,3)
Pt: maligner Pleuraerguss	373	0	377	1 (0,3)
PT: Knochenmetastasen	373	0	377	1 (0,3)
PT: Metastasen des zentralen Nervensystems	373	0	377	2 (0,5)
PT: Herzmetastasen	373	0	377	1 (0,3)
PT: Hautmetastasen	373	0	377	1 (0,3)
PT: Myelofibrose	373	0	377	1 (0,3)
PT: Progression Neoplasie	373	0	377	2 (0,5)
PT: Prostatakarzinom	373	0	377	1 (0,3)
PT= bevorzugter Begriff; SOC= Systemorganklasse				

Für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** der Studie **CA184-029** traten unter Ipilimumab vermehrt Therapieabbrüche auf als unter der Gabe von Placebo. Die Gründe für den Therapieabbruch waren hauptsächlich auf Ebene der Systemorganklasse „Gastrointestinale Erkrankungen“ zu finden (Ipilimumab: 20,9 % vs. Placebo: 0,5 %). Die weiteren Gründe für einen Therapieabbruch auf SOC- und PT-Ebene waren vielfältig (s.Tabelle 4-155.)

Zusatzanalyse Verträglichkeit

Inzidenzen von selektierten unterwünschten Ereignissen

Tabelle 4-156 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA209-238 (*Safety-Population)* –Zeit bis zum ersten Auftreten eines spezifischen UE -Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
Selektierte UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Gesamtpopulation								
Endokrine UE								
Jegliche UE	452	110 (24,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	119 (26,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,846 [0,652; 1,098]	0,2077
Schwerwiegende UE	452	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	30 (6,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,234 [0,107; 0,511]	< 0,0001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	28 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,240 [0,109; 0,530]	0,0001
Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen								
Jegliche UE	452	14 (3,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,303 [0,576; 2,946]	0,5239
Schwerwiegende UE	452	0	N.A. [N.A.; N.A.]	453	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	N.A.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,4644
Gastrointestinale UE								
Jegliche UE	452	178 (39,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	264 (58,3)	2,99 [2,20; 4,90]	0,514 [0,425; 0,623]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	452	10 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	80 (17,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,105 [0,054; 0,202]	< 0,0001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	17 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	94 (20,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,143 [0,085; 0,240]	< 0,0001
Hepatische UE								
Jegliche UE	452	59 (13,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	128 (28,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,372 [0,273; 0,508]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	452	4 (0,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	31 (6,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,113 [0,040; 0,320]	< 0,0001

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
Selektierte UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	13 (2,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	59 (13,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,180 [0,098; 0,329]	< 0,0001
Pulmonale UE								
Jegliche UE	452	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	15 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,435 [0,183; 1,038]	0,0541
Schwerwiegende UE	452	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,550 [0,171; 1,765]	0,3083
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	0	N.A. [N.A.; N.A.]	453	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0272
Renale UE								
Jegliche UE	452	19 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	19 (4,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,813 [0,427; 1,548]	0,5271
Schwerwiegende UE	452	4 (0,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,165 [0,211; 6,446]	0,8607
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,388 [0,034; 4,405]	0,4291
UE der Haut								
Jegliche UE	452	252 (55,8)	7,29 [5,09; 9,40]	453	308 (68,0)	1,18 [0,89; 1,41]	0,534 [0,451; 0,632]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	452	4 (0,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	8 (1,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,378 [0,112; 1,271]	0,1027
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	9 (2,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	453	33 (7,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,211 [0,100; 0,444]	< 0,0001
Sensitivitätsanalyse								
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC								
Endokrine UE								
Jegliche UE	367	84 (22,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	100 (27,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,748 [0,558; 1,001]	0,0502
Schwerwiegende UE	367	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	24 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,220 [0,089; 0,539]	0,0003
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	24 (6,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,243 [0,104; 0,568]	0,0004

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
Selektierte UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen								
Jegliche UE	367	9 (2,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	8 (2,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,004 [0,385; 2,621]	0,9928
Schwerwiegende UE	367	0	N.A. [N.A.; N.A.]	367	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	N.A.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,4803
Gastrointestinale UE			N.A. [N.A.; N.A.]					
Jegliche UE	367	152 (41,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	210 (57,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	0;554 [0;449; 0,683]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	367	10 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	62 (16,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,132 [0,068; 0,259]	< 0,0001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	15 (4,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	77 (21,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,150 [0,086; 0,262]	< 0,0001
Hepatische UE			N.A. [N.A.; N.A.]					
Jegliche UE	367	52 (14,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	109 (29,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	0;381 [0;273; 0,532]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	28 (7,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,094 [0,028; 0,309]	< 0,0001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	12 (3,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	53 (14,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,183 [0,098; 0,344]	< 0,0001
Pulmonale UE			N.A. [N.A.; N.A.]					
Jegliche UE	367	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	11 (3,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	0;422 [0;154; 1;157]	0;0848
Schwerwiegende UE	367	5 (1,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,905 [0,238; 3,443]	0,8834
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	0	N.A. [N.A.; N.A.]	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0823
Renale UE								
Jegliche UE	367	15 (4,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	14 (3,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,858 [0,411; 1,794]	0,6842
Schwerwiegende UE	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,827 [0,186; 17,950]	0,6001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	0	N.A. [N.A.; N.A.]	367	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,1561

	Nivolumab			Ipilimumab			Nivolumab vs. Ipilimumab	
Selektierte UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
UE der Haut								
Jegliche UE	367	208 (56,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	251 (68,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	0;536 [0445; 0,645]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	367	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,319 [0,081; 1,252]	0,0850
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	367	26 (7,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	0,181 [0,074; 0,442]	< 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; N.M.E. = *Not meaningful estimate*

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Gesamtpopulation: Cox-Modell stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS, Teilpopulation: Cox-Modell unstratifiziert.
(3) Gesamtpopulation: Log-rank Test stratifiziert nach PD-L1 Status und AJCC Stadium lt. IVRS, Teilpopulation: Log-rank Test unstratifiziert.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE, zeigten sich in der Studie **CA209-238** gegenüber Ipilimumab für die **Gesamtpopulation** und die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** (Sensitivitätsanalyse) statisch signifikante Unterschiede zugunsten von Nivolumab (s. Tabelle 4-156):

Gesamtpopulation:
Jegliche UE

- Gastrointestinale UE: HR = 0,514 (95 %-KI: [0,425; 0,623]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 0,372 (95 %-KI: [0,273; 0,508]), p < 0,0001
- UE der Haut: HR = 0,534 (95 %-KI: [0,451; 0,632]), p < 0,0001

Schwerwiegende UE

- Endokrine UE: HR = 0,234 (95 %-KI: [0,107; 0,511]), p < 0,0001
- Gastrointestinale UE: HR = 0,105 (95 %-KI: [0,054; 0,202]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 0,113 (95 %-KI: [0,040; 0,320]), p < 0,0001

Schwere UE:

- Endokrine UE: HR = 0,240 (95 %-KI: [0,109; 0,530]), p < 0,0001
- Gastrointestinale UE: HR = 0,143 (95 %-KI: [0,085; 0,240]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 0,180 (95 %-KI: [0,098; 0,329]), p < 0,0001
- UE der Haut: HR = 0,211 (95 %-KI: [0,100; 0,444]), p < 0,0001

Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse):
Jegliche UE:

- Gastrointestinale UE: HR = 0,554 (95 %-KI: [0,449; 0,683]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 0,381 (95 %-KI: [0,273; 0,532]), p < 0,0001
- UE der Haut: HR = 0,536 (95 %-KI: [0,445; 0,645]), p < 0,0001

Schwerwiegende UE:

- Endokrine UE: HR = 0,220 (95 %-KI: [0,089; 0,539]), p = 0,0003

- Gastrotintestinale UE: HR = 0,132 (95 %-KI: [0,068; 0,259]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 0,094 (95 %-KI: [0,028; 0,309]), p < 0,0001

Schwere UE:

- Endokrine UE: HR = 0,243 (95 %-KI: [0,104; 0,568]), p = 0,0004
- Gastrointestinale UE: HR = 0,150 (95 %-KI: [0,086; 0,262]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 0,183 (95 %-KI: [0,098; 0,344]), p < 0,0001
- UE der Haut: HR = 0,181 (95 %-KI: [0,074; 0,442]), p < 0,0001

Tabelle 4-157 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit aus CA184-029 (*Safety-Population)* –Zeit bis zum ersten Auftreten eines spezifischen UE - Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
Selektierte UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Gesamtpopulation								
Endokrine UE								
Jegliche UE	471	180 (38,2)	N.A. [19,15; N.A.]	474	38 (8,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	7,030 [4,930; 10,025]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	471	64 (13,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	72,238 [10,018; >99,999]	< 0,0001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	471	37 (7,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	43,723 [5,990; >99,999]	< 0,0001
Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen								
Jegliche UE	471	29 (6,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	38,967 [5,271; >99,999]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	471	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0086
Schwere UE (Grad ≥ 3)	471	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0726
Gastrointestinale UE								
Jegliche UE	471	255 (54,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	145 (30,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,319 [1,887; 2,850]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	471	89 (18,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	9 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	12,676 [6,363; 25,250]	< 0,0001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	471	80 (17,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	13 (2,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	8,183 [4,533; 14,773]	< 0,0001
Hepatische UE								
Jegliche UE	471	153 (32,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	59 (12,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,528 [2,602; 4,784]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	471	44 (9,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	23,979 [5,810; 98,970]	< 0,0001

	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
Selektierte UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Schwere UE (Grad ≥ 3)	471	56 (11,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	7 (1,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	9,224 [4,196; 20,277]	< 0,0001
Pulmonale UE								
Jegliche UE	471	17 (3,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	7,040 [2,053; 24,146]	0,0003
Schwerwiegende UE	471	6 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0080
Schwere UE (Grad ≥ 3)	471	5 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0124
Renale UE								
Jegliche UE	471	13 (2,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	11 (2,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,554 [0,686; 3,519]	0,2868
Schwerwiegende UE	471	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,1559
Schwere UE (Grad ≥ 3)	471	3 (0,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,128 [0,325; 30,089]	0,2976
UE der Haut								
Jegliche UE	471	335 (71,1)	1,22 [0,95; 1,41]	474	157 (33,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,843 [3,157; 4,678]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	471	4 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	2 (0,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,014 [0,369; 10,996]	0,4092
Schwere UE (Grad ≥ 3)	471	22 (4,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	474	1 (0,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	30,575 [4,082; >99,999]	< 0,0001
Sensitivitätsanalyse								
Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC								
Endokrine UE								
Jegliche UE	373	135 (36,2)	N.A. [19,15; N.A.]	377	29 (7,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	6,513 [4,348; 9,754]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	373	52 (13,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	59,652 [8,255; >99,999]	< 0,0001

	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
Selektierte UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Schwere UE (Grad ≥ 3)	373	28 (7,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	32,539 [4,421; >99,999]	< 0,0001
Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen								
Jegliche UE	373	22 (5,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	27,554 [3,700; >99,999]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	373	4 (1,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0307
Schwere UE (Grad ≥ 3)	373	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,3147
Gastrointestinale UE								
Jegliche UE	373	201 (53,9)	7,23 [2,76; 12,75]	377	110 (29,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,332 [1,845; 2,947]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	373	66 (17,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	13,273 [5,747; 30,656]	< 0,0001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	373	64 (17,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	9 (2,4)	N.A. [N.A.; N.A.]	8,741 [4,342; 17,598]	< 0,0001
Hepatische UE								
Jegliche UE	373	121 (32,4)	N.A. [33,45; N.A.]	377	44 (11,7)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,640 [2,571; 5,152]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	373	37 (9,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	20,701 [4,984; 85,976]	< 0,0001
Schwere UE (Grad ≥ 3)	373	45 (12,1)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	8,769 [3,735; 20,591]	< 0,0001
Pulmonale UE								
Jegliche UE	373	15 (4,0)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	9,857 [2,244; 43,295]	0,0002
Schwerwiegende UE	373	6 (1,6)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0081
Schwere UE (Grad ≥ 3)	373	5 (1,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0128
Renale UE								
Jegliche UE	373	12 (3,2)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	7 (1,9)	N.A. [N.A.; N.A.]	2,057 [0,803; 5,265]	0,1250

	Ipilimumab			Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)			Ipilimumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
Selektierte UE bis 100 Tage nach Behandlungs-ende	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**N**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	**Mediane in Monaten [95 %-KI][1]**	**HR (95 %-KI)[2]**	**p-Wert[3]**
Schwerwiegende UE	373	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,1559
Schwere UE (Grad ≥ 3)	373	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	1 (0,3)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,642 [0,371; 35,714]	0,2365
UE der Haut								
Jegliche UE	373	260 (69,7)	1,22 [0,92; 1,48]	377	115 (30,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	3,789 [3,029; 4,741]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	373	3 (0,8)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	2 (0,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	1,516 [0,253; 9,074]	0,6461
Schwere UE (Grad ≥ 3)	373	13 (3,5)	N.A. [N.A.; N.A.]	377	0	N.A. [N.A.; N.A.]	N.M.E.	0,0002

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; N.M.E. = *Not meaningful estimate*

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
(2) Gesamtpopulation: Cox-Modell stratifiziert nach AJCC Stadium lt. IVRS, Teilpopulation: Cox-Modell unstratifiziert.
(3) Gesamtpopulation: Log-rank Test stratifiziert nach AJCC Stadium lt. IVRS, Teilpopulation: Log-rank Test unstratifiziert.

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE zeigten sich in der Studie **CA184-029** gegenüber „beobachtendem Abwarten“ für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) statisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Ipilimumab (s. Tabelle 4-157):

Gesamtpopulation:

Jegliche UE:

- Endokrine UE: HR = 7,030 (95 %-KI: [4,930; 10,025), p < 0,0001
- Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen: HR = 38,967 (95 %-KI: [5,271;> 99,999]), p < 0,0001
- Gastrointestinale UE: HR = 2,391 (95 %-KI: [1,887; 2,850]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 3,528 (95 %-KI: [2,602; 4,784]), p < 0,0001
- Pulmonale UE: HR = 7,040 (95 %-KI: [2,053; 24,146]), p = 0,0003
- UE der Haut: HR = 3,843 (95 %-KI: [3,157; 4,678]), p < 0,0001

Schwerwiegende UE:

- Endokrine UE: HR = 72,238 (95 %-KI: [10,018;> 99,999]), p < 0,0001
- Gastrointestinale UE: HR = 12,676 (95 %-KI: [6,363; 25,250]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 23,979 (95 %-KI: [5,810; 98,970]), p < 0,0001

Schwere UE:

- Endokrine UE: HR = 43,723 (95 %-KI: [5,90;> 99,999]), p < 0,0001
- Gastrointestinale UE: HR = 8,183 (95 %-KI: [4,533; 14,773]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 9,224 (95 %-KI: [4,196; 20,277]), p < 0,0001
- UE der Haut: HR = 30,575 (95 %-KI: [4,082; > 99,999]), p < 0,0001

Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse):

Jegliche UE:

- Endokrine UE: HR = 6,513 (95 %-KI: [4,348; 9,754]), p < 0,0001

- Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen: HR = 27,554 (95 %-KI: [3,700;> 99,999]), p < 0,0001
- Gastrointestinale UE: HR = 2,332 (95 %-KI: [1,845; 2,947]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 3,640 (95 %-KI: [2,571; 5,152]), p < 0,0001
- Pulmonale UE: HR = 9,857 (95 %-KI: [2,244; 43,295]), p = 0,0002
- UE der Haut: HR = 3,789 (95 %-KI: [3,029; 4,741]), p < 0,0001

Schwerwiegende UE:

- Endokrine UE: HR = 59,652 (95 %-KI: [8,255;> 99,999), p < 0,0001
- Gastrointestinale UE: HR = 13,273 (95 %-KI: [5,747; 30,656]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 20,701 (95 %-KI: [4,984; 85,976]), p < 0,0001

Schwere UE:

- Endokrine UE: HR = 32,539 (95 %-KI: [4,421;> 99,999]), p < 0,0001
- Gastrointestinale UE: HR = 8,741 (95 %-KI: [4,342; 17,598]), p < 0,0001
- Hepatische UE: HR = 8,769 (95 %-KI: [3,735; 20,591]), p < 0,0001

Die Ergebnisse zeigen z.T. sehr breite Konfidenzintervalle auf, weshalb Aussagen zu den Ergebnissen mit starker Unsicherheit behaftet sind.

Anhang 4-M: CA209-238 u. CA184-029 - Kaplan-Meier-Kurven Zeit bis zum ersten UE auf Ebene von SOC und PT und Kaplan-Meier-Kurven Zeit bis zum ersten selektieren UE

Jegliche UE – CA209-238 (Gesamtpopulation)

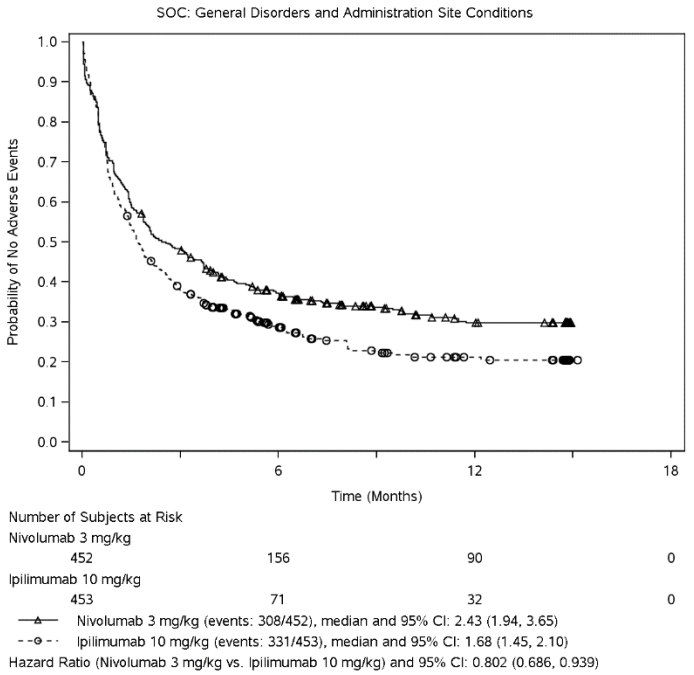


Abbildung 4-150 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

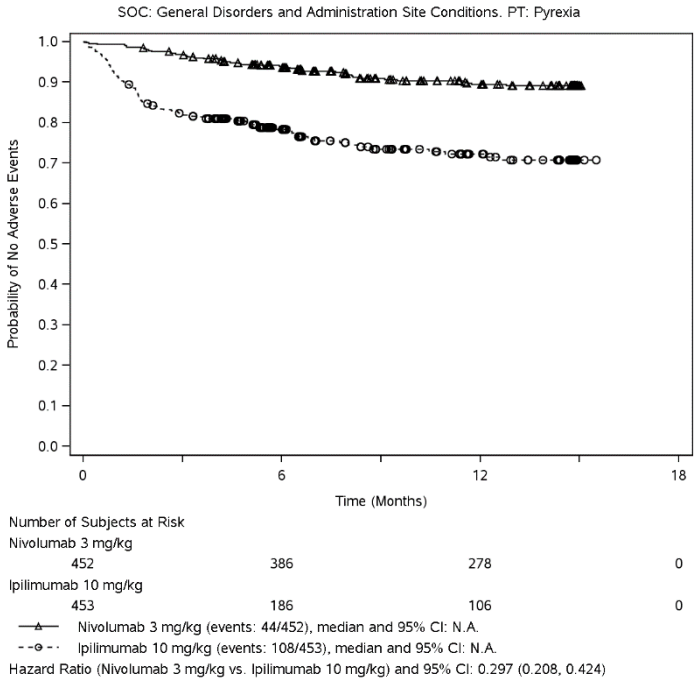


Abbildung 4-151 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fieber aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

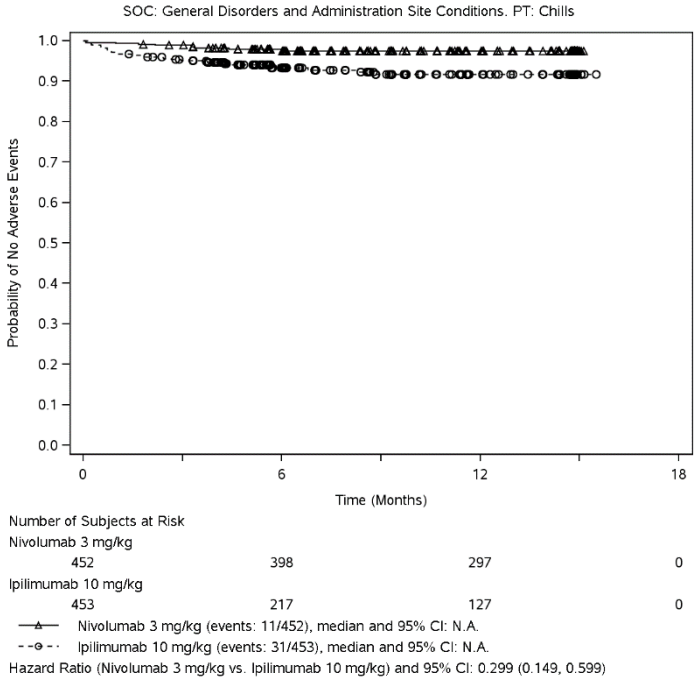


Abbildung 4-152 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schüttelfrost aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

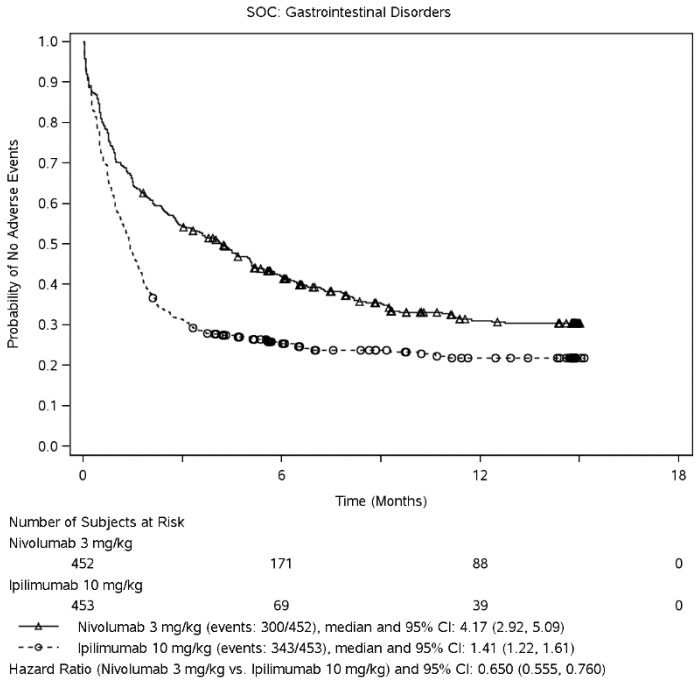


Abbildung 4-153 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

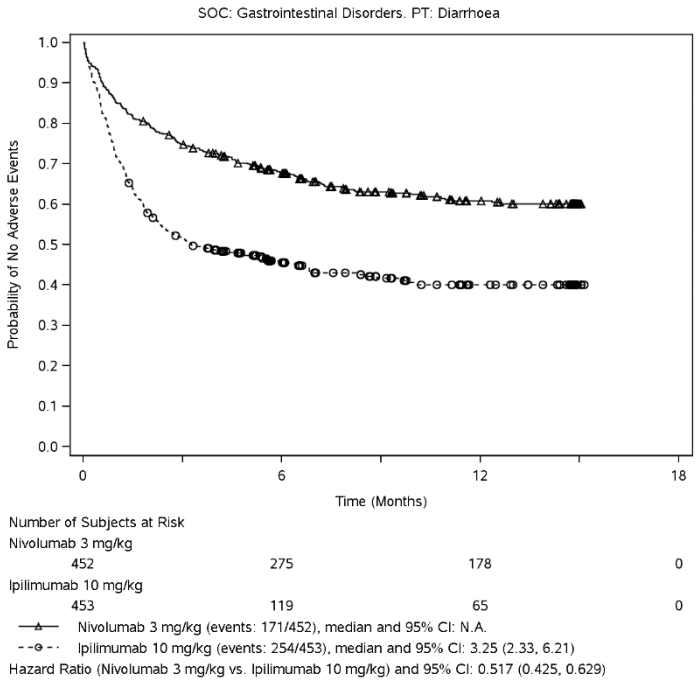


Abbildung 4-154 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

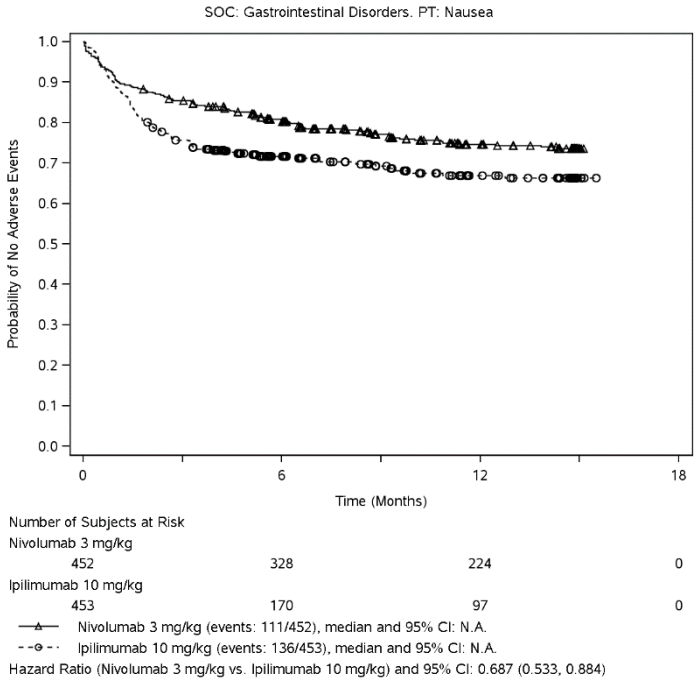


Abbildung 4-155 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Übelkeit aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

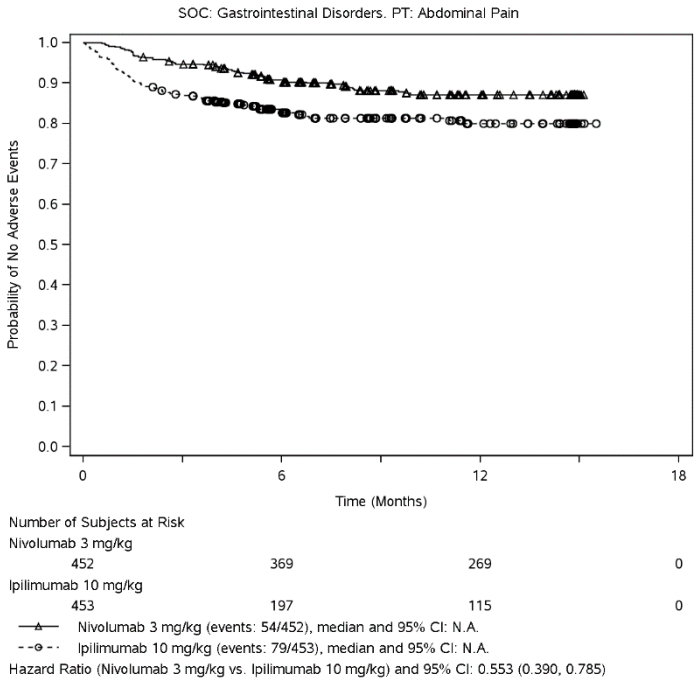


Abbildung 4-156 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Bauschmerzen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

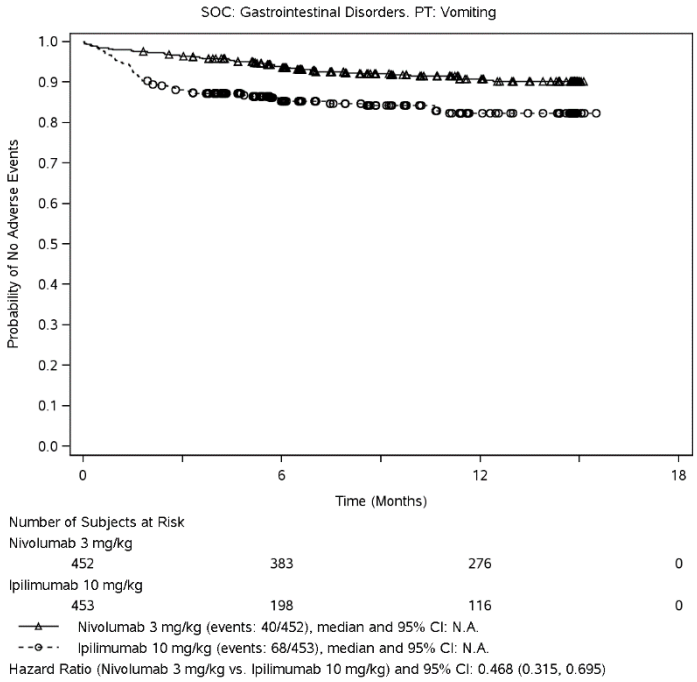


Abbildung 4-157 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Erbrechen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

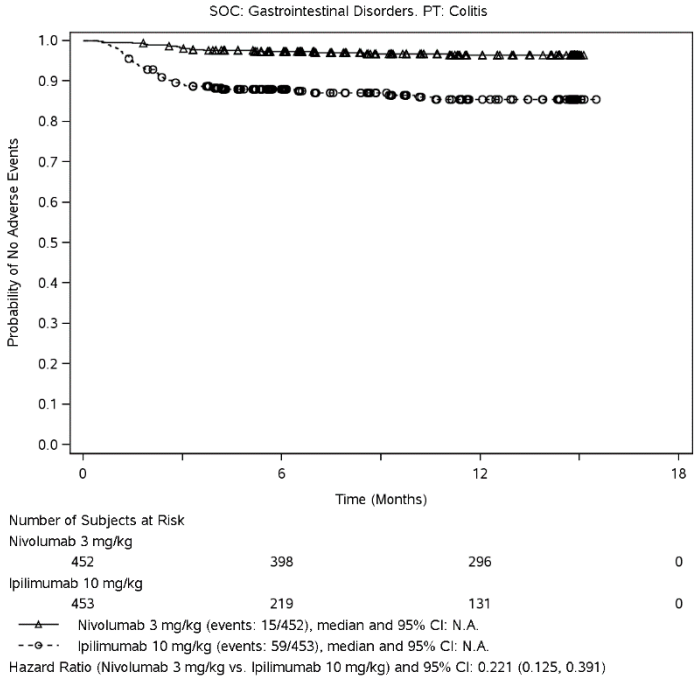


Abbildung 4-158 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kolitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

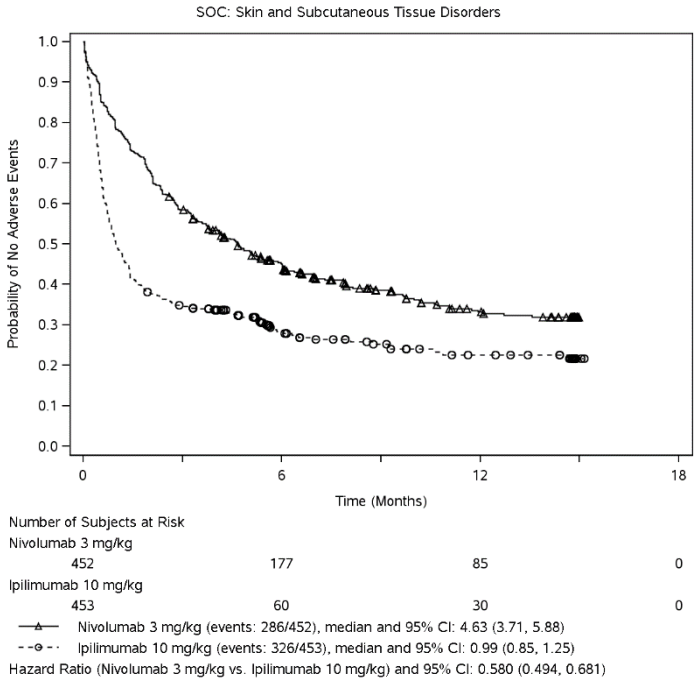


Abbildung 4-159 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

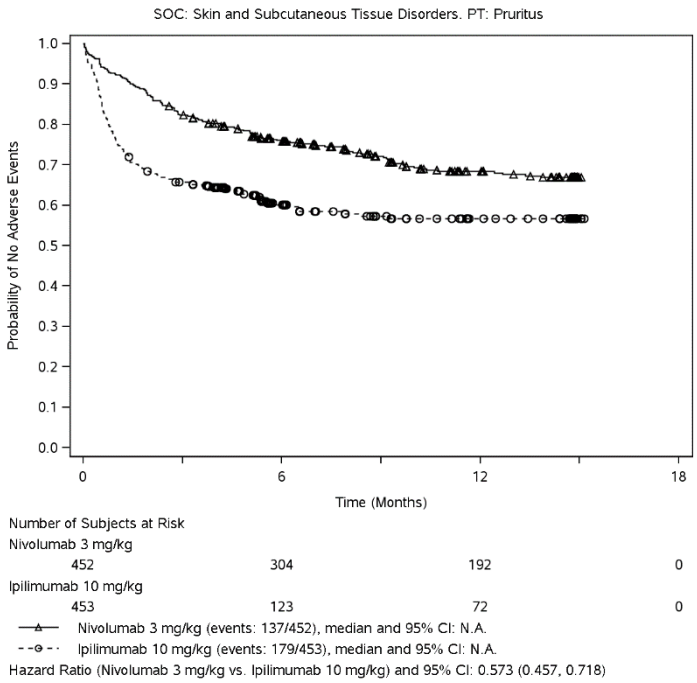


Abbildung 4-160 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pruritus aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

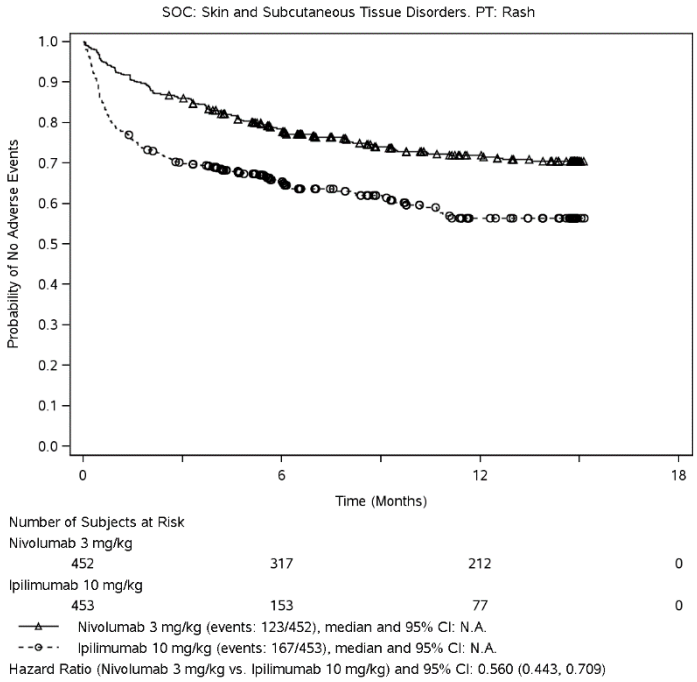


Abbildung 4-161 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ausschlag aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

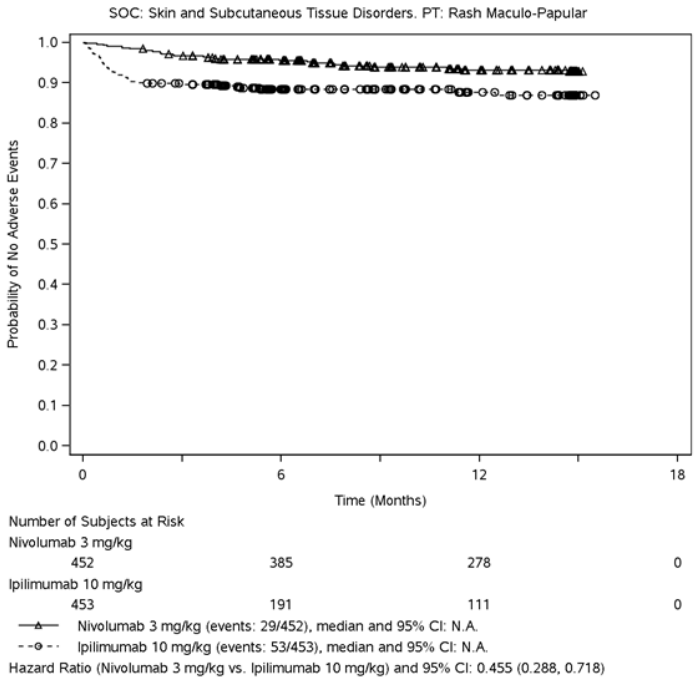


Abbildung 4-162 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT makulopapulöser Ausschlag aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

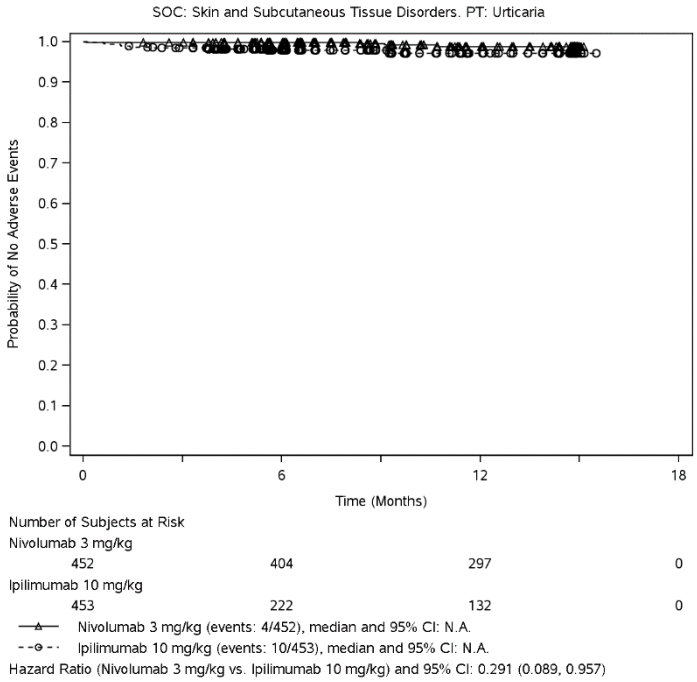


Abbildung 4-163 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Urtikaria aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

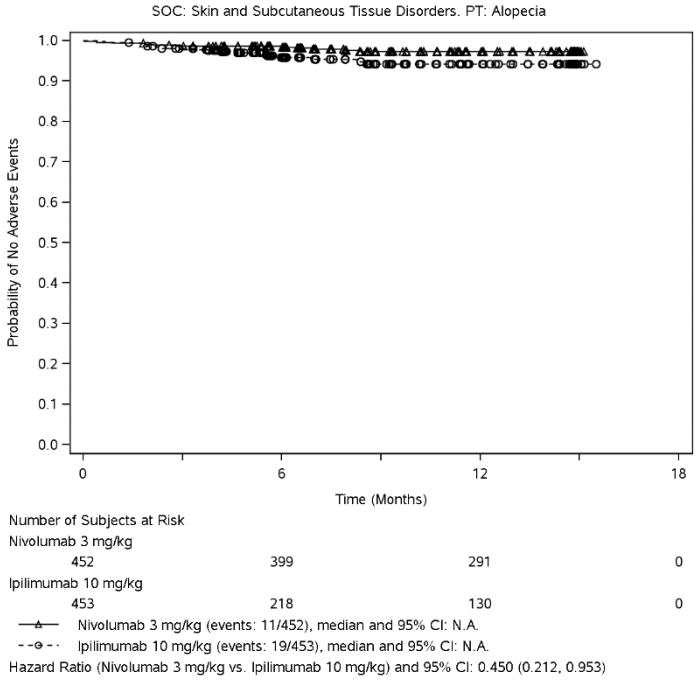


Abbildung 4-164 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alopezie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

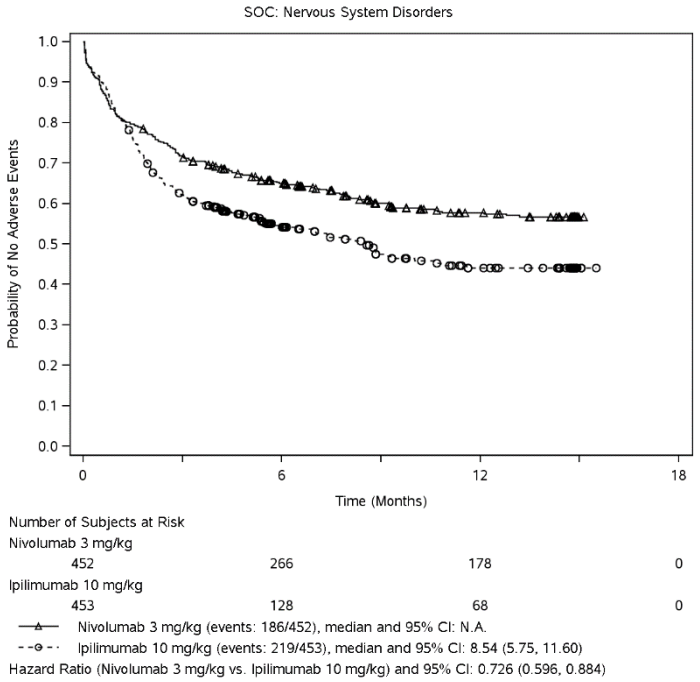


Abbildung 4-165 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung des Nervensystems aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

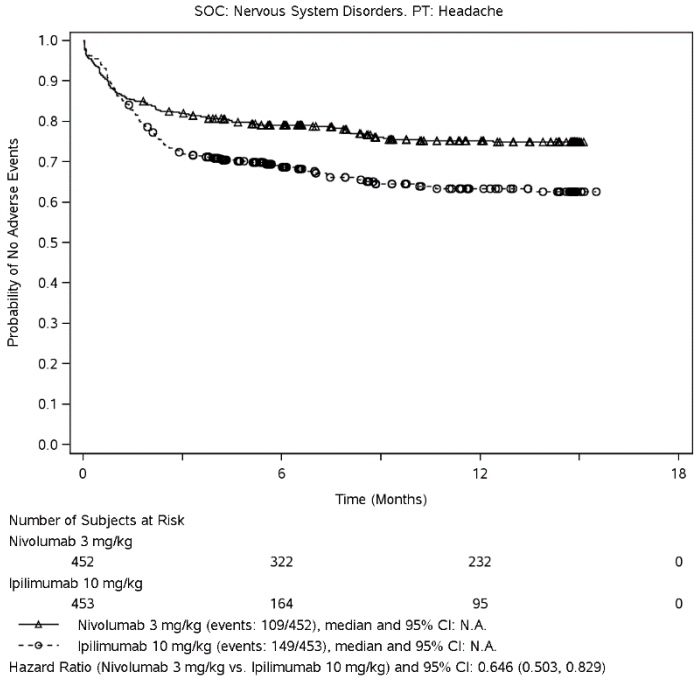


Abbildung 4-166 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kopfschmerzen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

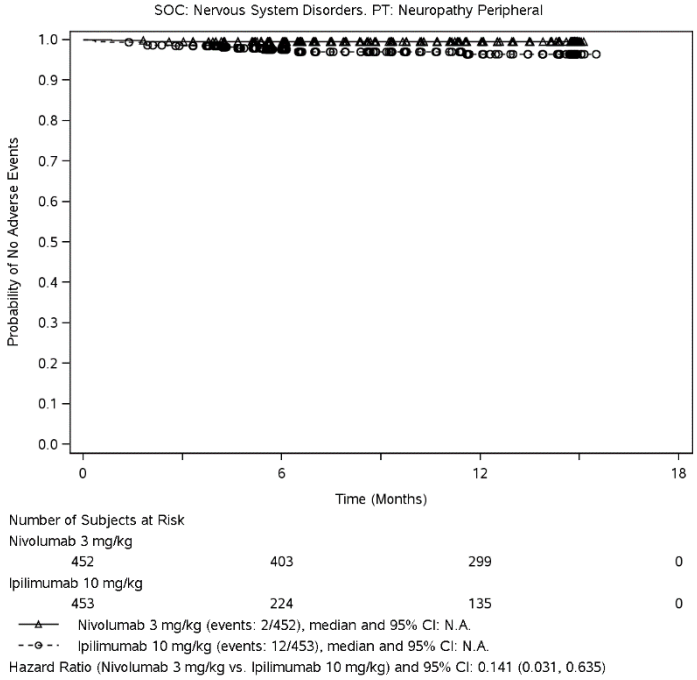


Abbildung 4-167 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT periphere Neuropathie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

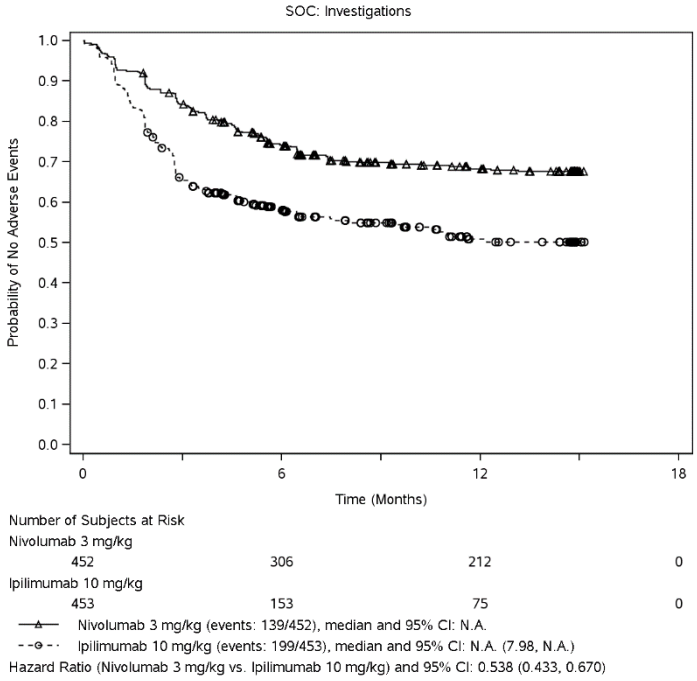


Abbildung 4-168 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

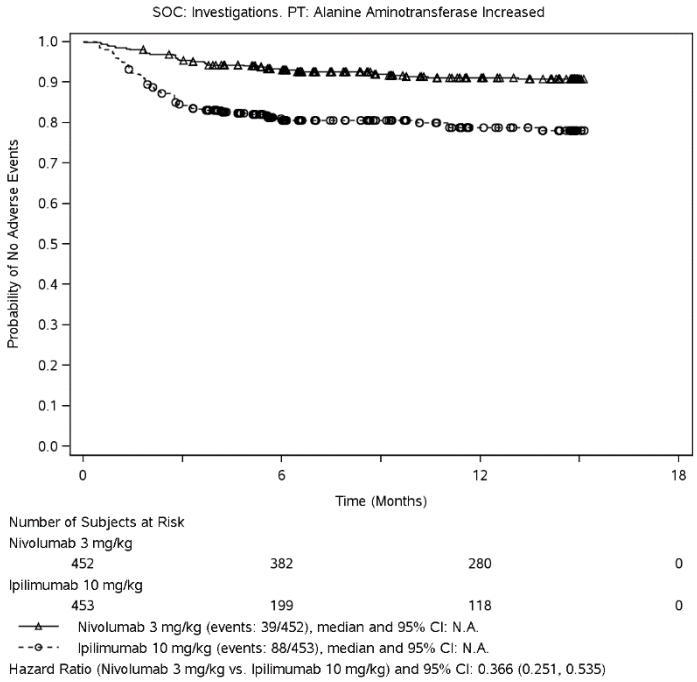


Abbildung 4-169 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

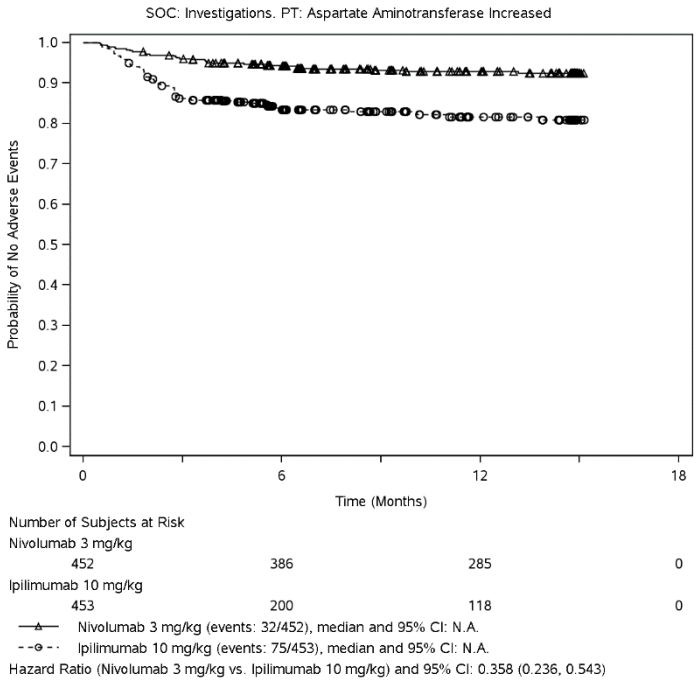


Abbildung 4-170 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

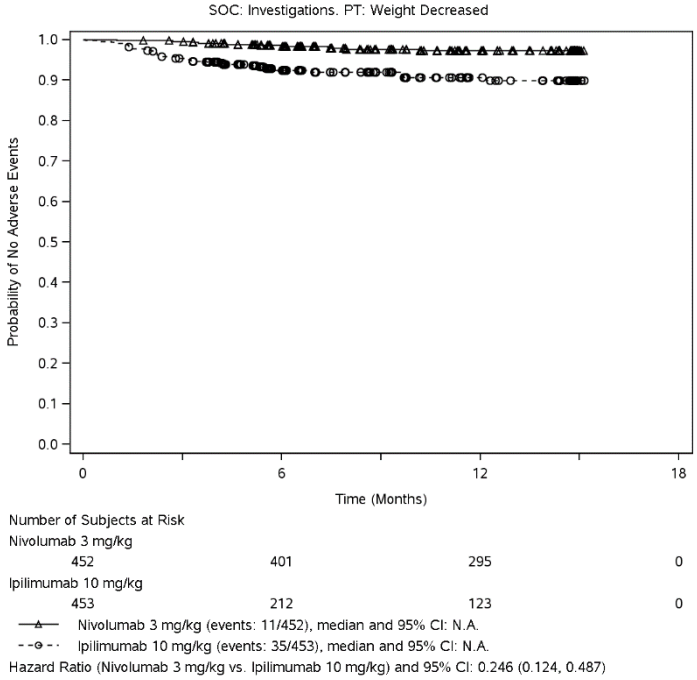


Abbildung 4-171 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gewichtsabnahme aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

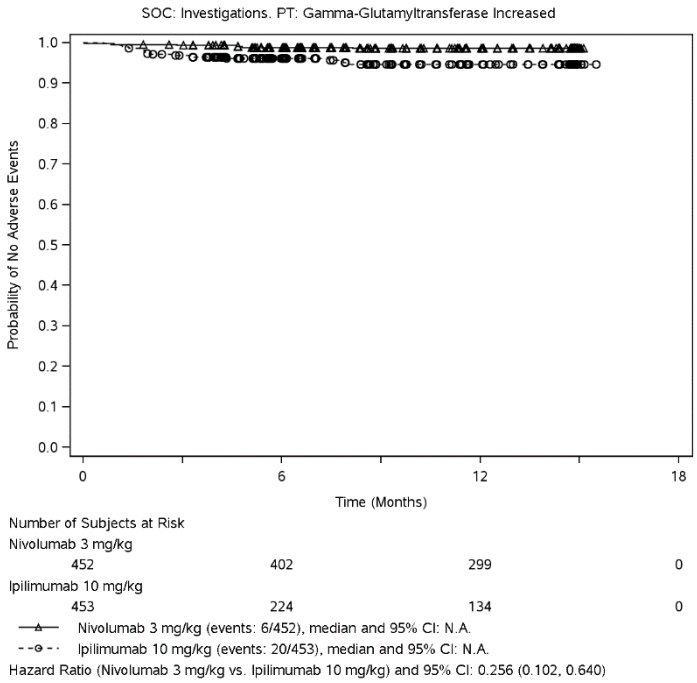


Abbildung 4-172 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

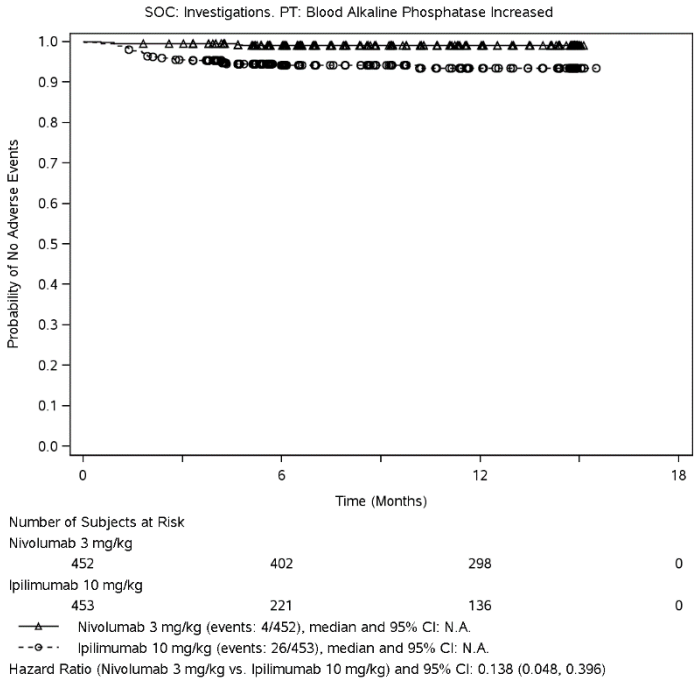


Abbildung 4-173 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

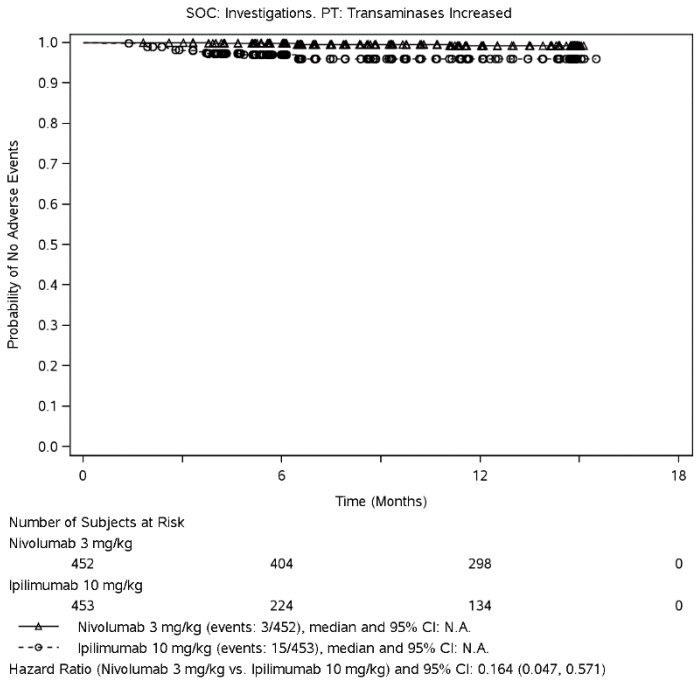


Abbildung 4-174 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Transaminase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

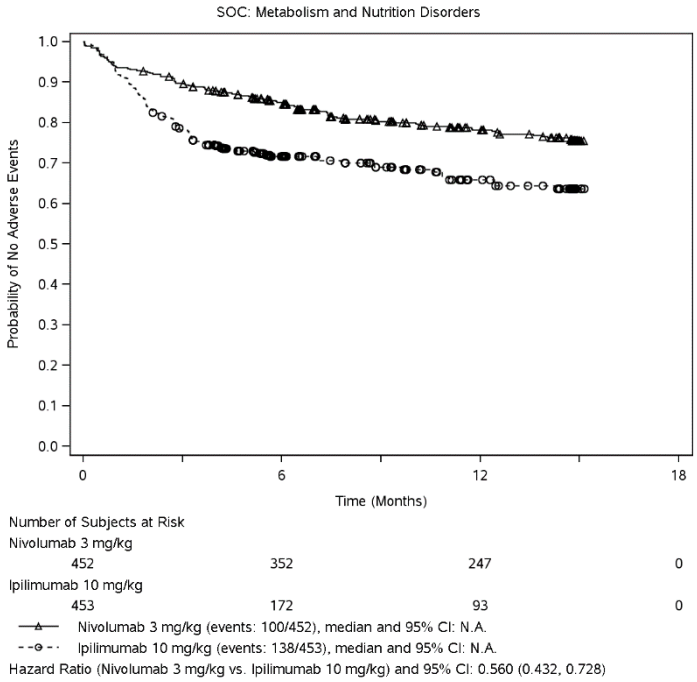


Abbildung 4-175 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

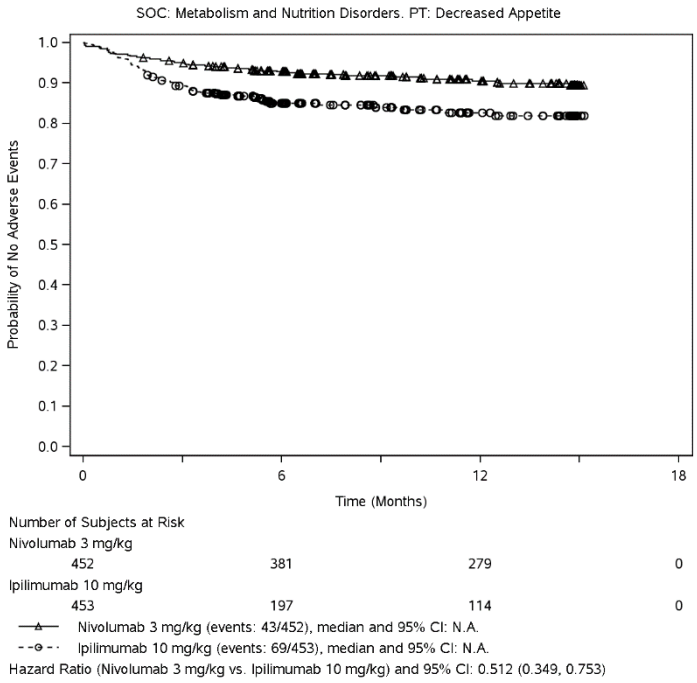


Abbildung 4-176 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Appetitminderung aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

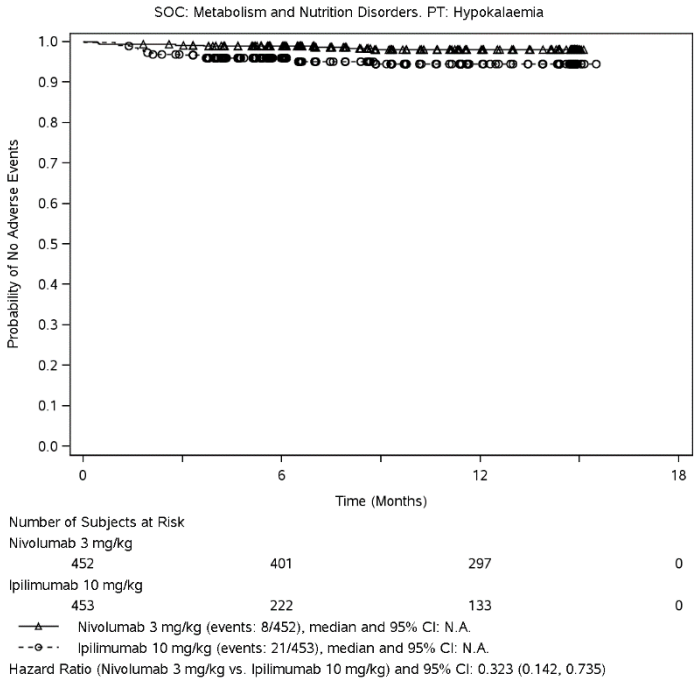


Abbildung 4-177 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokaliämie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

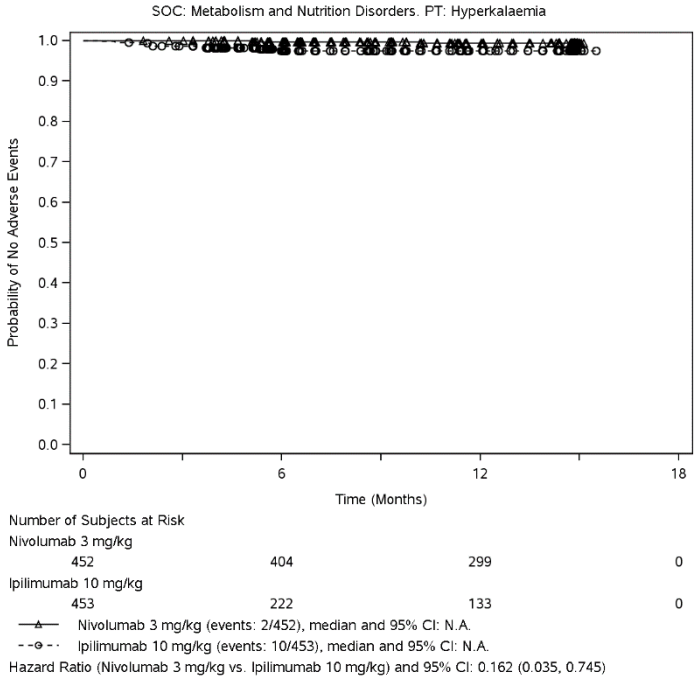


Abbildung 4-178 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperkaliämie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

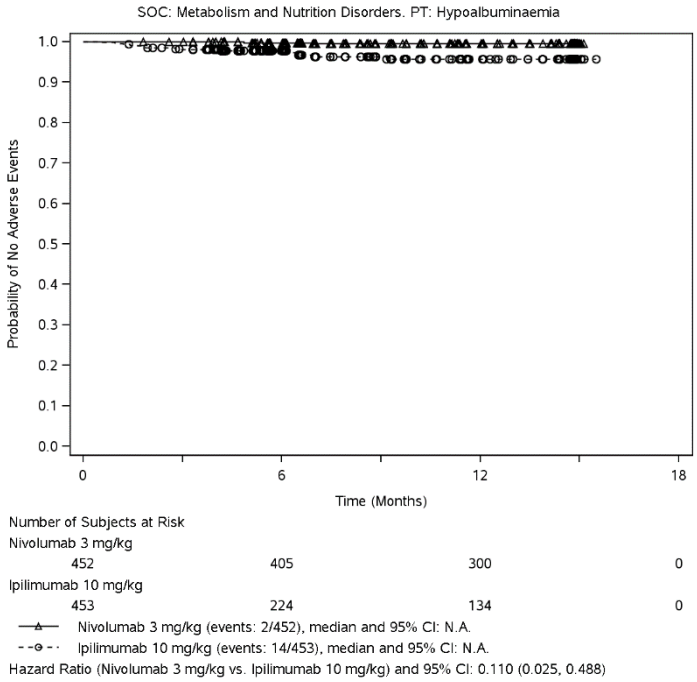


Abbildung 4-179 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypoalbuminämie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

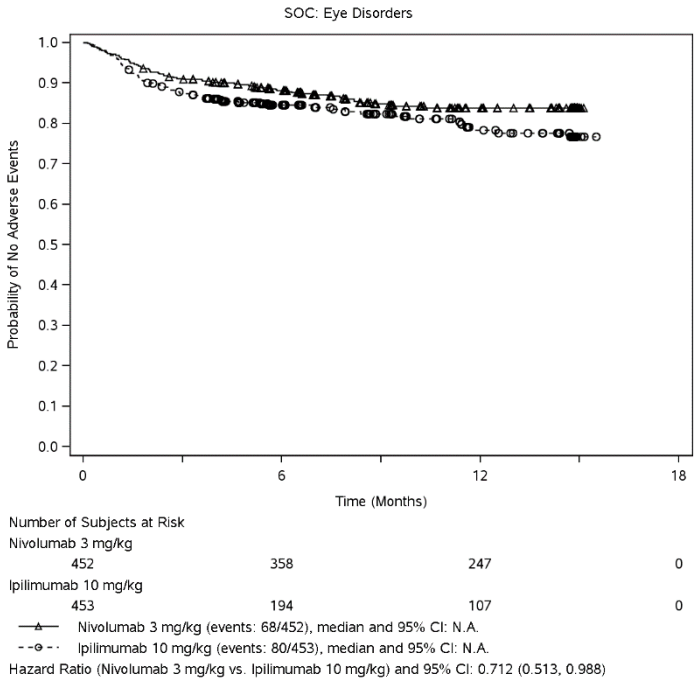


Abbildung 4-180 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Augenerkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

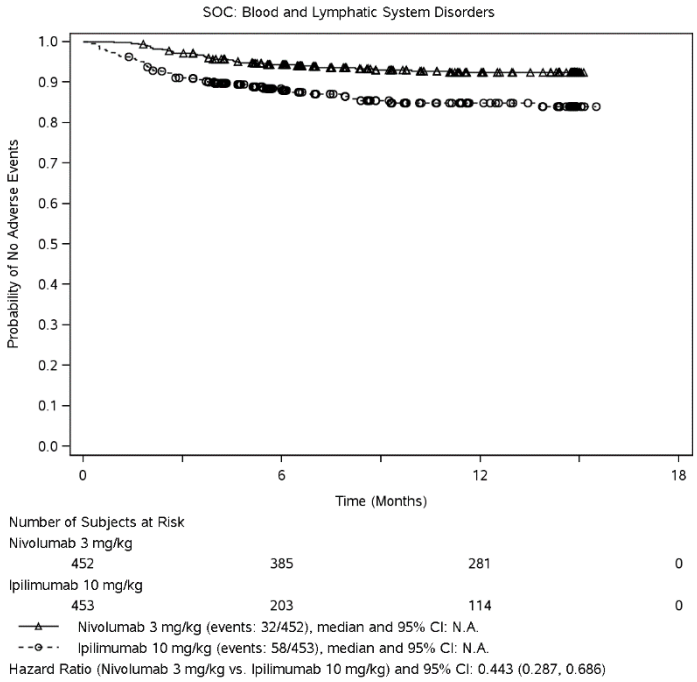


Abbildung 4-181 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Blut und Lymphsystems aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

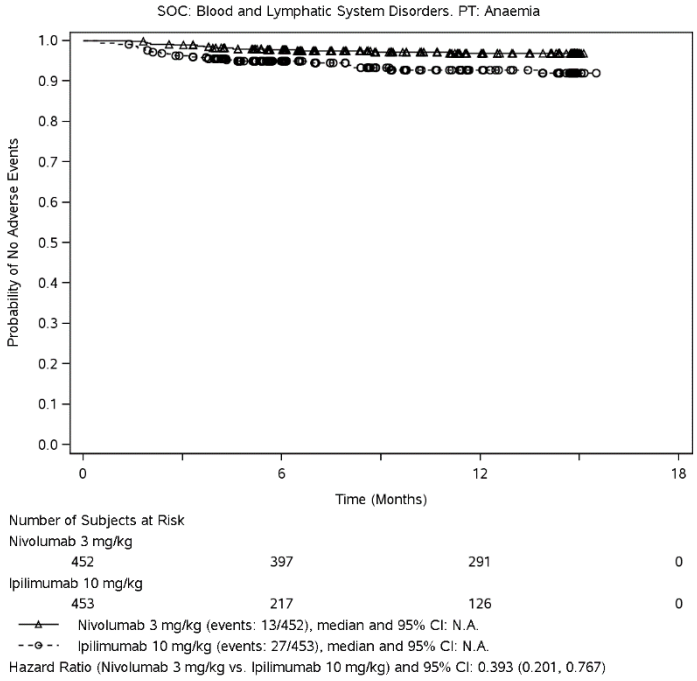


Abbildung 4-182 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Anämie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

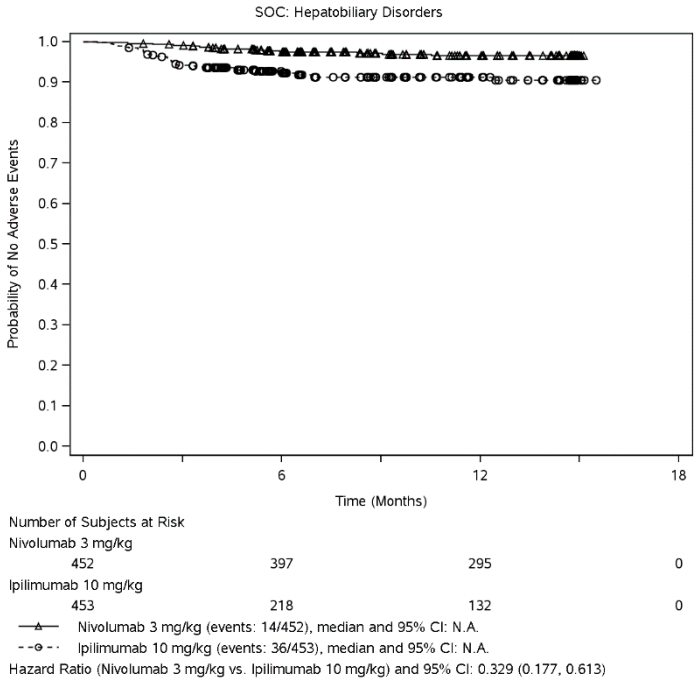


Abbildung 4-183 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Leber – und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

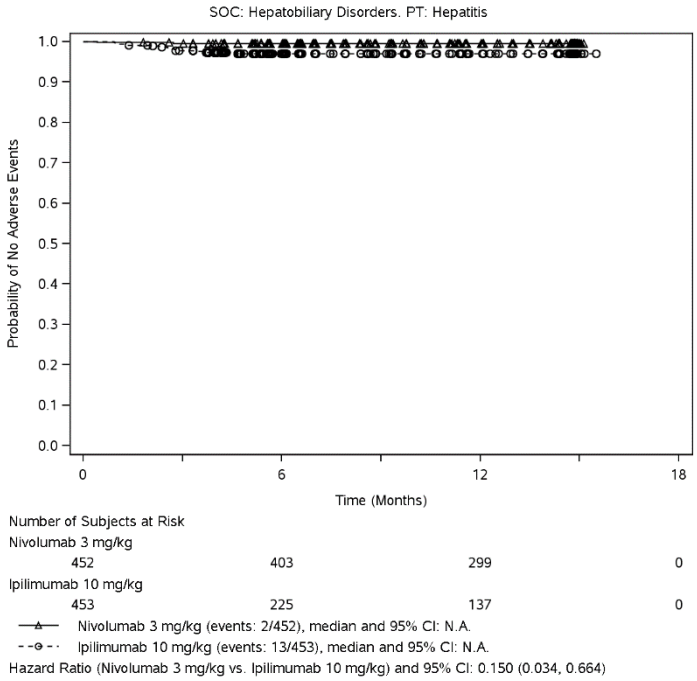


Abbildung 4-184 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hepatitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

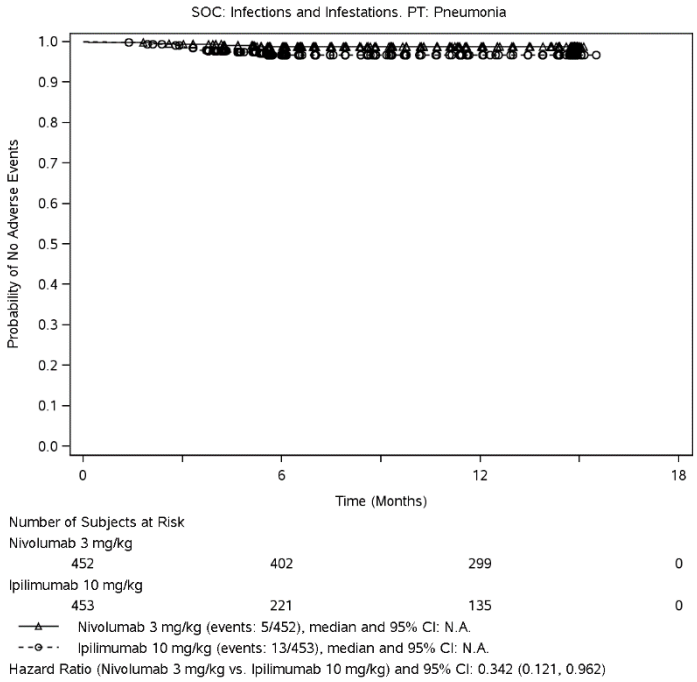


Abbildung 4-185 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

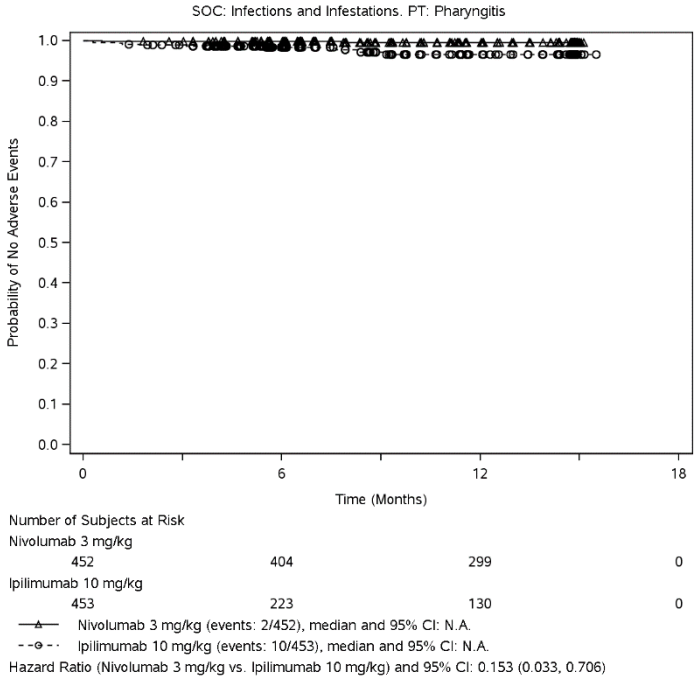


Abbildung 4-186 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pharyngitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

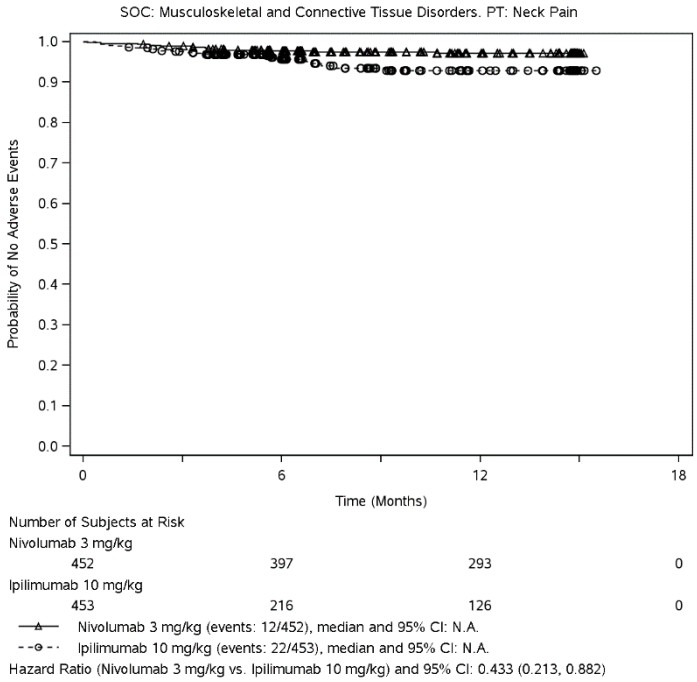


Abbildung 4-187 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nackenschmerzen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

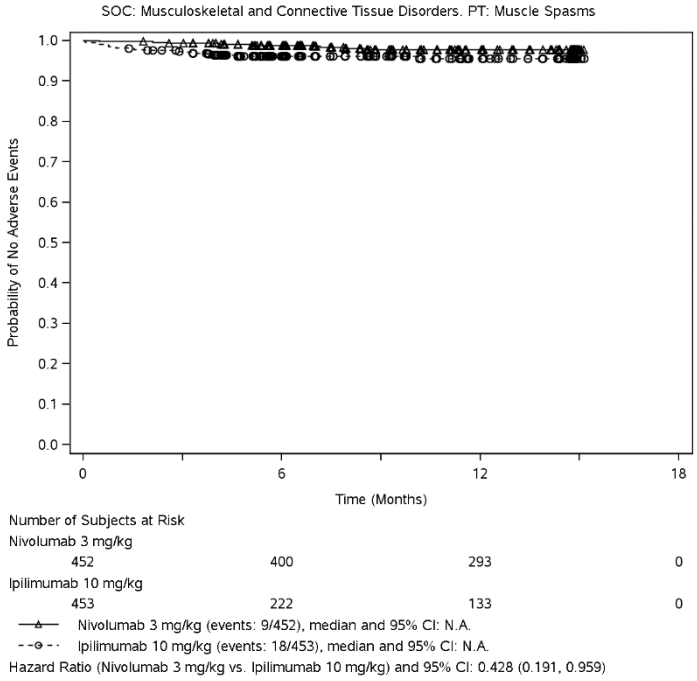


Abbildung 4-188 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Muskelkrämpfe aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

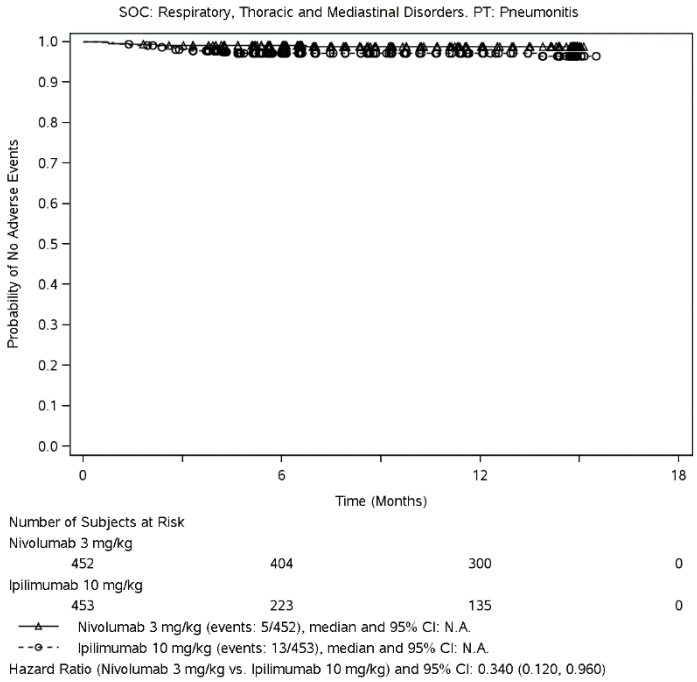


Abbildung 4-189 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

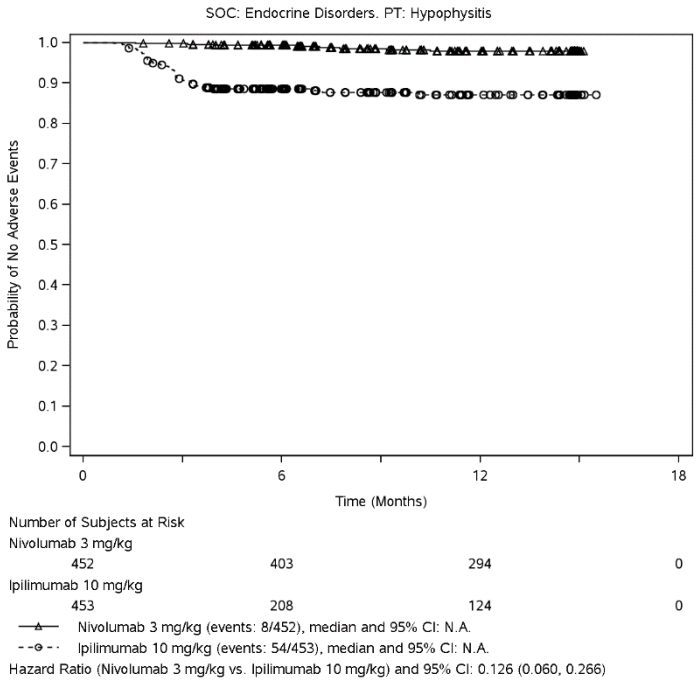


Abbildung 4-190 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

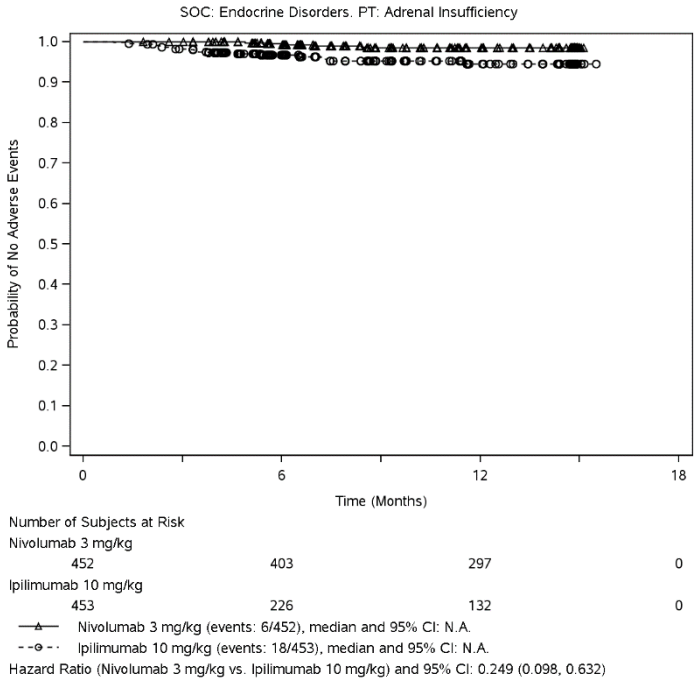


Abbildung 4-191 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nebennierenrindeninsuffizienz aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

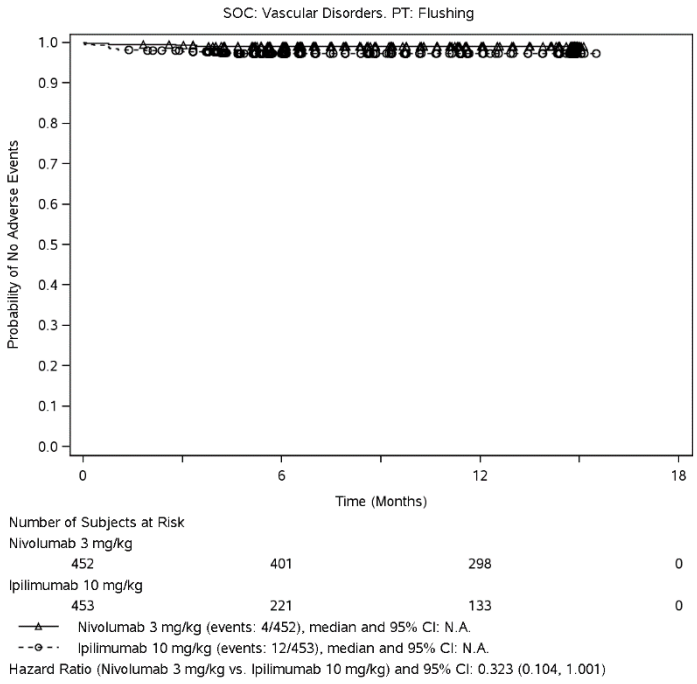


Abbildung 4-192 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Flush aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

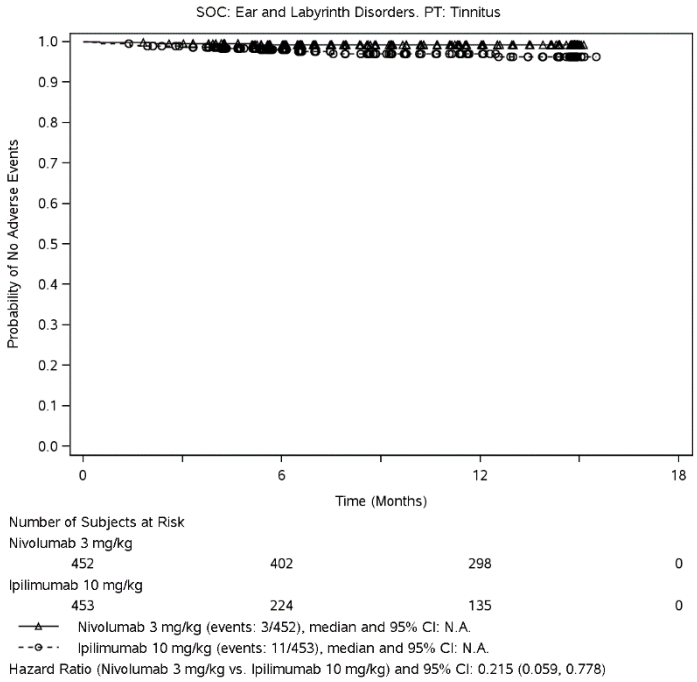


Abbildung 4-193 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Tinnitus aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

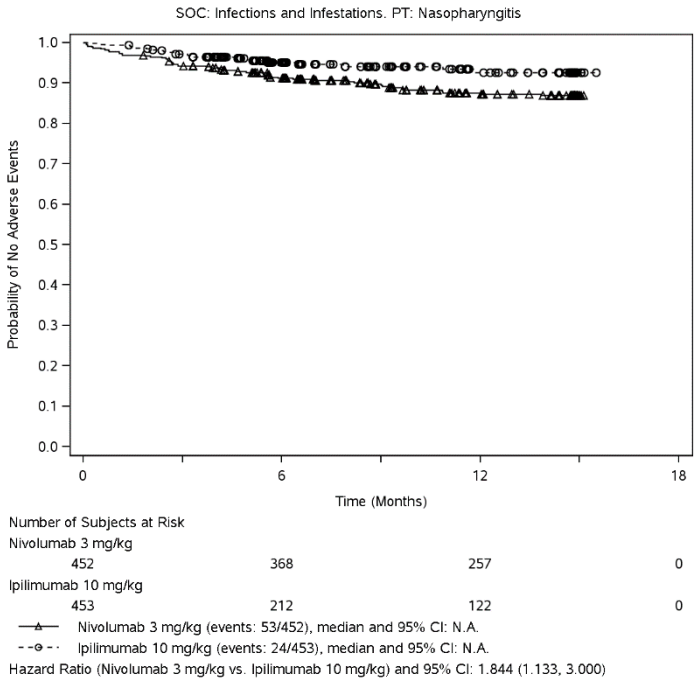


Abbildung 4-194 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nasopharyngitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

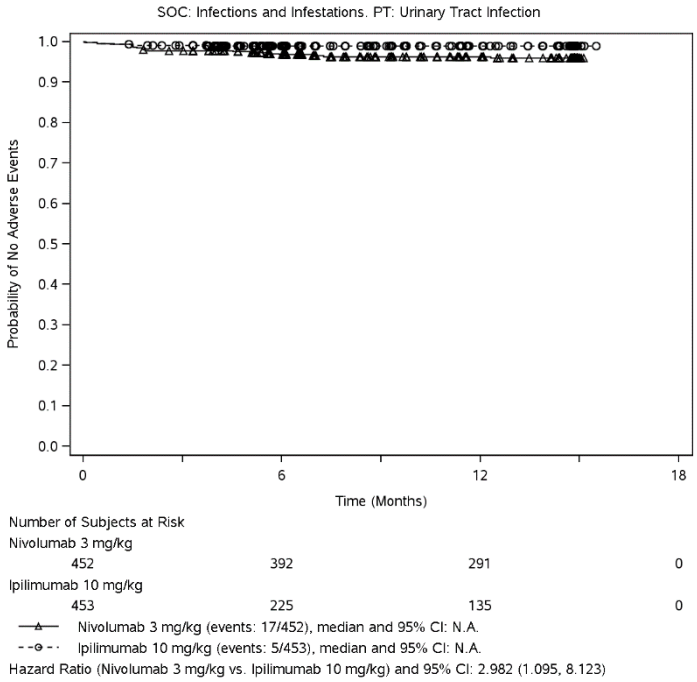


Abbildung 4-195 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Harnwegsinfektionen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

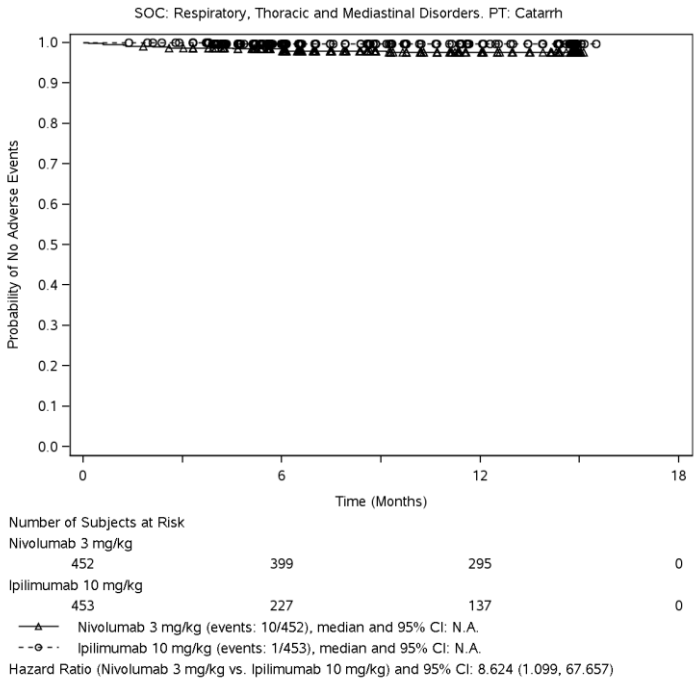


Abbildung 4-196 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Katarrh aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

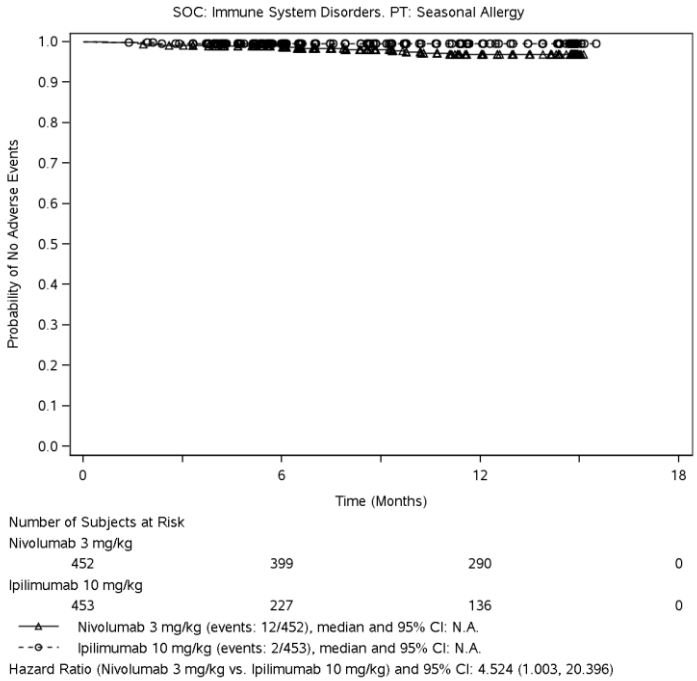


Abbildung 4-197 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT saisonale Allergie aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

Jegliche UE – CA209-238 (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

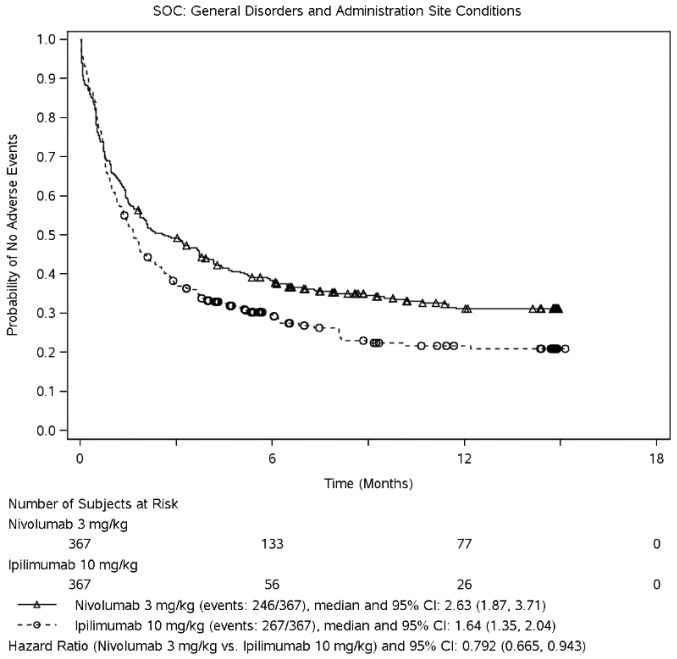


Abbildung 4-198 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

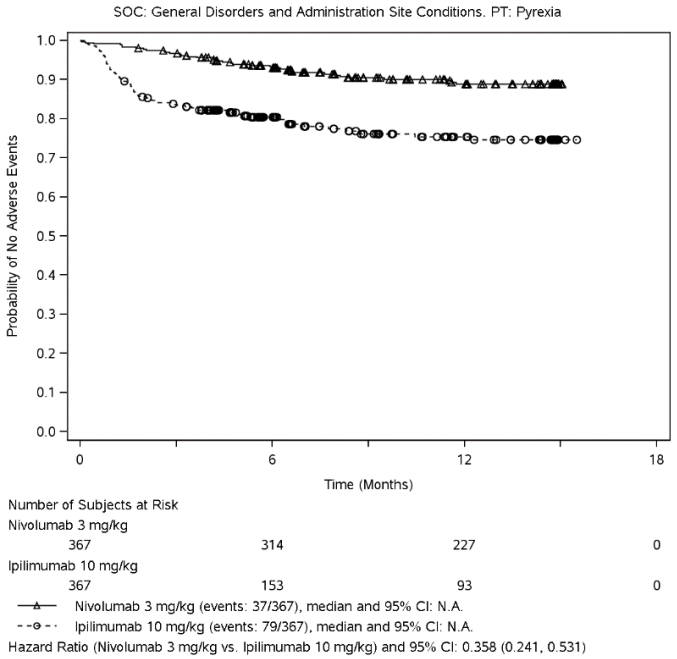


Abbildung 4-199 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fieber aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

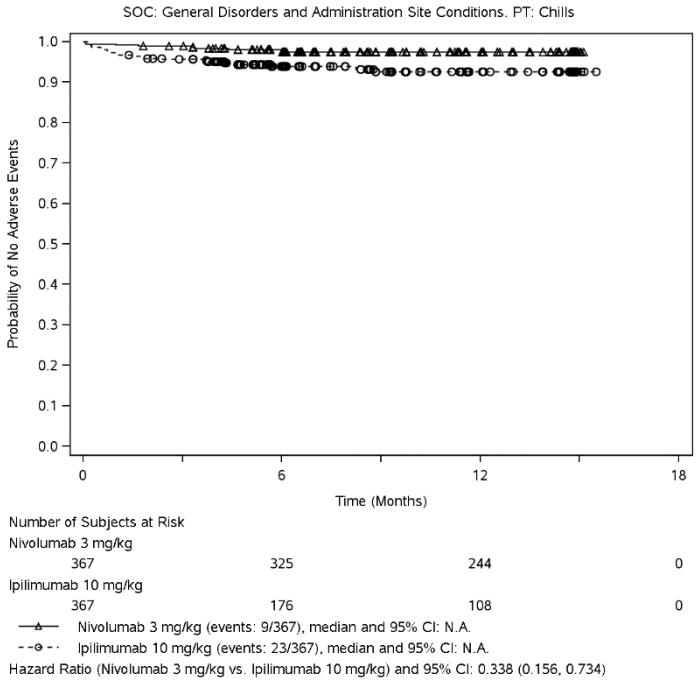


Abbildung 4-200 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schüttelfrost aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

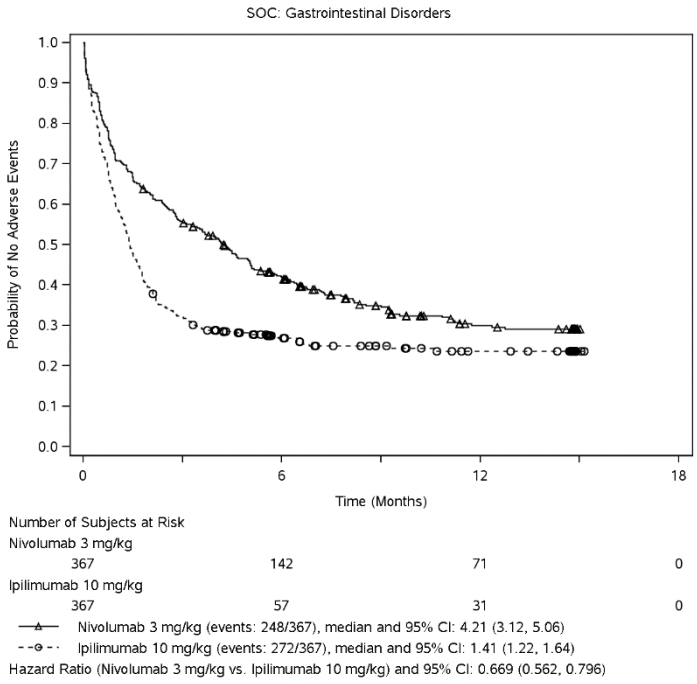


Abbildung 4-201 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

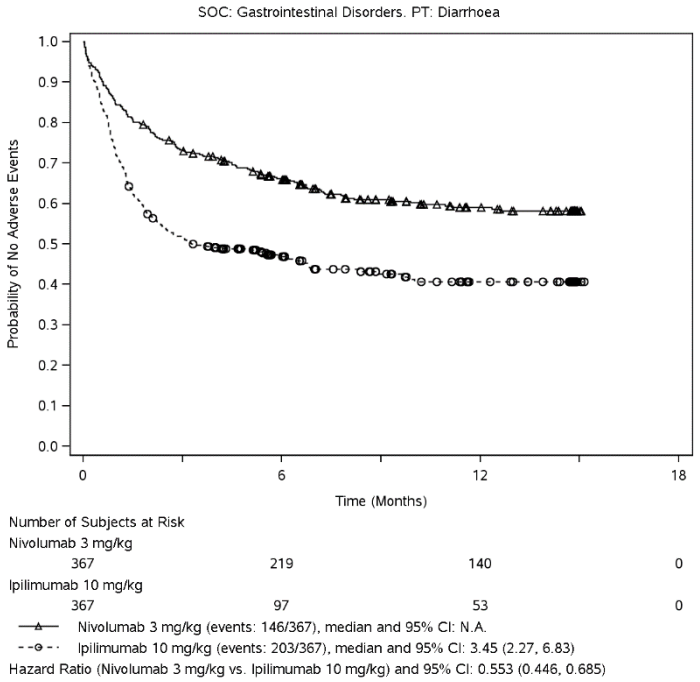


Abbildung 4-202 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Diarrhoe aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

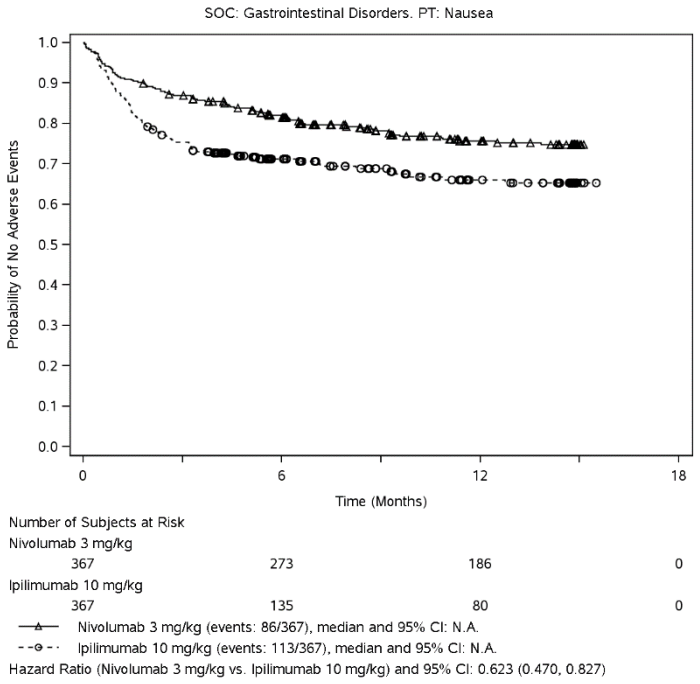


Abbildung 4-203 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Übelkeit aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

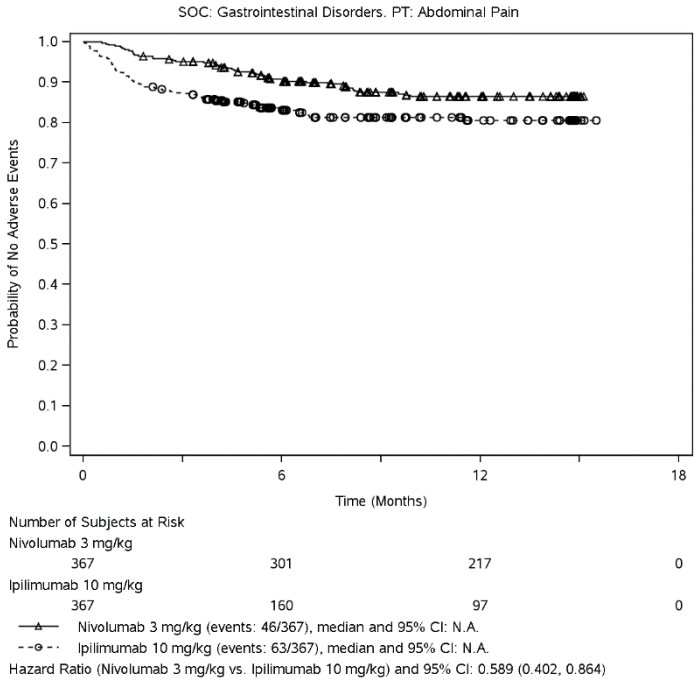


Abbildung 4-204 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Bauchschmerzen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

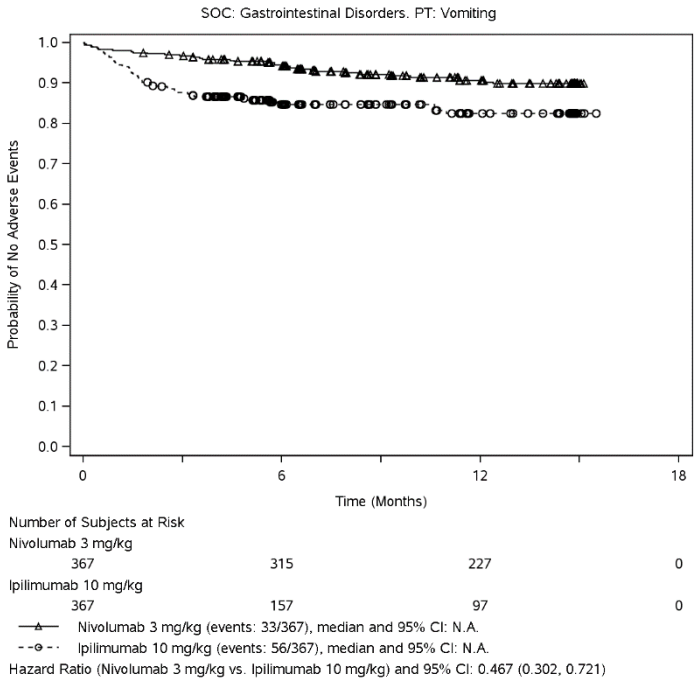


Abbildung 4-205 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Erbrechen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

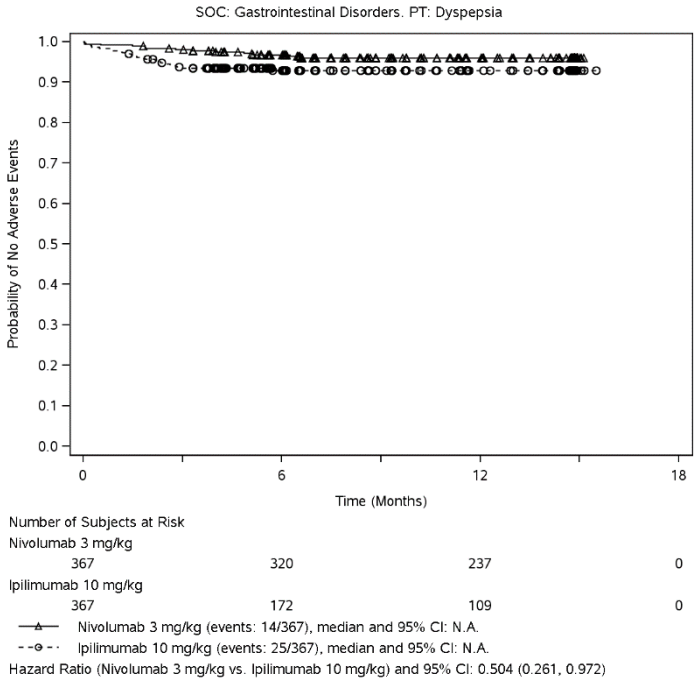


Abbildung 4-206 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Dyspepsie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

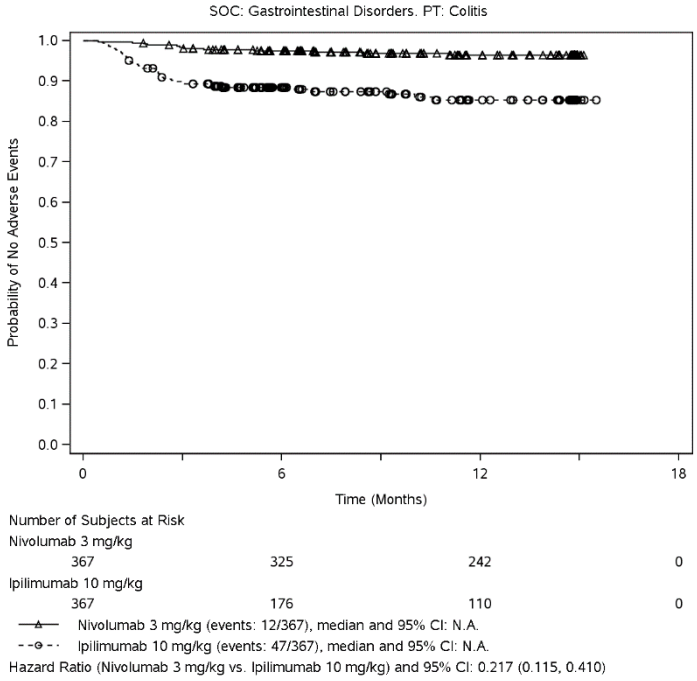


Abbildung 4-207 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kolitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

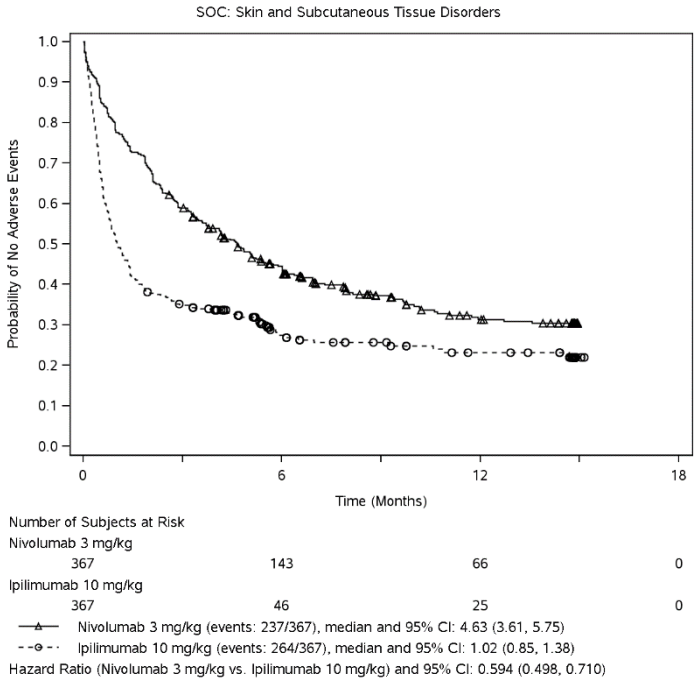


Abbildung 4-208 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

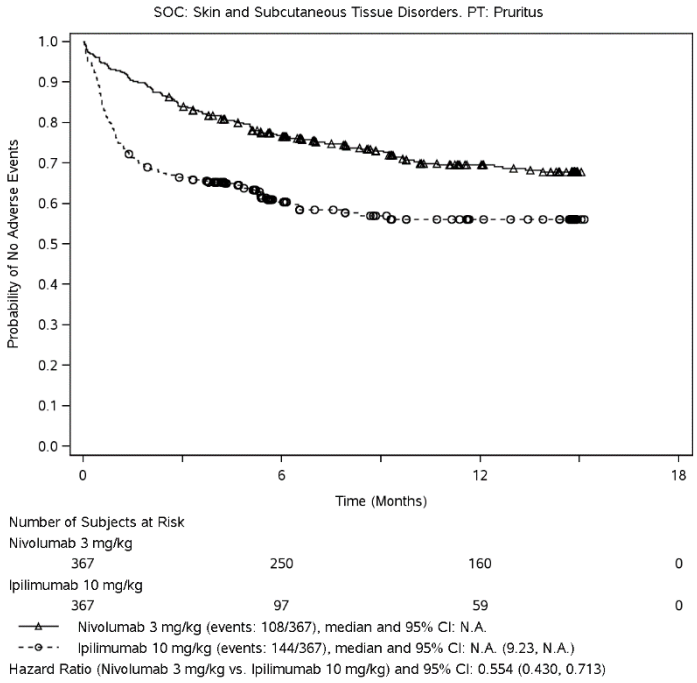


Abbildung 4-209 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Pruritus aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

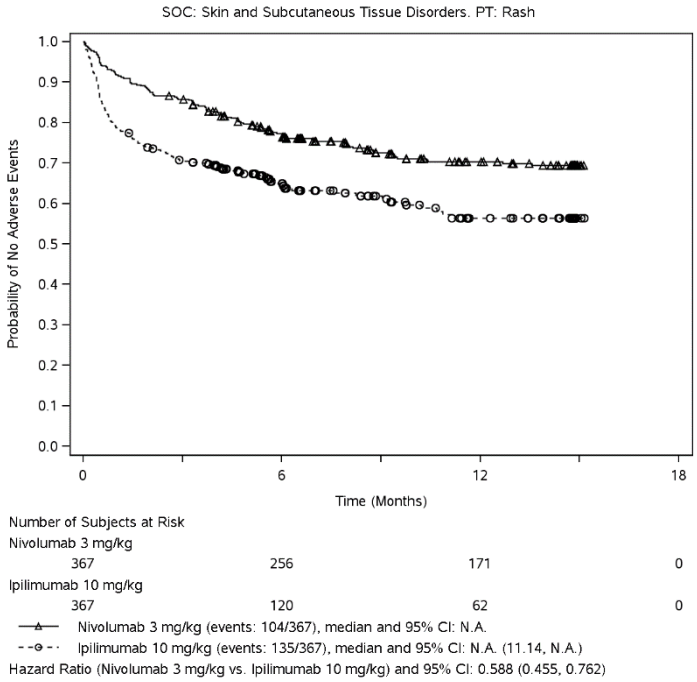


Abbildung 4-210 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Ausschlag aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

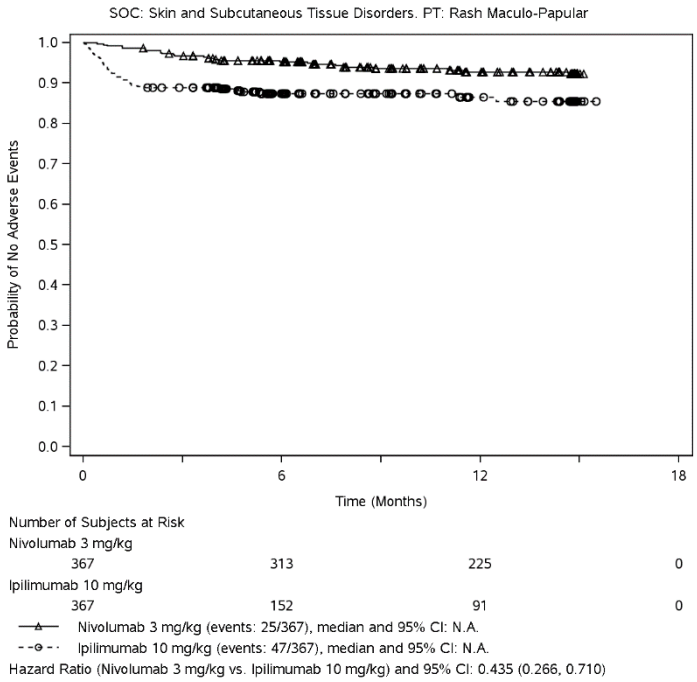


Abbildung 4-211 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - makulopapulöser Ausschlag aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

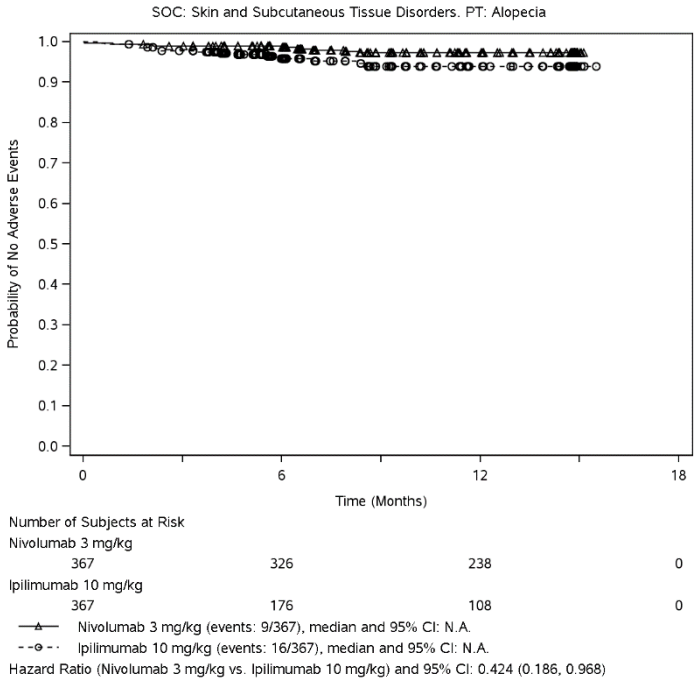


Abbildung 4-212 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT - Alopezie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

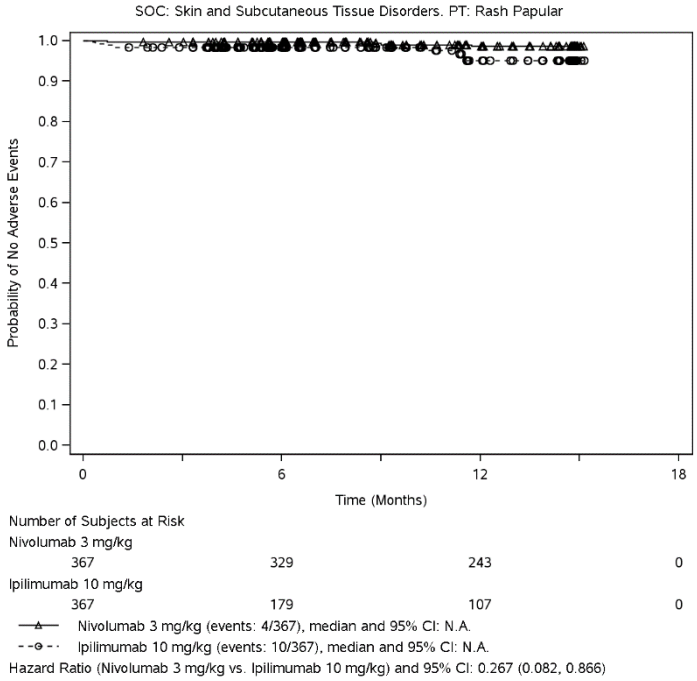


Abbildung 4-213 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT papulöser Ausschlag aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

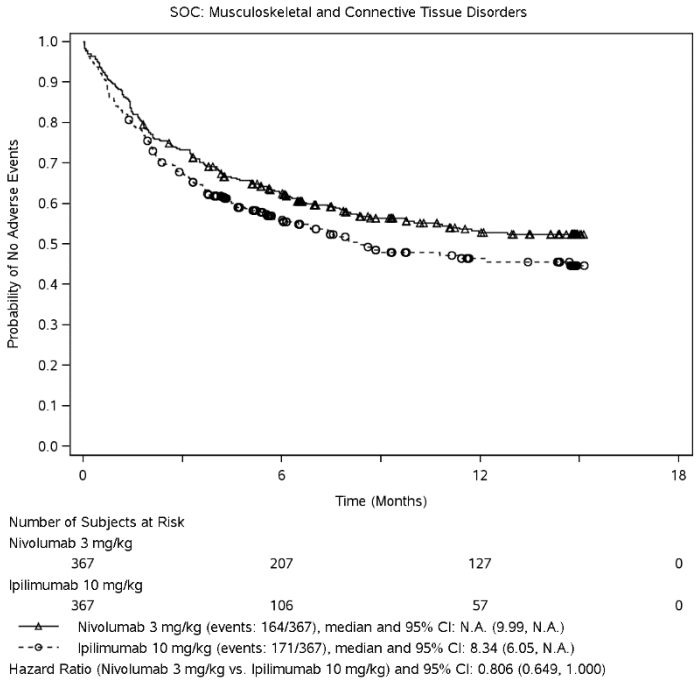


Abbildung 4-214 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Skelettmuskulatur, Bindegewebe- und Knochenerkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

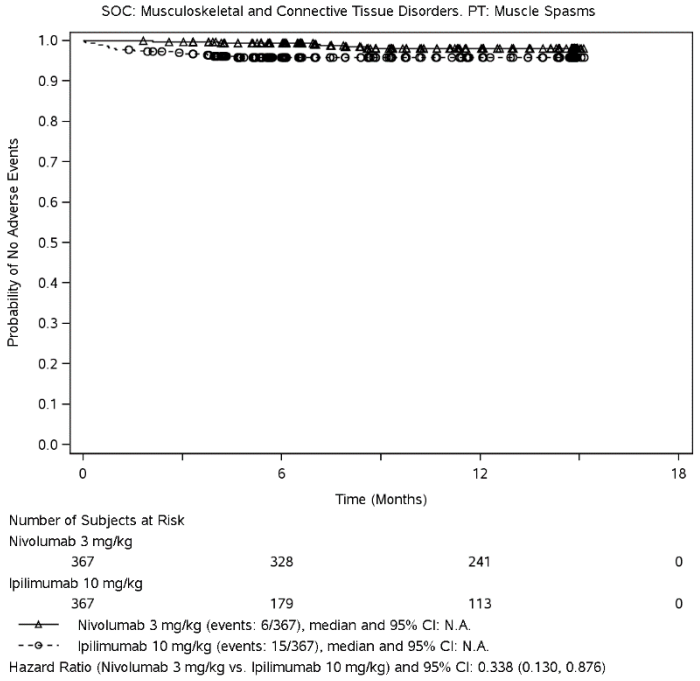


Abbildung 4-215 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Muskelkrämpfe aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

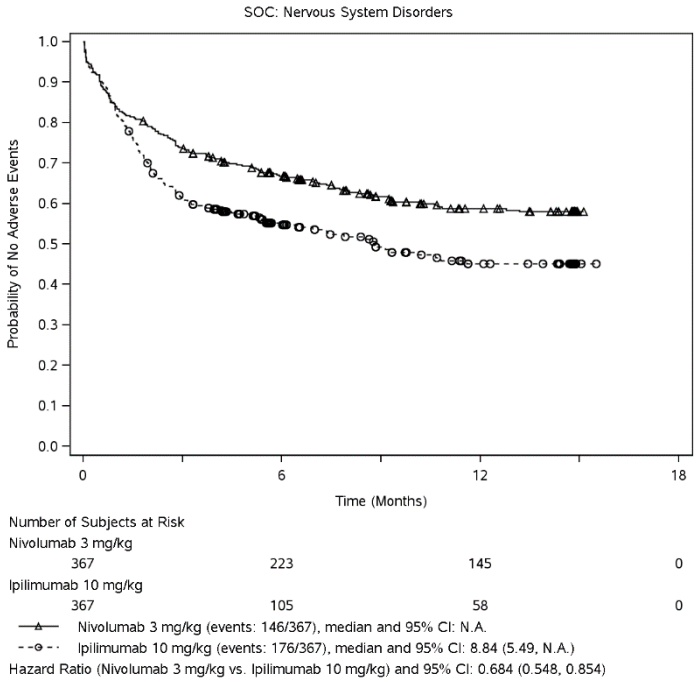


Abbildung 4-216 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

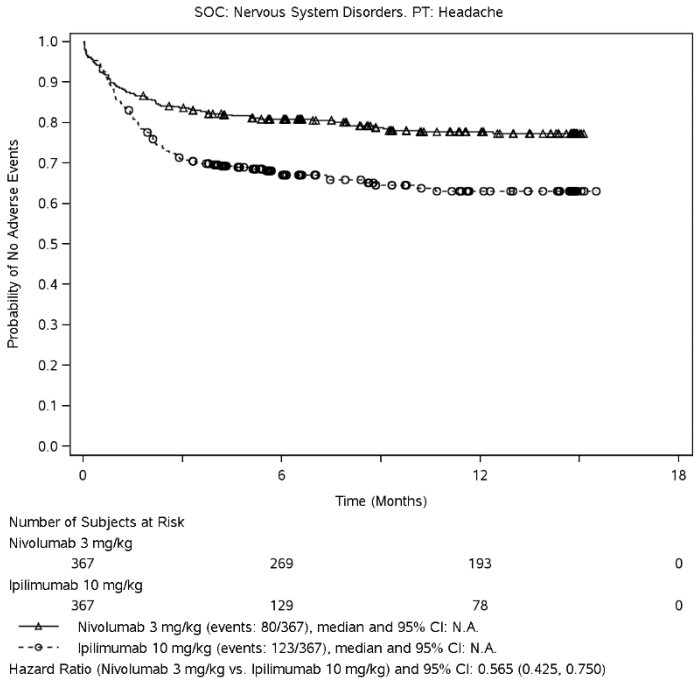


Abbildung 4-217 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kopfschmerzen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

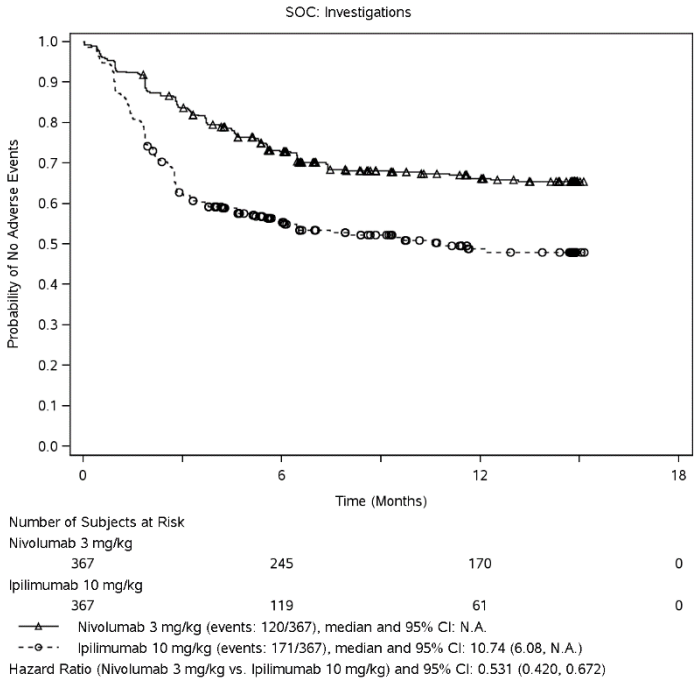


Abbildung 4-218 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

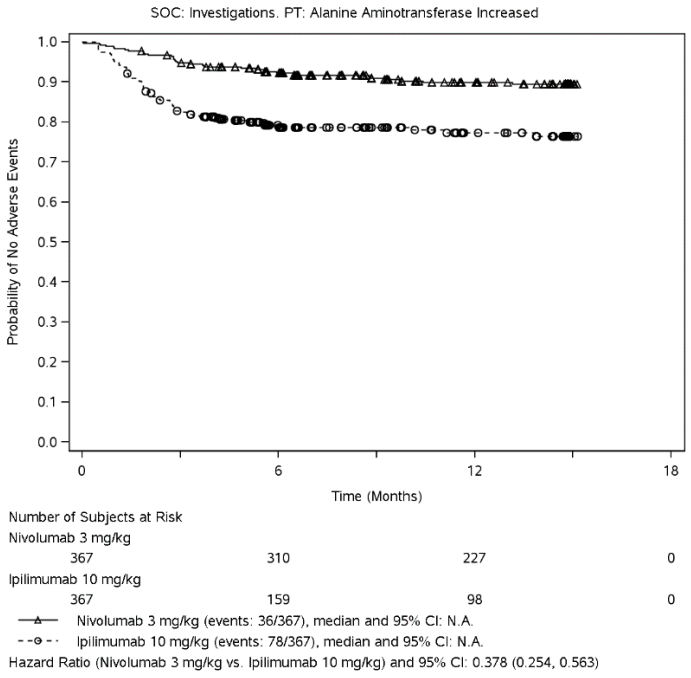


Abbildung 4-219 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

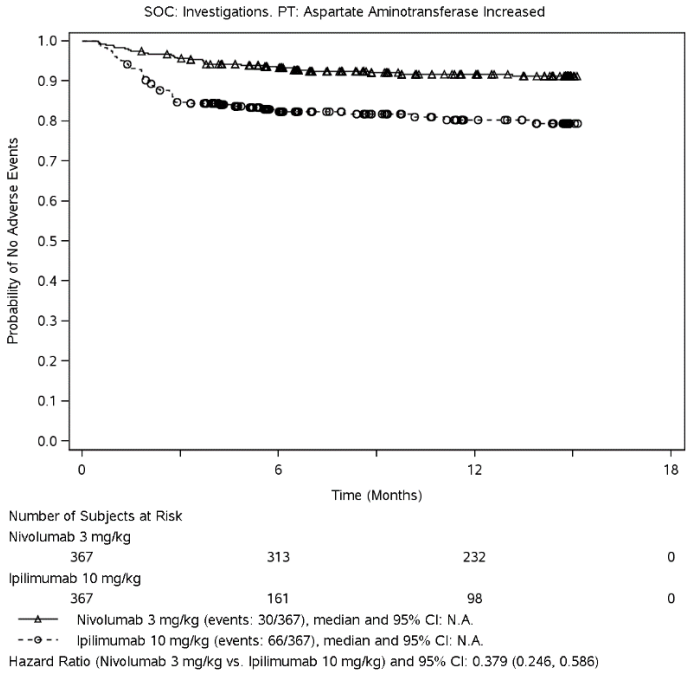


Abbildung 4-220 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

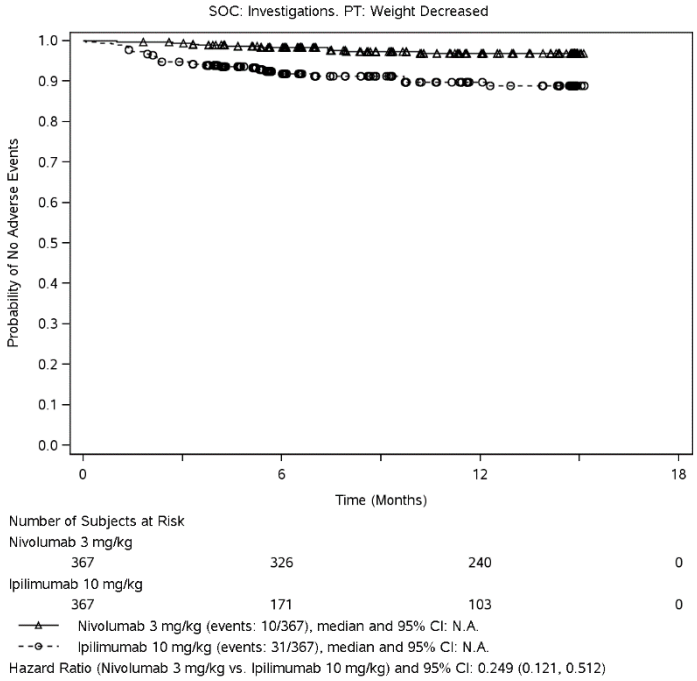


Abbildung 4-221 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gewichtsabnahme aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

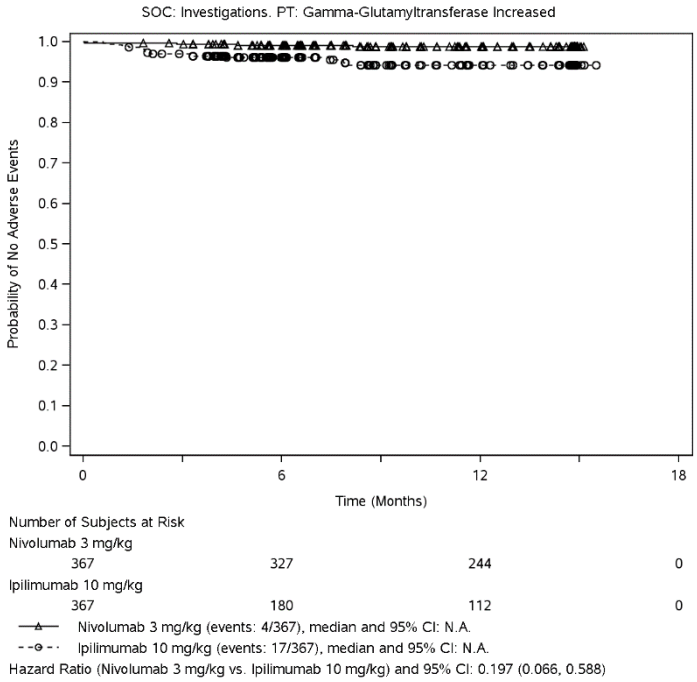


Abbildung 4-222 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gamma-Glutamyltransferase aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

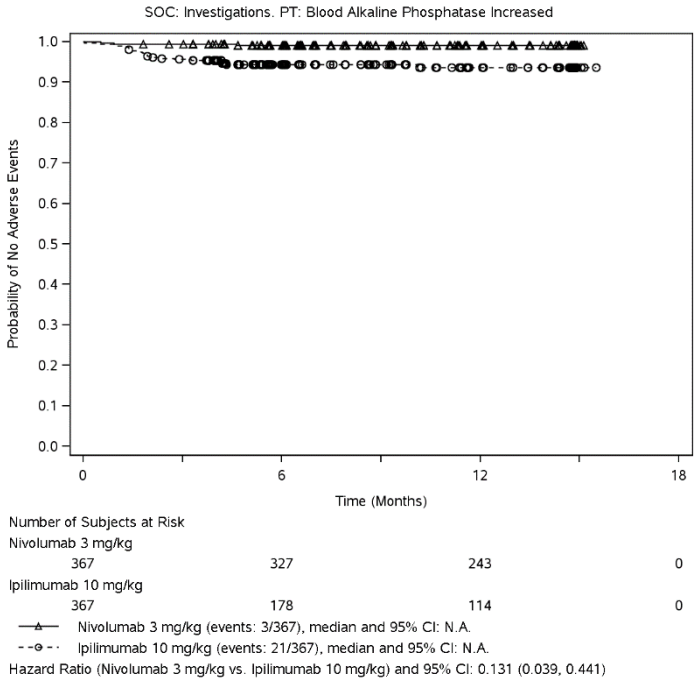


Abbildung 4-223 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

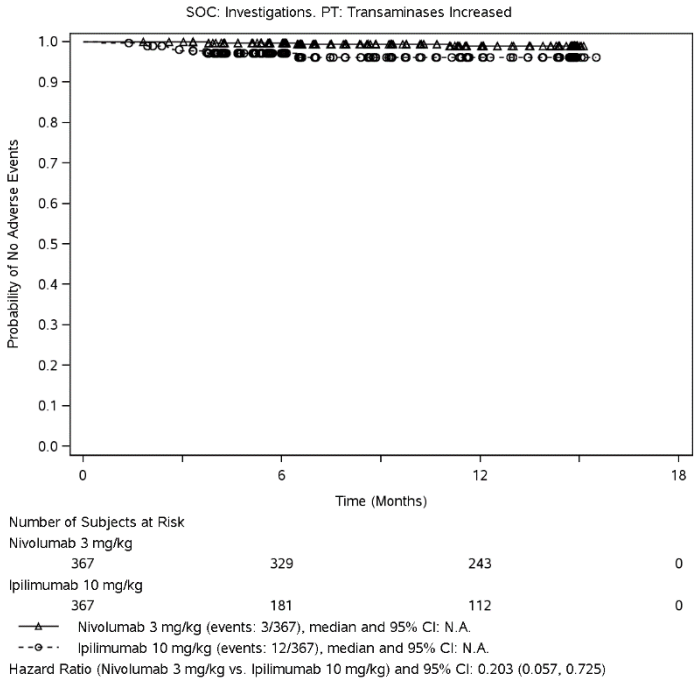


Abbildung 4-224 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Transaminase erhöht aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

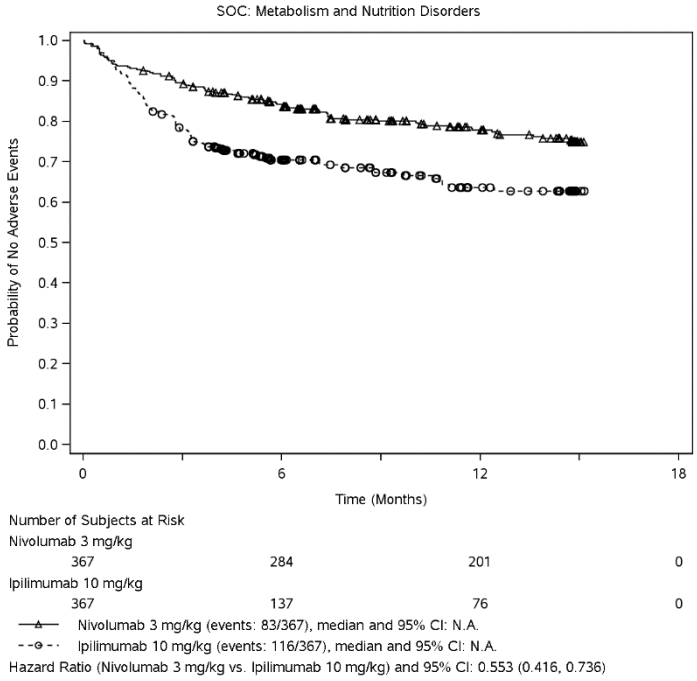


Abbildung 4-225 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

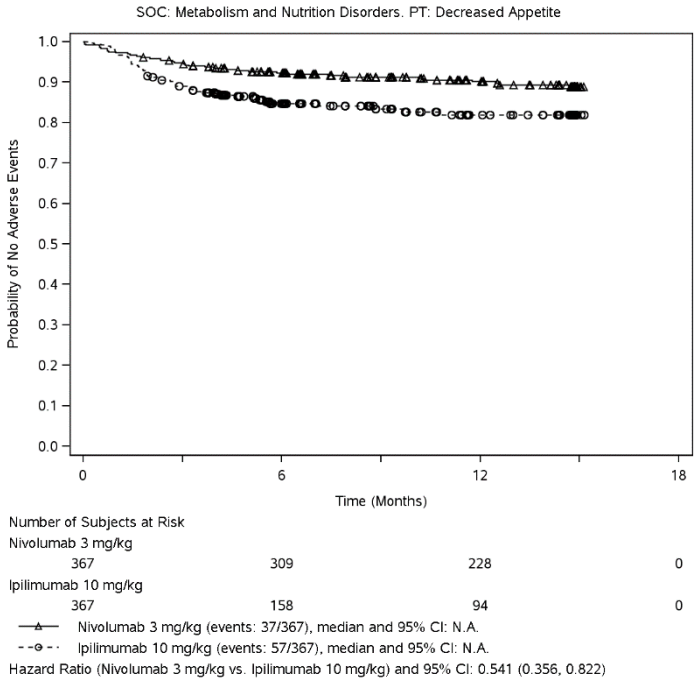


Abbildung 4-226 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Appetit vermindert aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

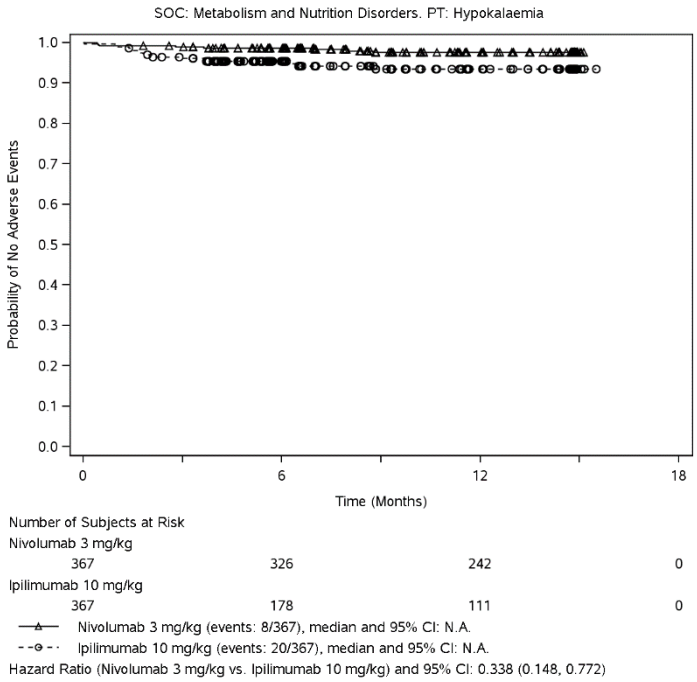


Abbildung 4-227 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokaliämie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

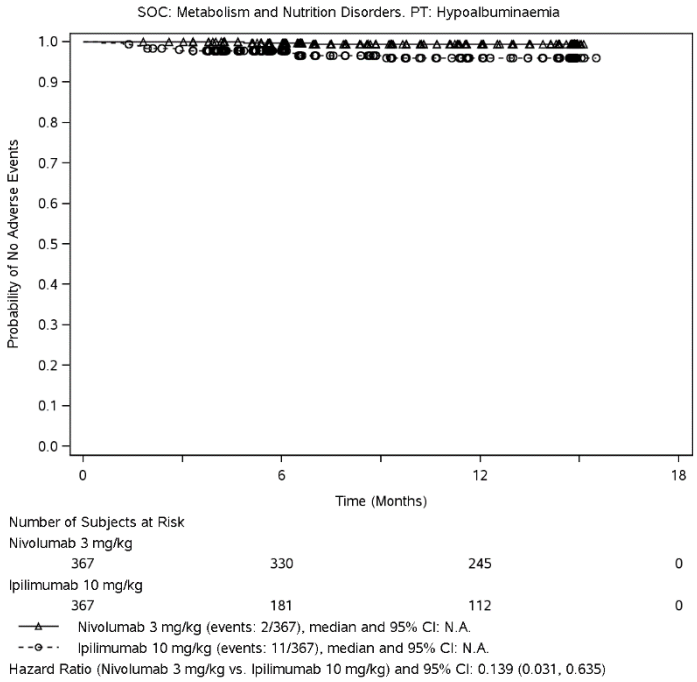


Abbildung 4-228 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypoalbuminämie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

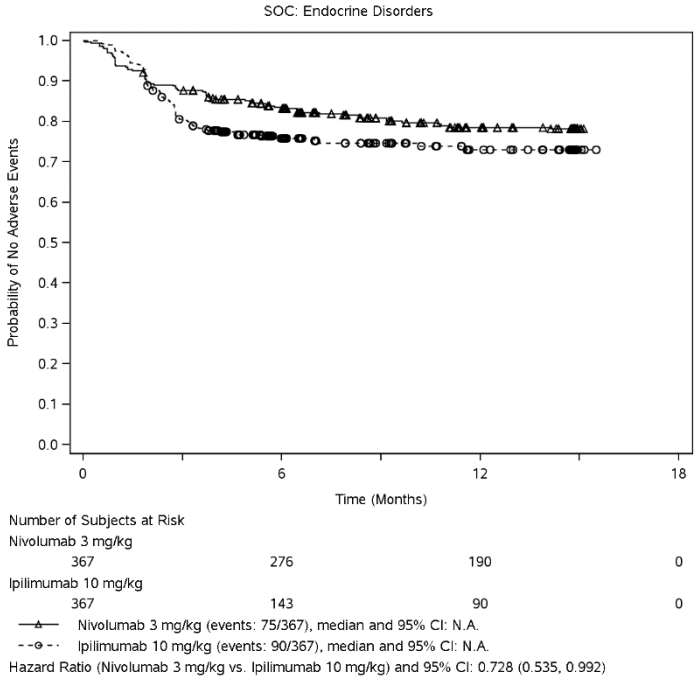


Abbildung 4-229 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

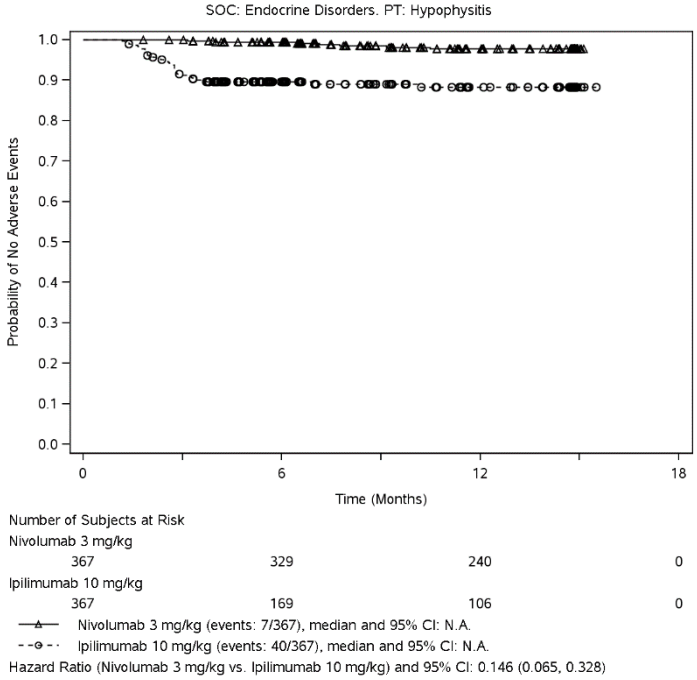


Abbildung 4-230 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

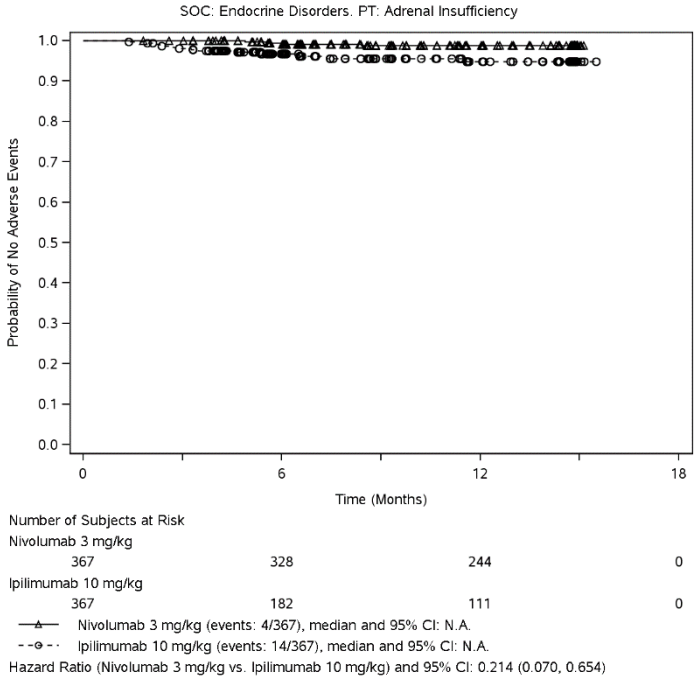


Abbildung 4-231 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nebennierenrindeninsuffizienz aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

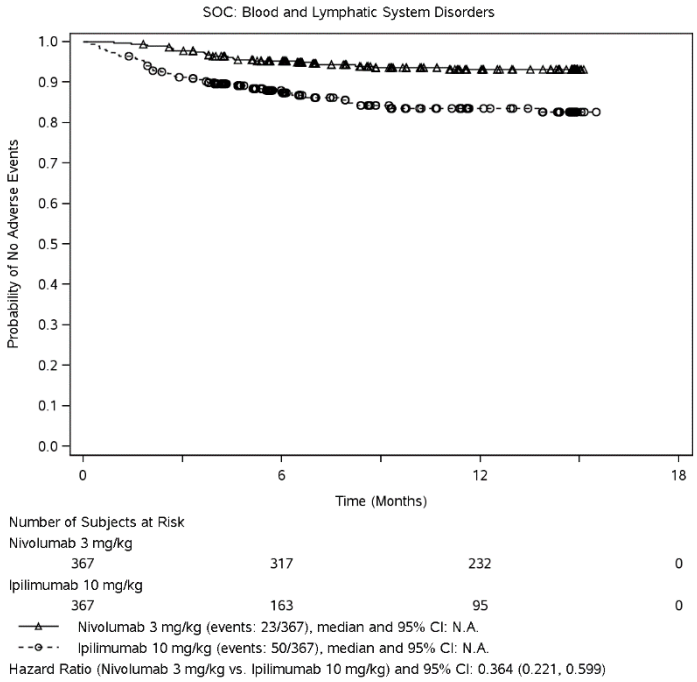


Abbildung 4-232 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Blut und Lymphsystems aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

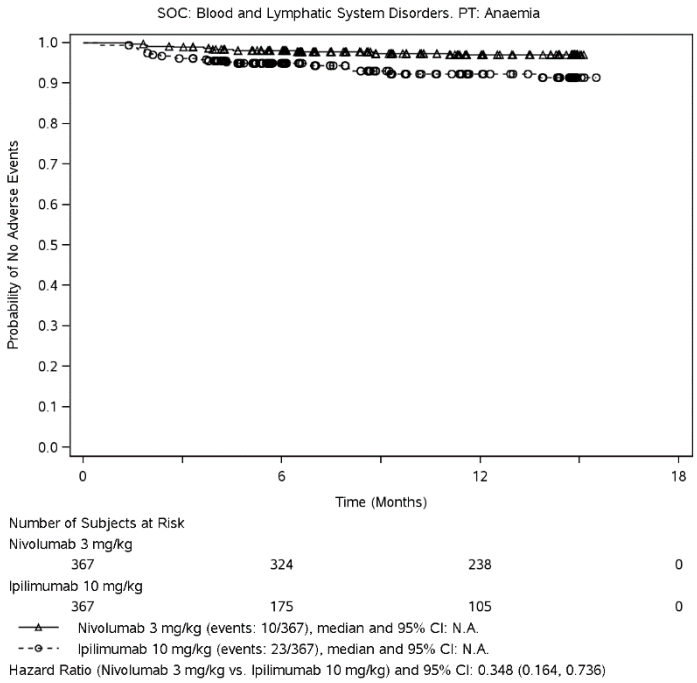


Abbildung 4-233 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Anämie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

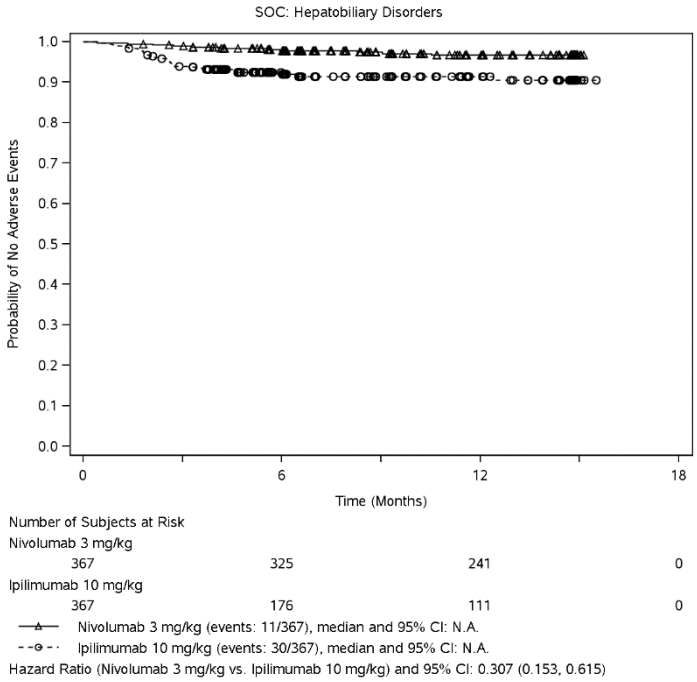


Abbildung 4-234 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Leber – und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

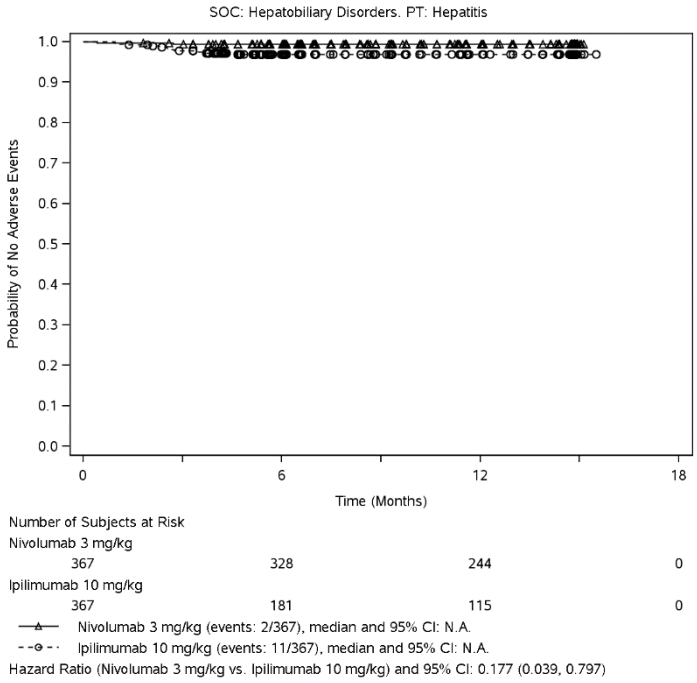


Abbildung 4-235 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hepatitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

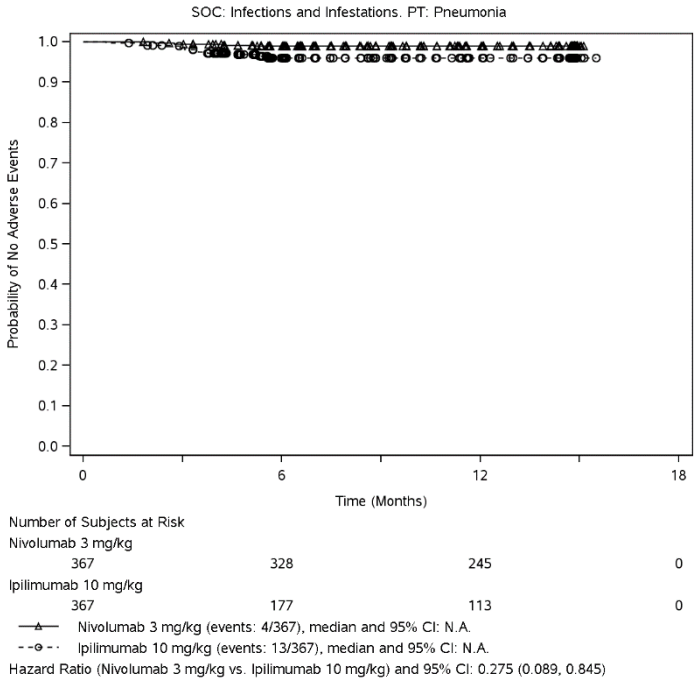


Abbildung 4-236 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonie aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

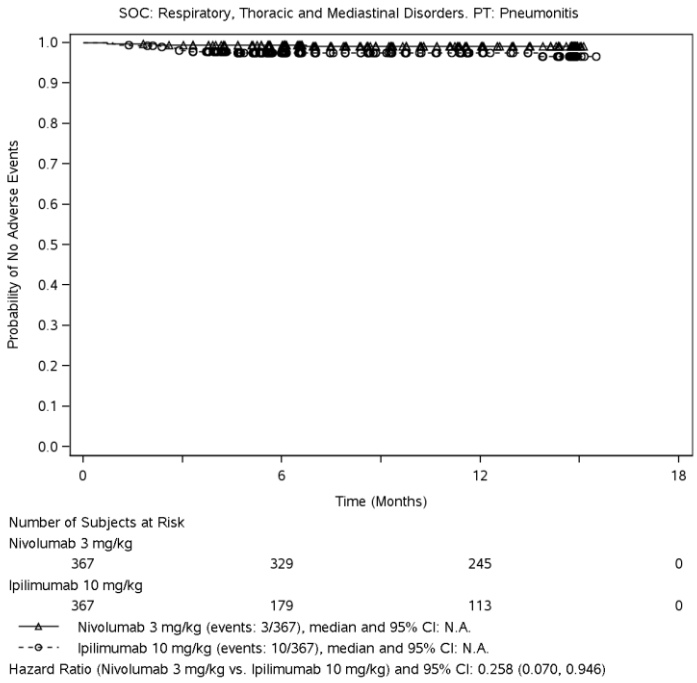


Abbildung 4-237 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

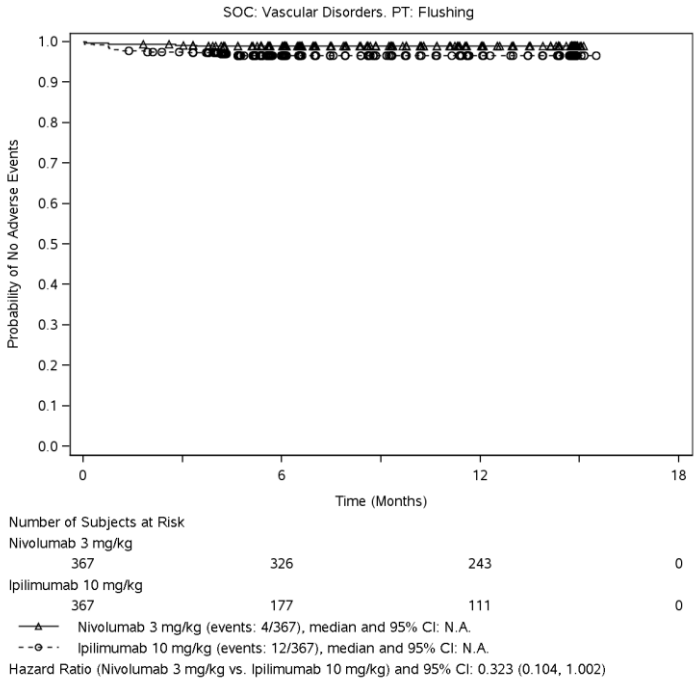


Abbildung 4-238 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Flush aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

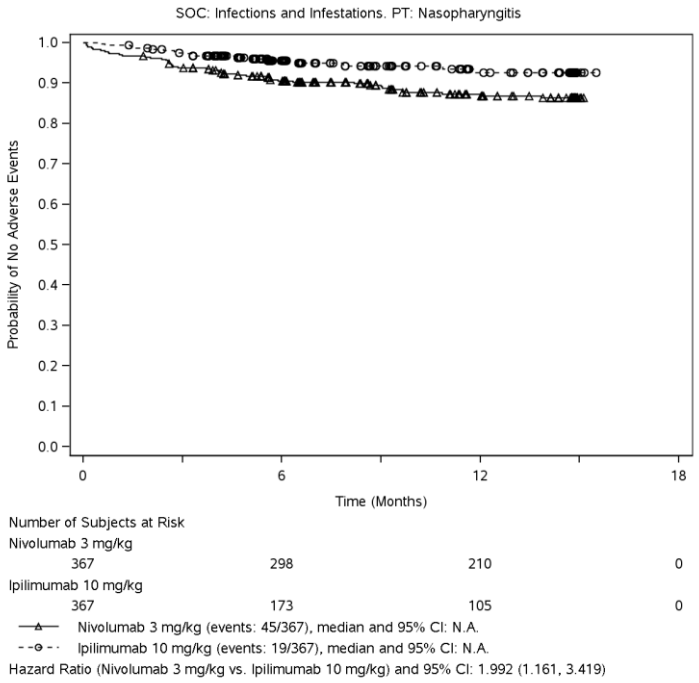


Abbildung 4-239 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nasopharyngitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

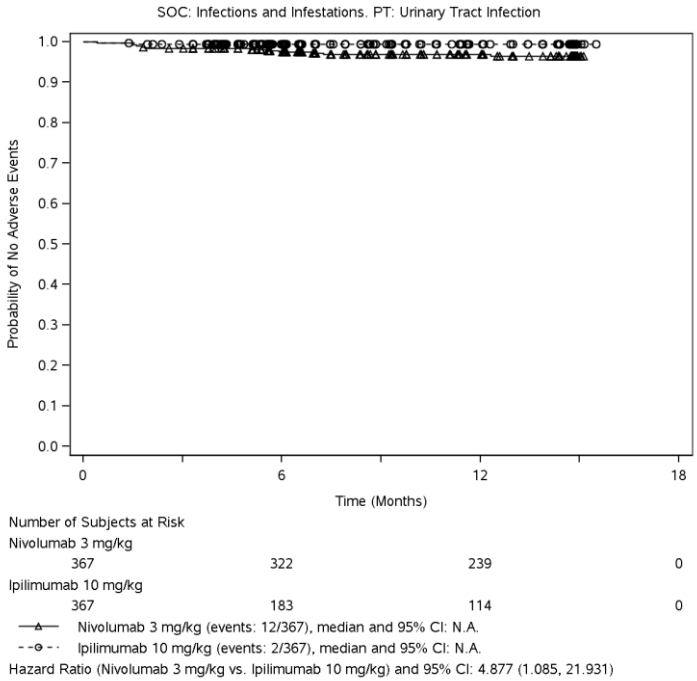


Abbildung 4-240 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Harnwegsinfekt aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

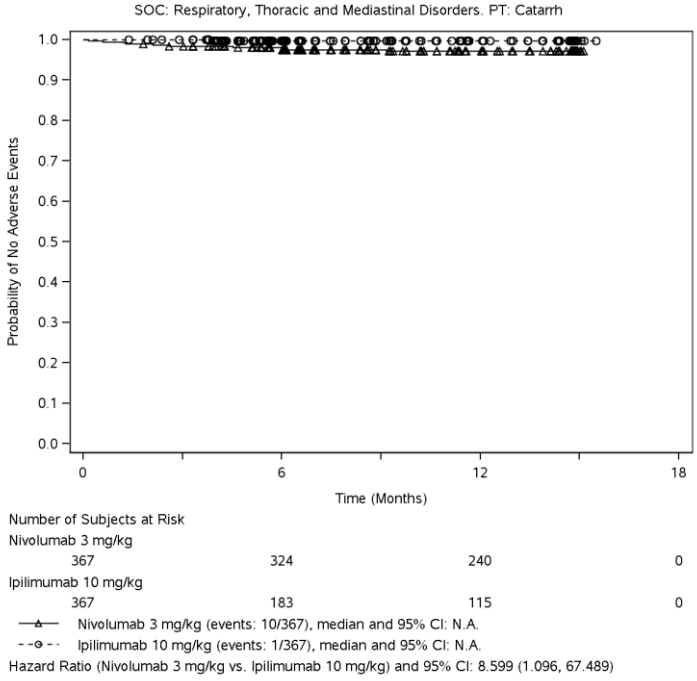


Abbildung 4-241 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Katarrh aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Schwerwiegende UE – CA209-238 (Gesamtpopulation)

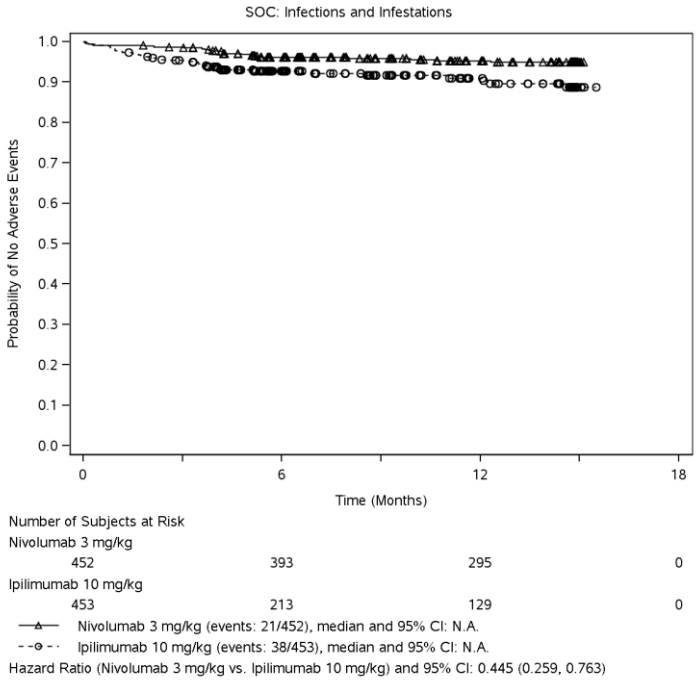


Abbildung 4-242 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

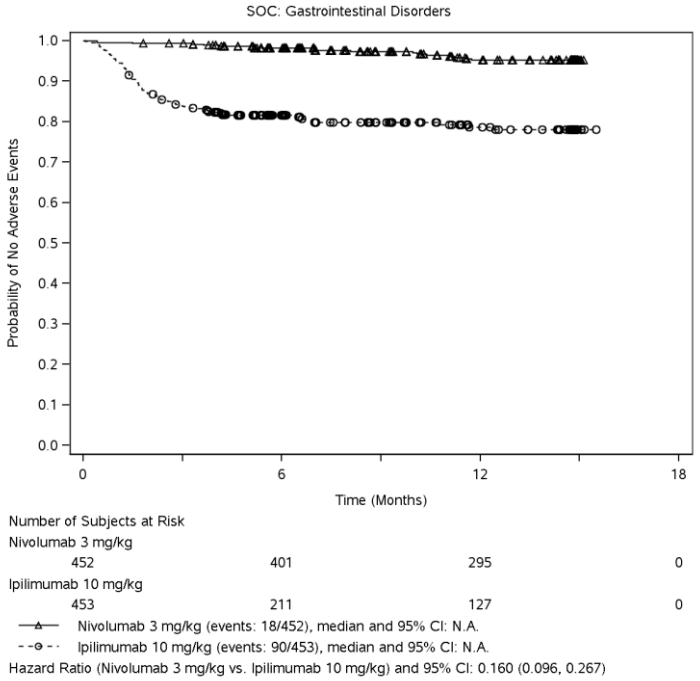


Abbildung 4-243 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

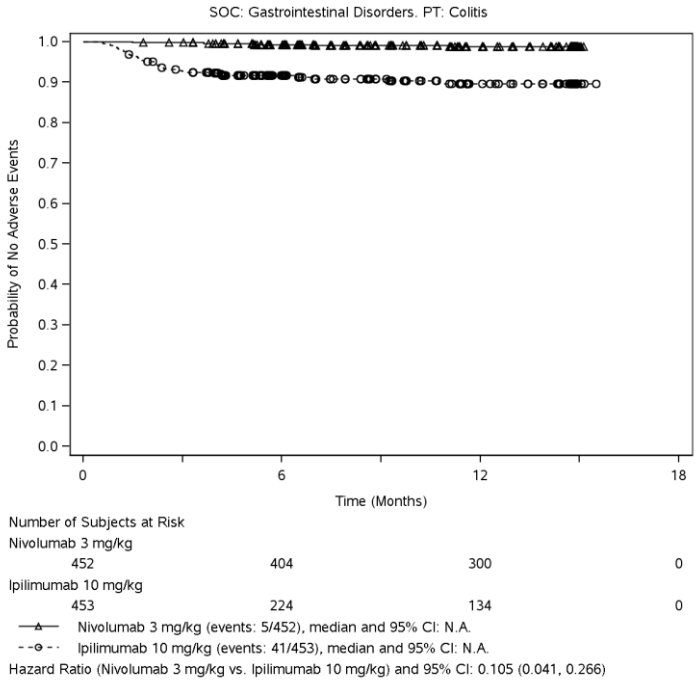


Abbildung 4-244 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Kolitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

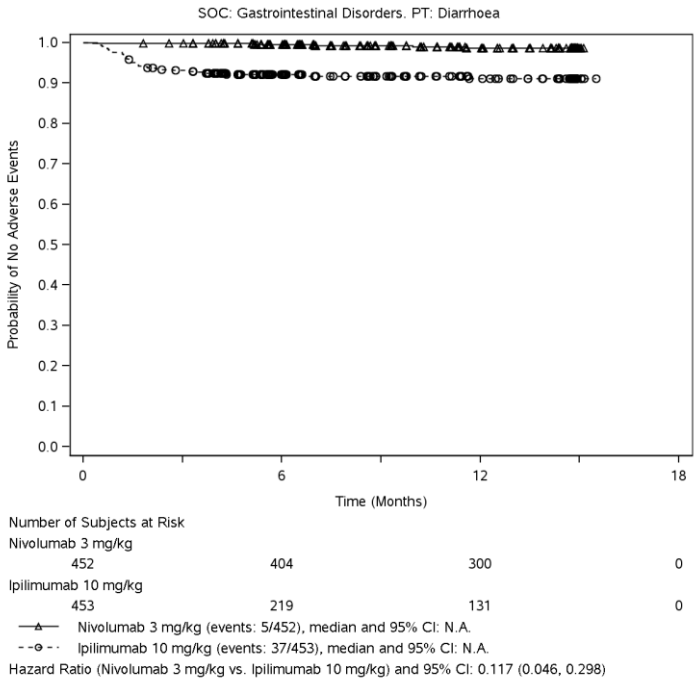


Abbildung 4-245 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

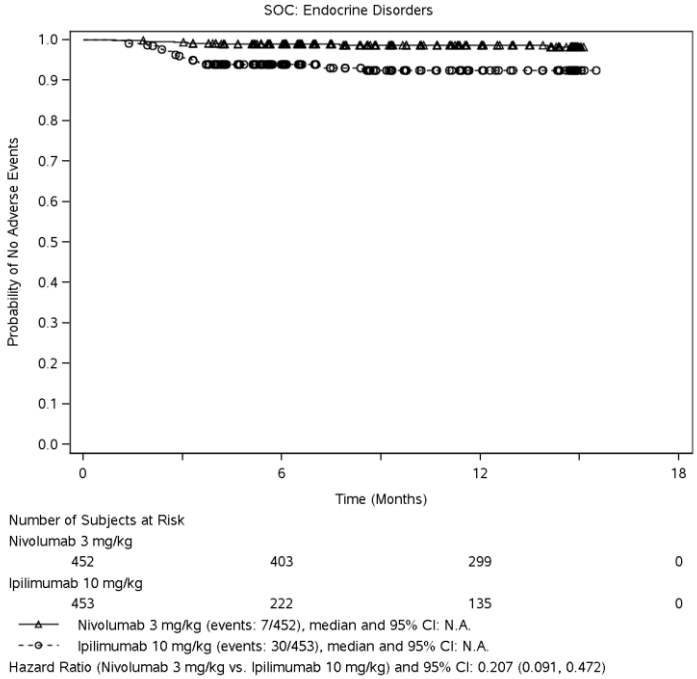


Abbildung 4-246 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

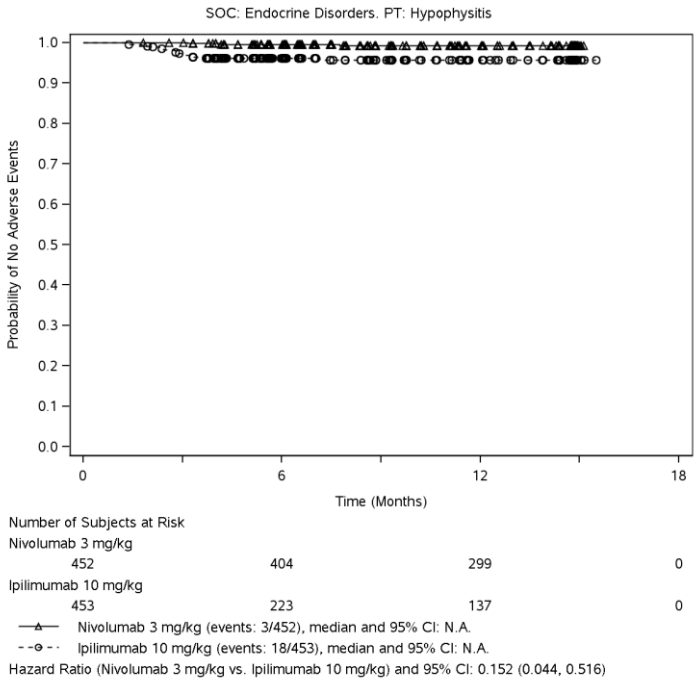


Abbildung 4-247 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

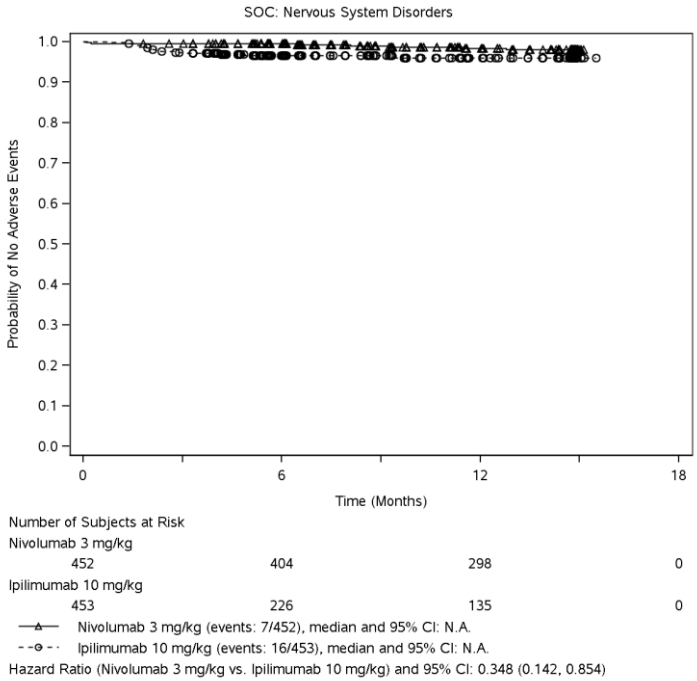


Abbildung 4-248 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

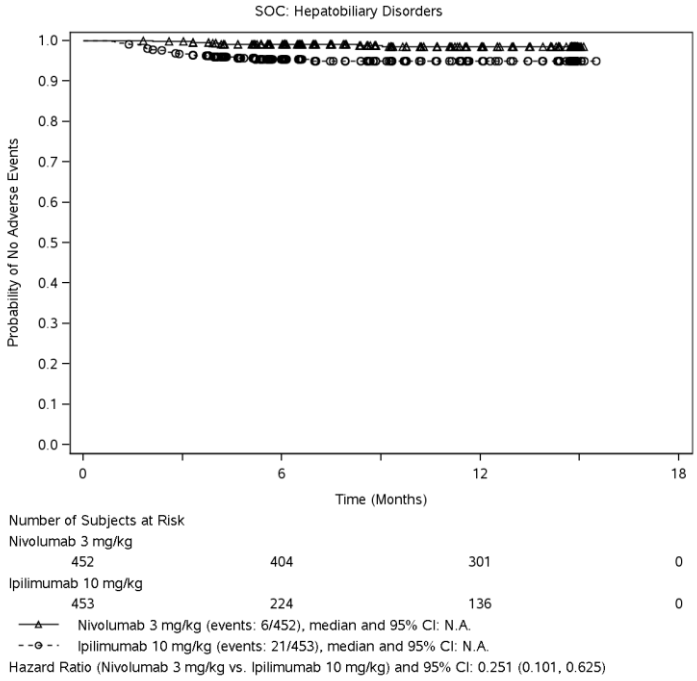


Abbildung 4-249 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

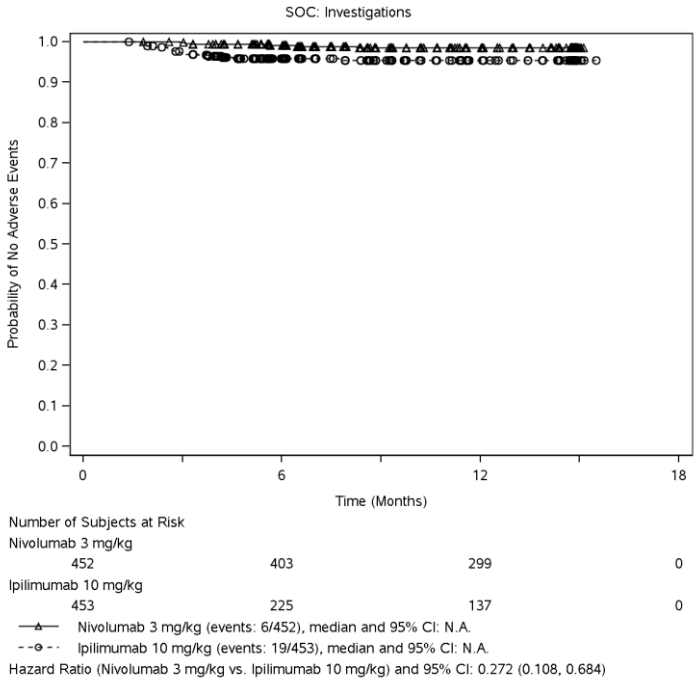


Abbildung 4-250 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

Schwerwiegende UE – CA209-238 (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

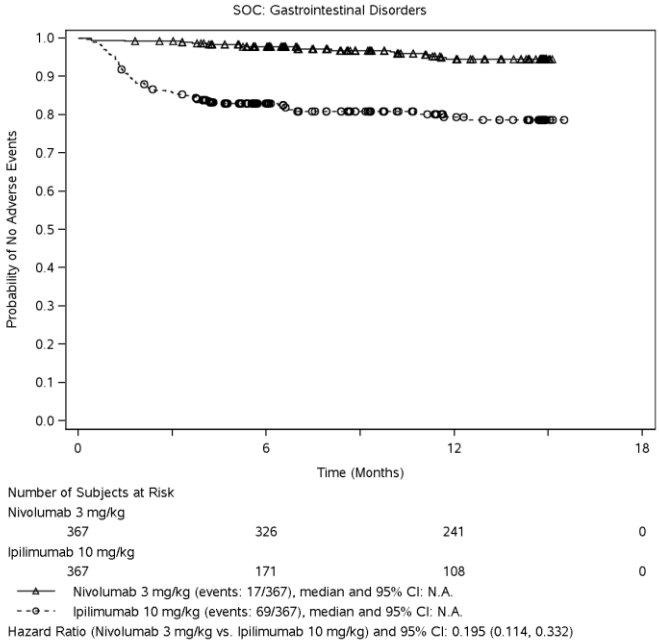


Abbildung 4-251 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

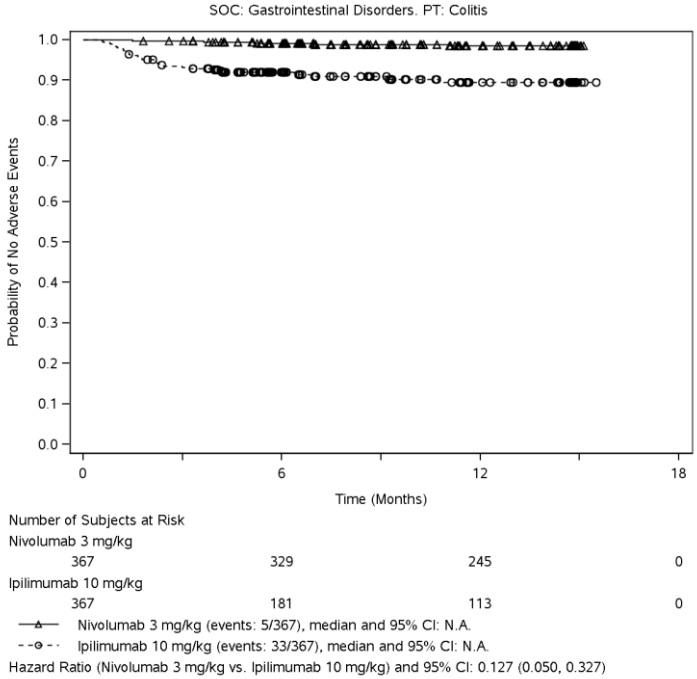


Abbildung 4-252 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Kolitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

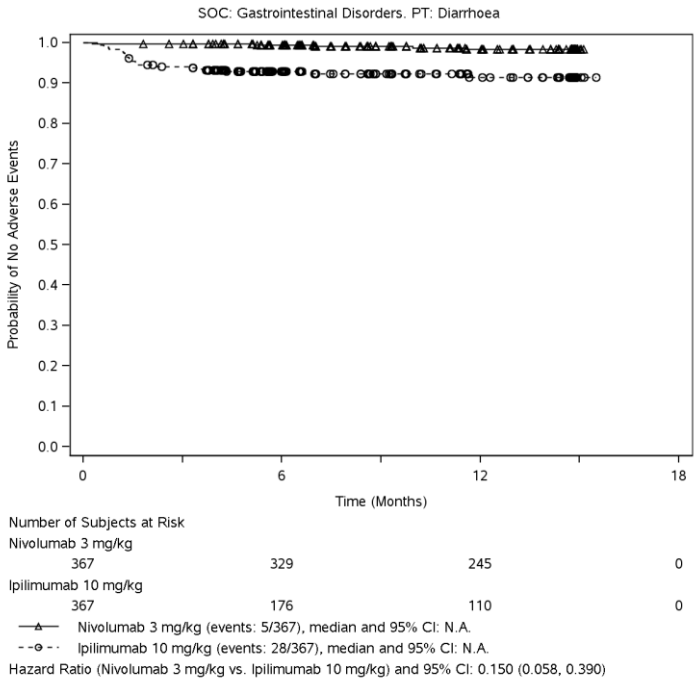


Abbildung 4-253 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

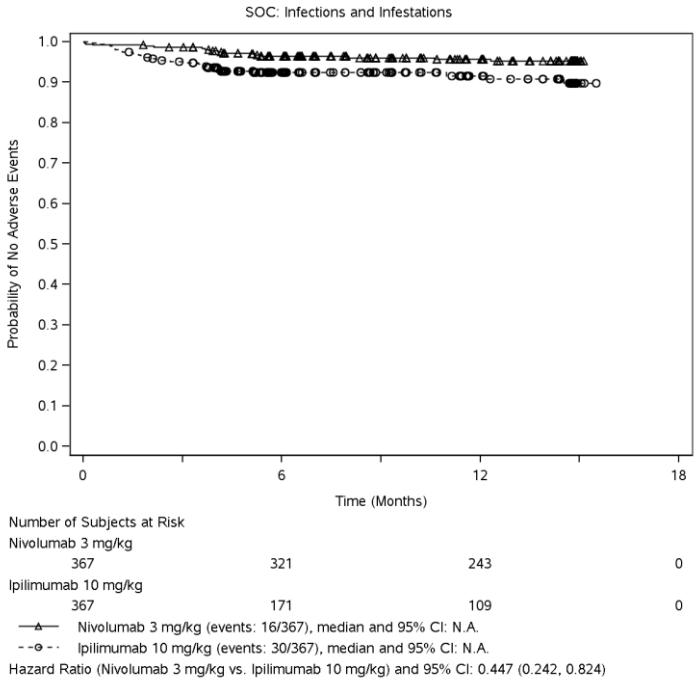


Abbildung 4-254 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

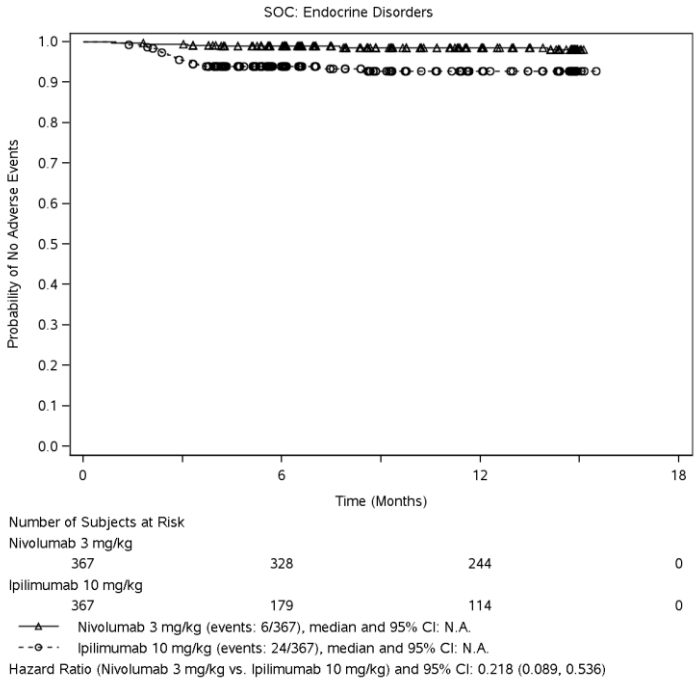


Abbildung 4-255 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

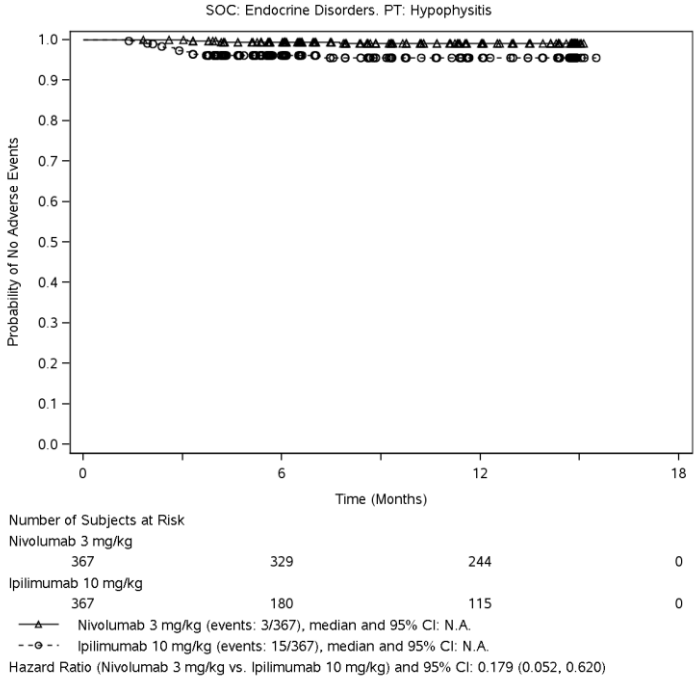


Abbildung 4-256 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

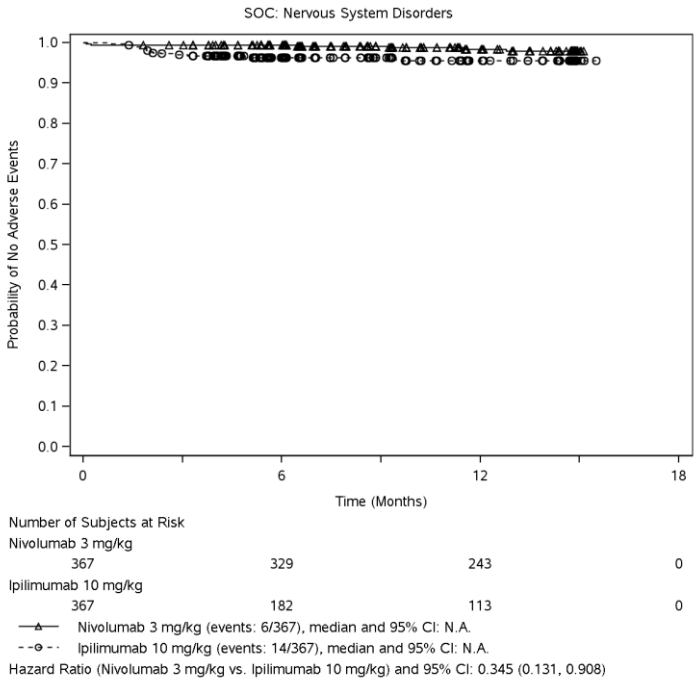


Abbildung 4-257 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

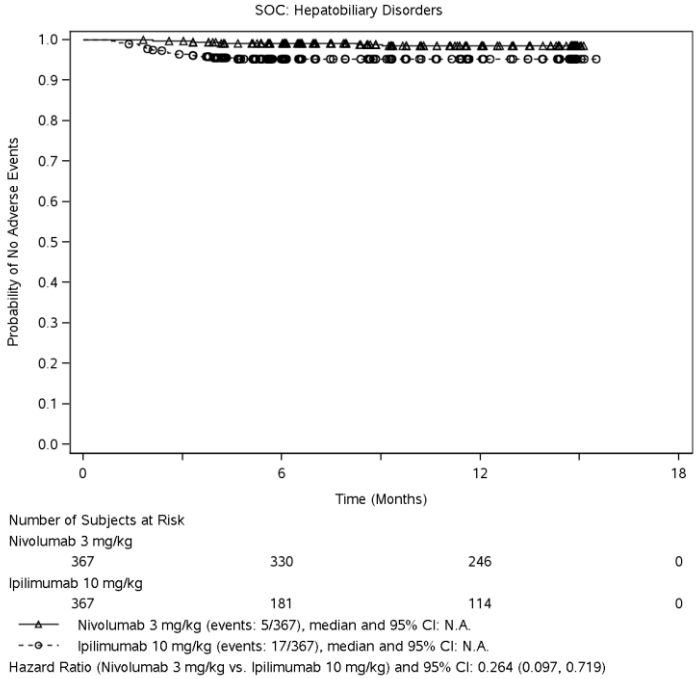


Abbildung 4-258 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Leber – und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

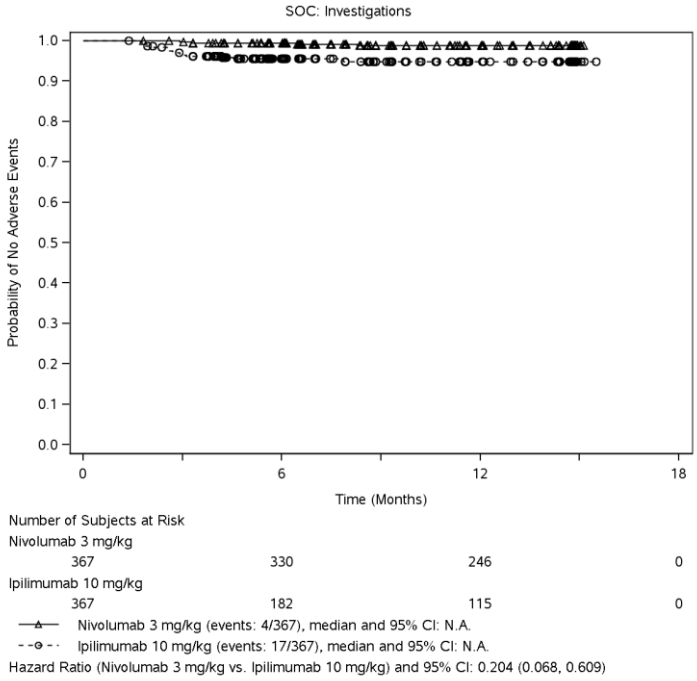


Abbildung 4-259 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

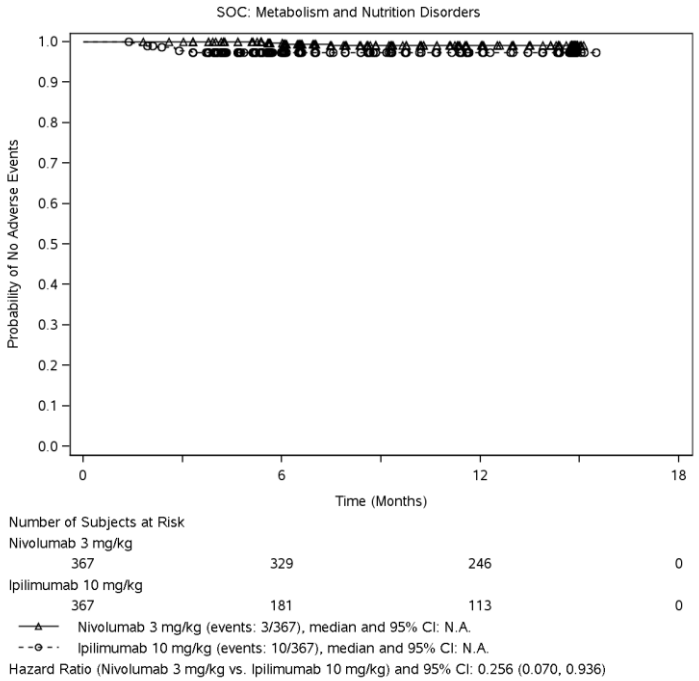


Abbildung 4-260 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten SUE der SOC Stoffwechsel – und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) – CA209-238 (Gesamtpopulation)

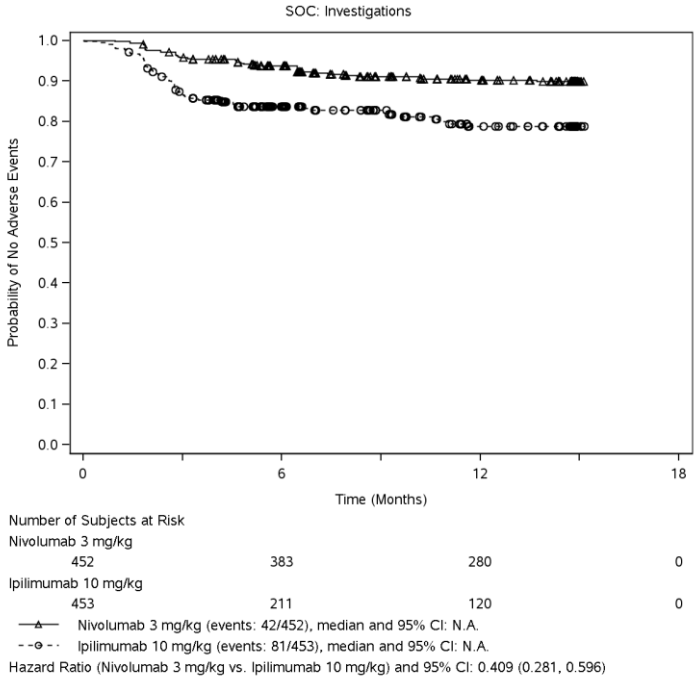


Abbildung 4-261 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Untersuchungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

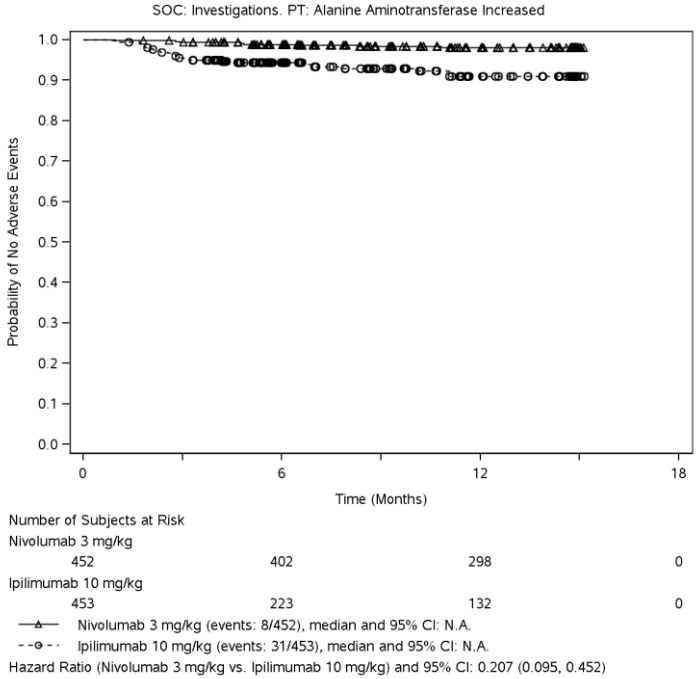


Abbildung 4-262 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Alanin-Aminotranferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

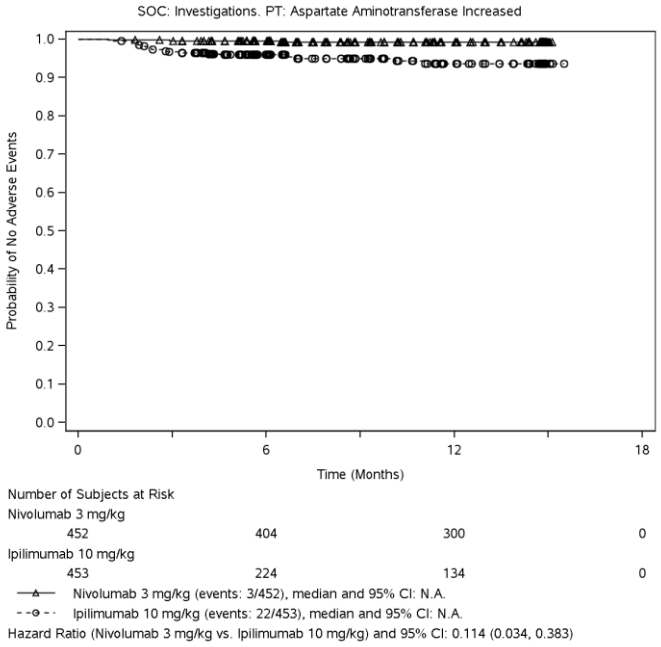


Abbildung 4-263 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Aspartat-Aminotranferase erhöht aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

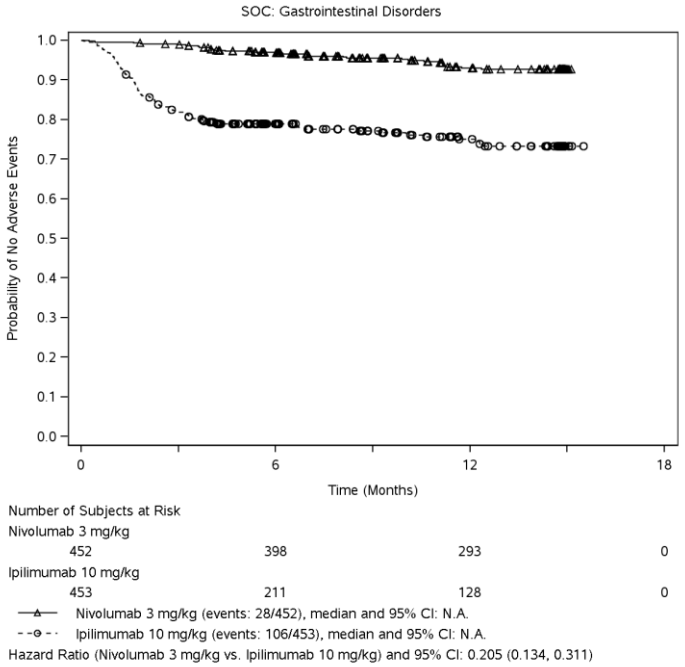


Abbildung 4-264 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

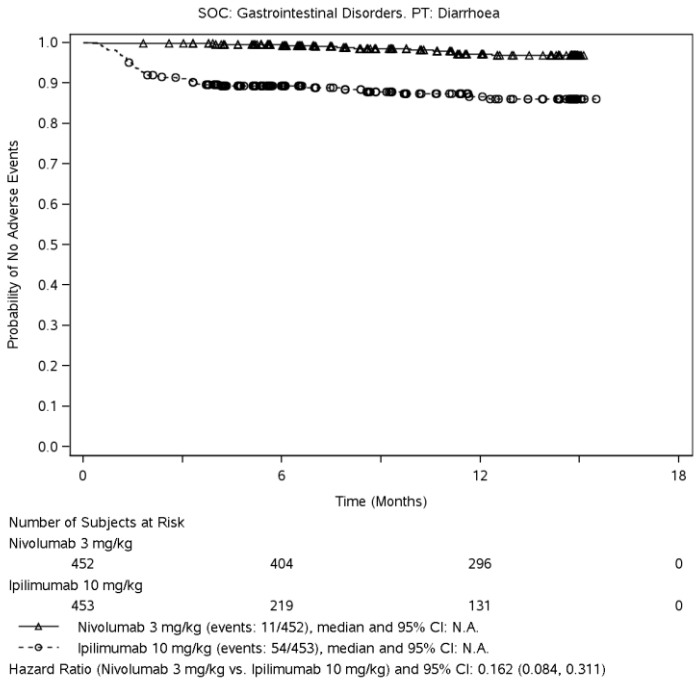


Abbildung 4-265 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

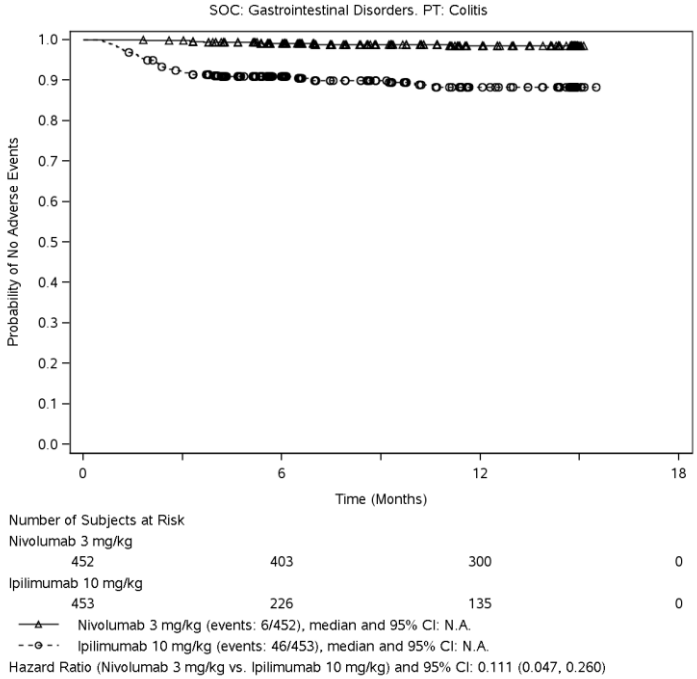


Abbildung 4-266 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kolitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

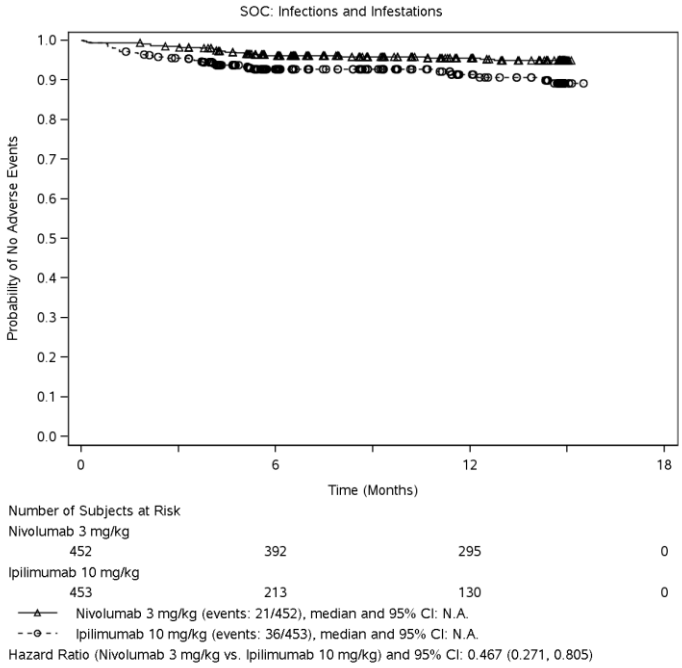


Abbildung 4-267 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

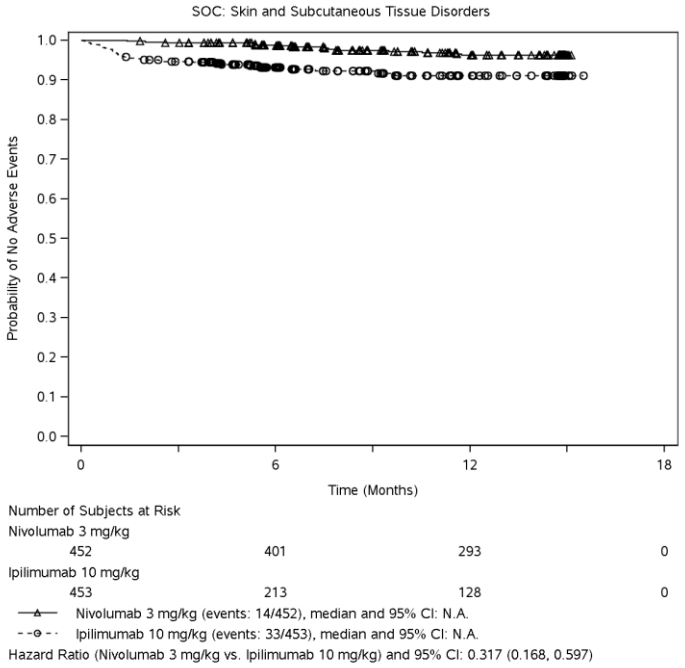


Abbildung 4-268 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

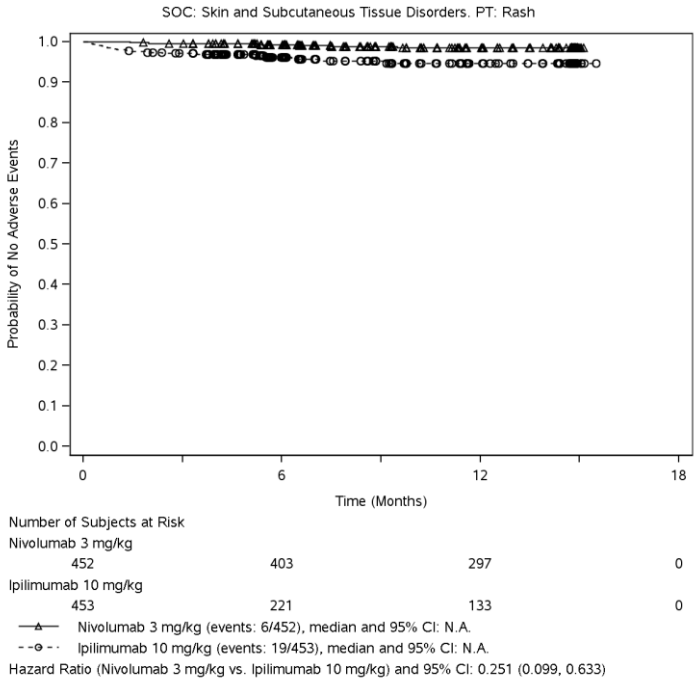


Abbildung 4-269 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Ausschlag aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

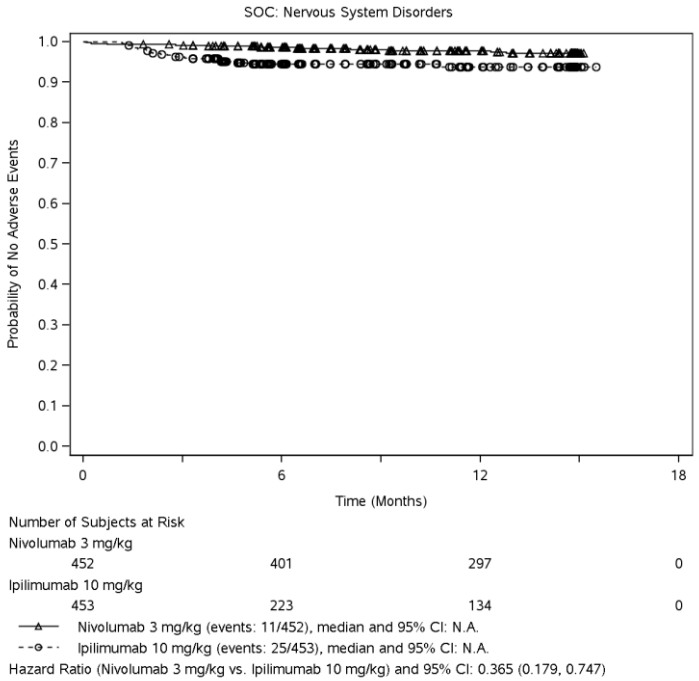


Abbildung 4-270 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung des Nervensystems aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

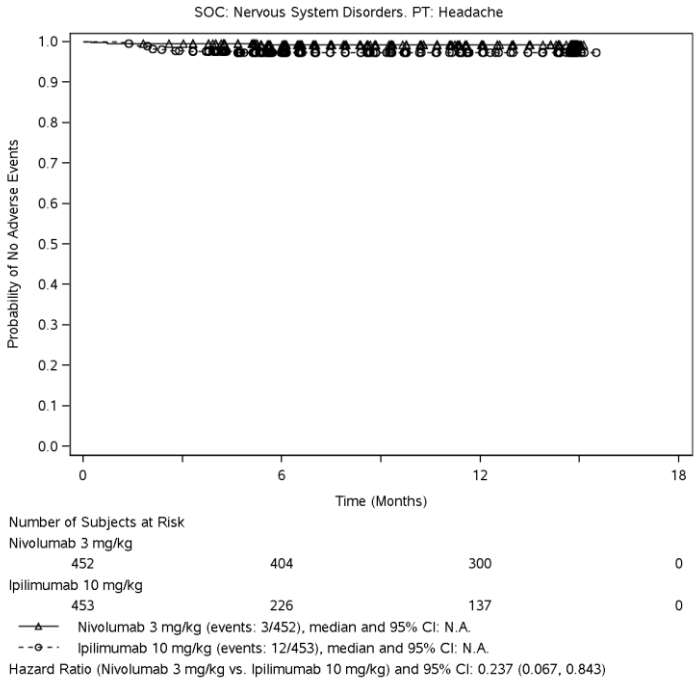


Abbildung 4-271 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kopfschmerzen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

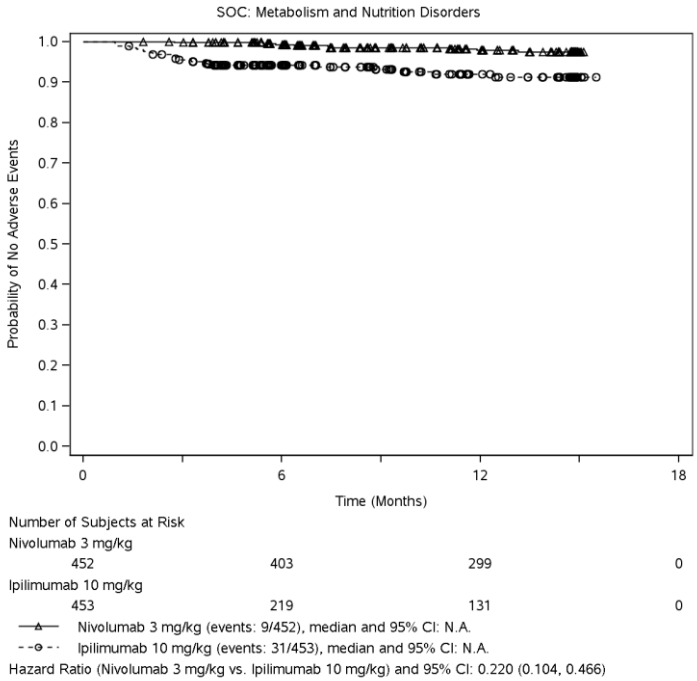


Abbildung 4-272 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

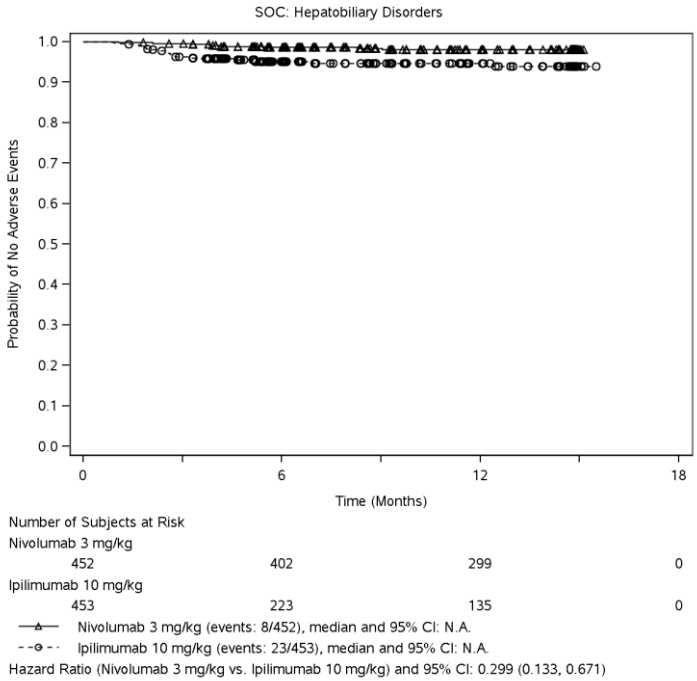


Abbildung 4-273 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

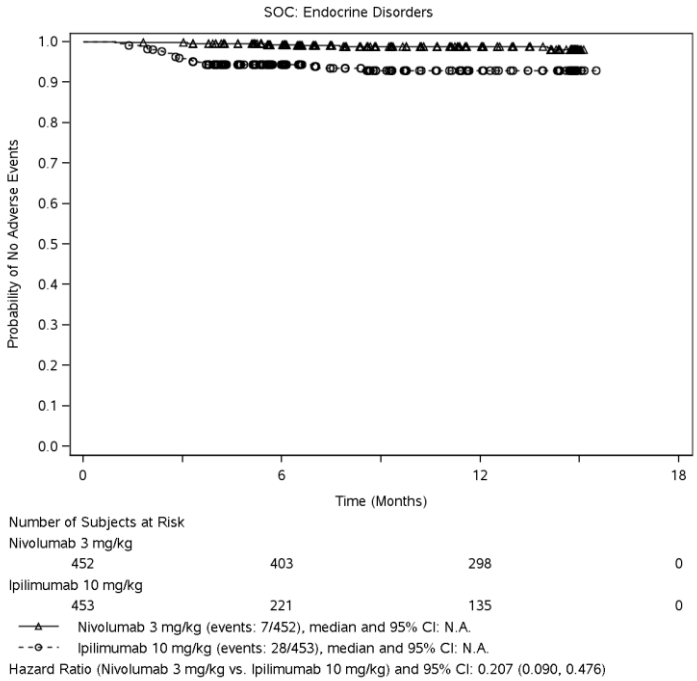


Abbildung 4-274 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

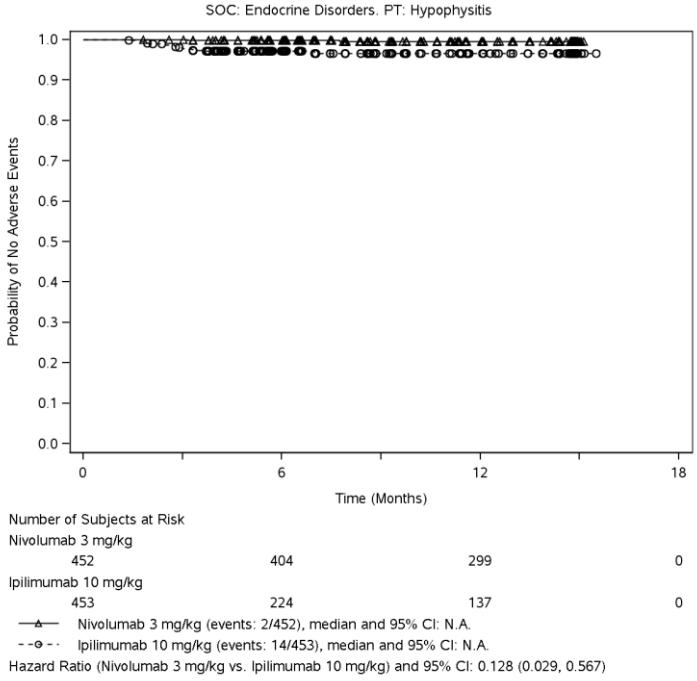


Abbildung 4-275 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

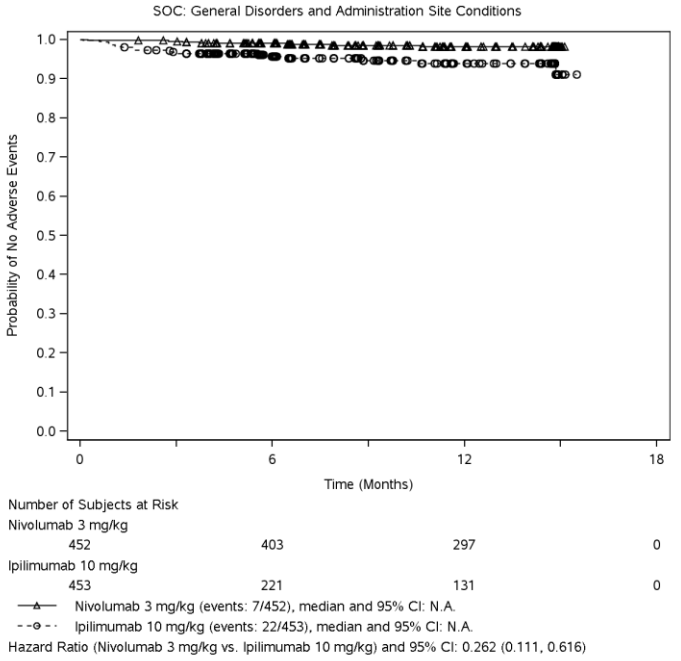


Abbildung 4-276 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort CA209-238 für die Gesamtpopulation

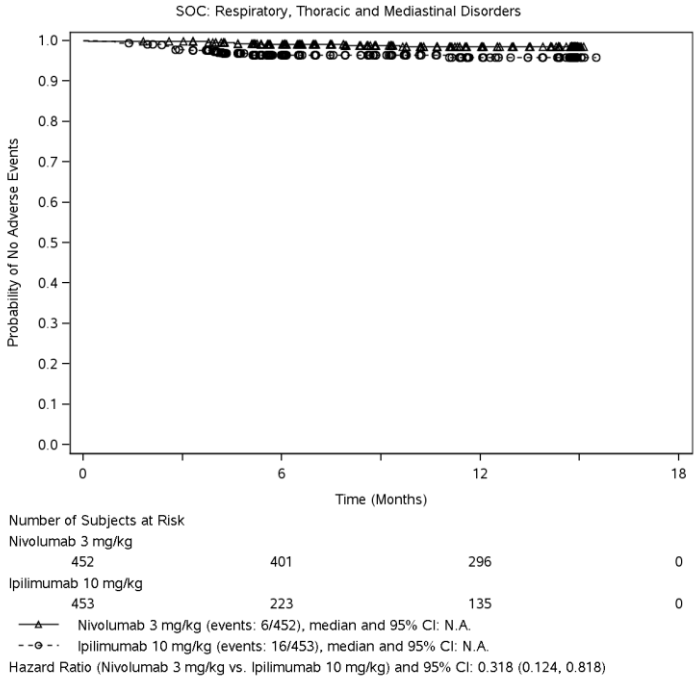


Abbildung 4-277 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

Schwere UE (CTCAE Grad ≥3) – CA209-238 (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

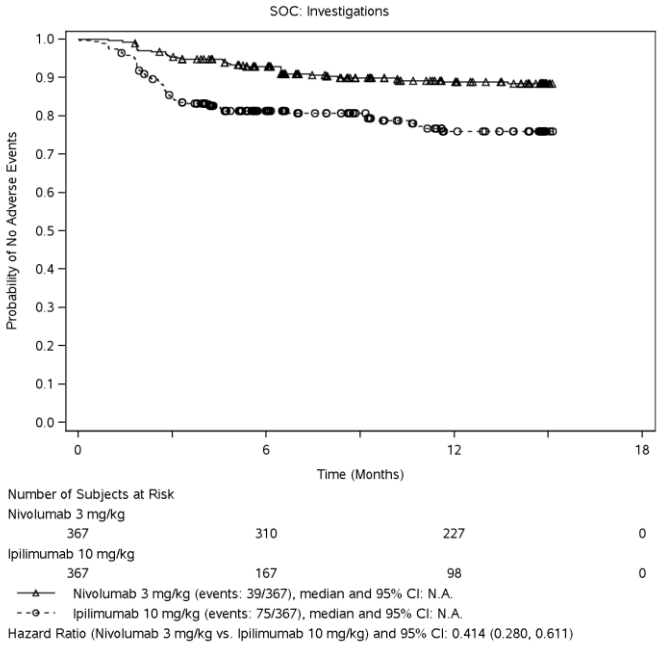


Abbildung 4-278 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Untersuchung aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

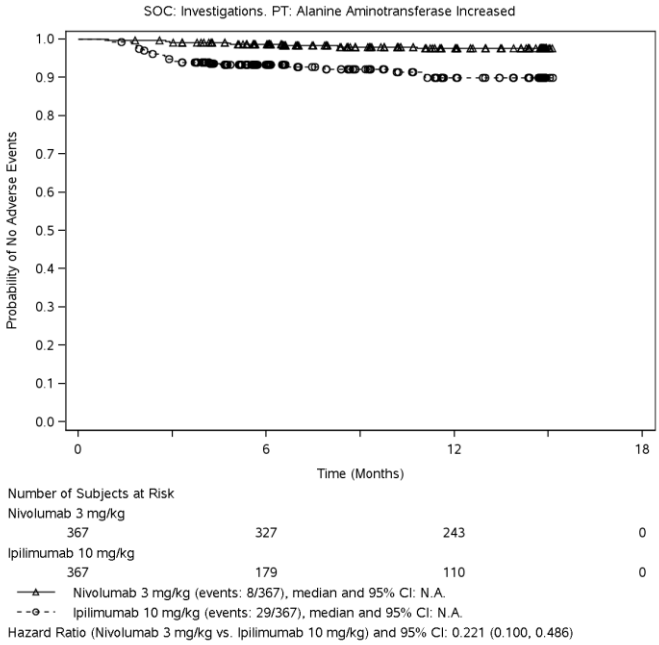


Abbildung 4-279 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Alanin-Aminotransferase aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

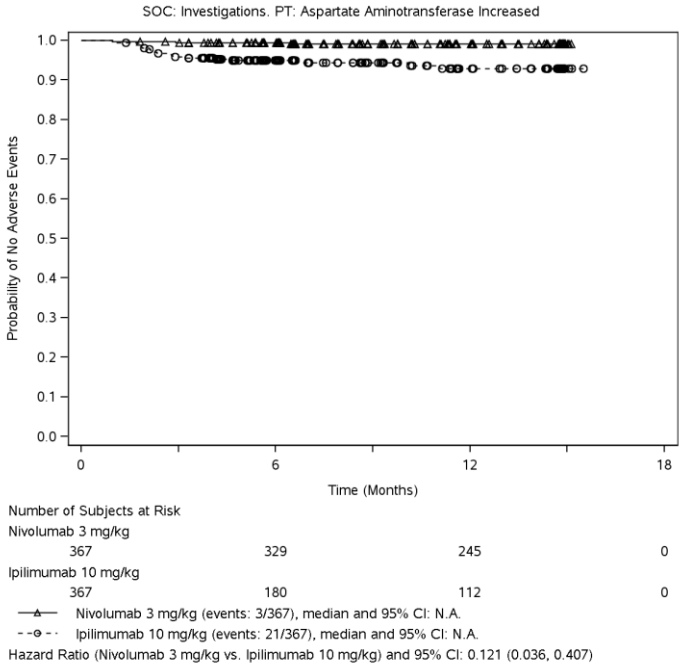


Abbildung 4-280 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Aspartat-Aminotransferase aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

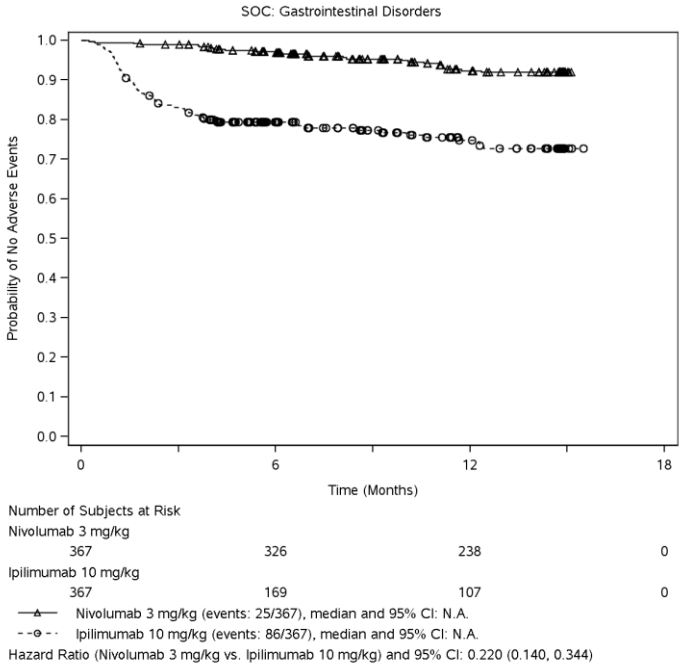


Abbildung 4-281 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

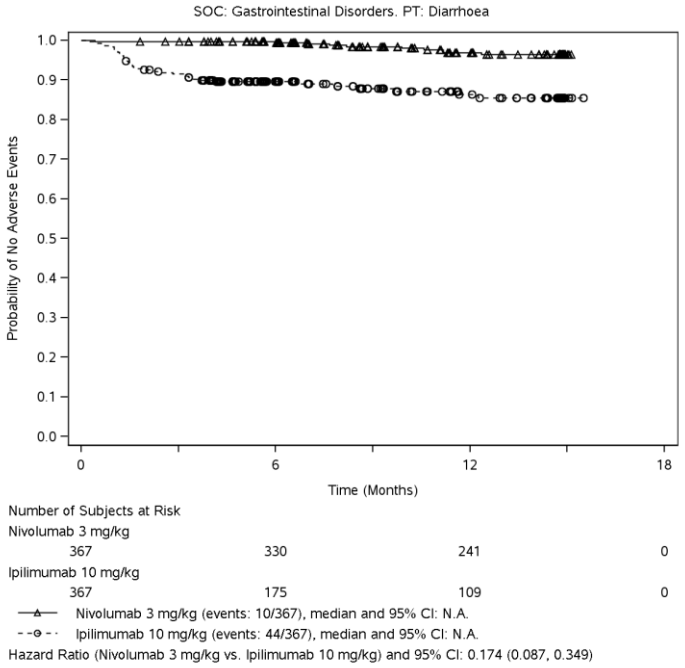


Abbildung 4-282 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Diarrhoe aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

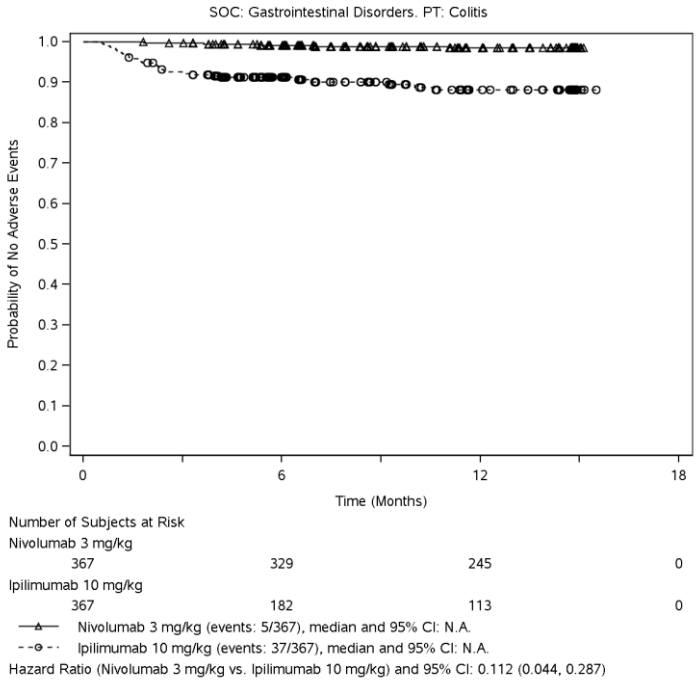


Abbildung 4-283 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kolitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

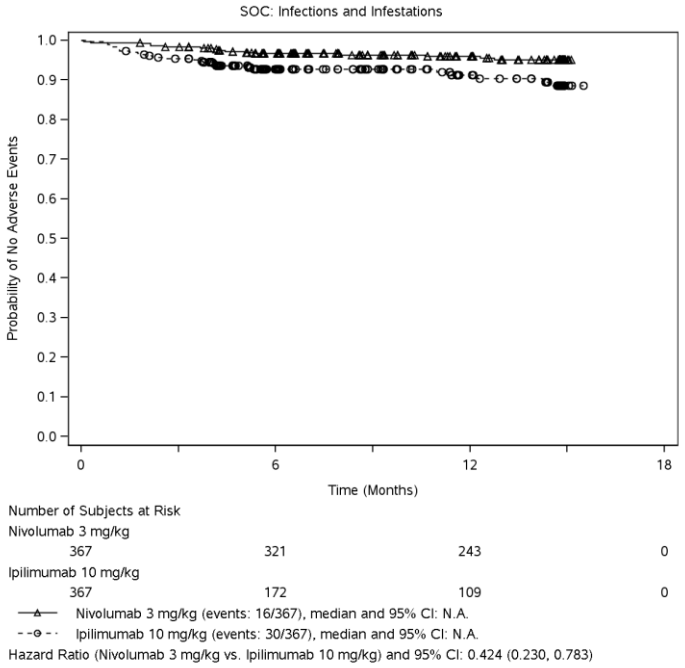


Abbildung 4-284 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

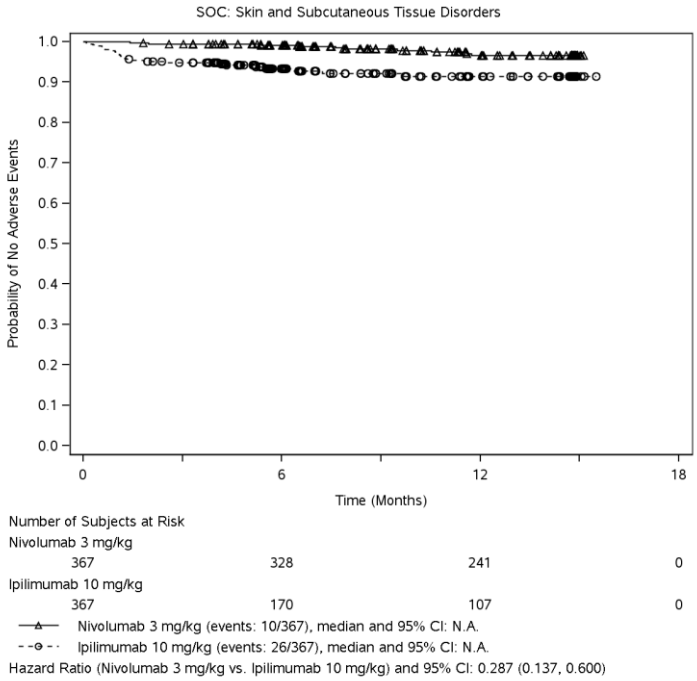


Abbildung 4-285 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

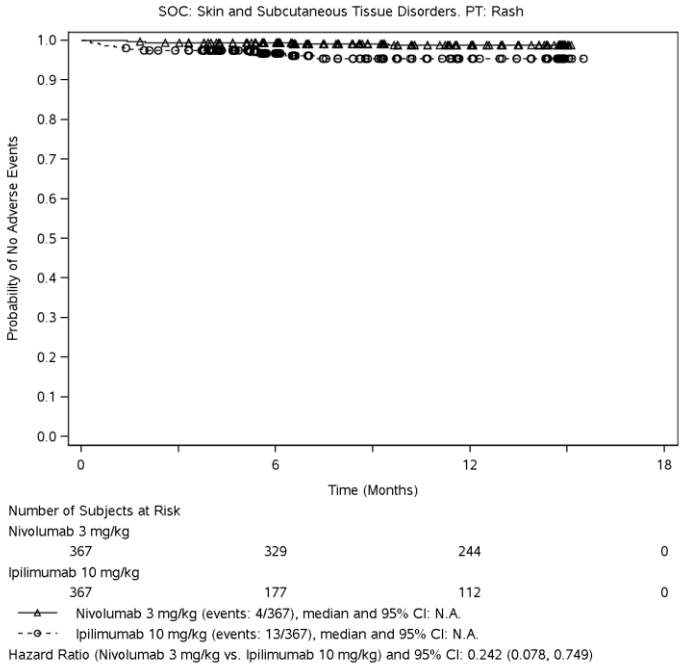


Abbildung 4-286 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Ausschlag aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

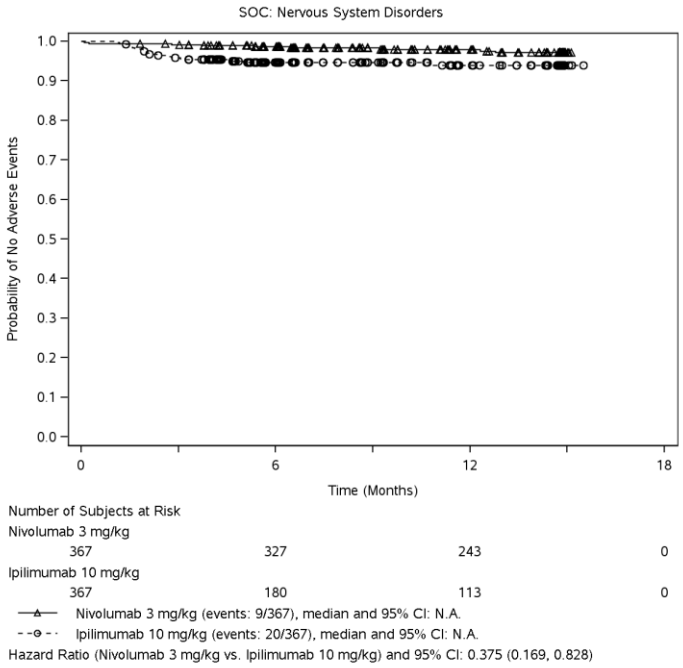


Abbildung 4-287 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung des Nervensystems aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

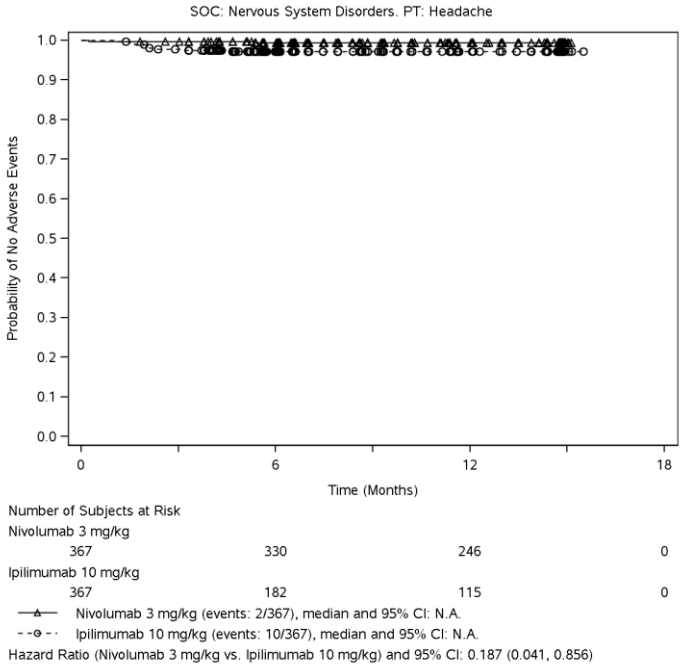


Abbildung 4-288 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kopfschmerzen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

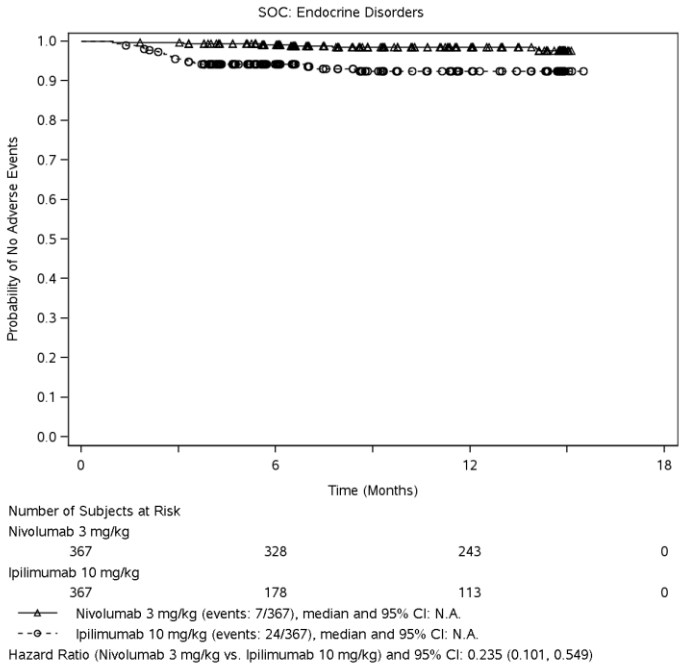


Abbildung 4-289 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

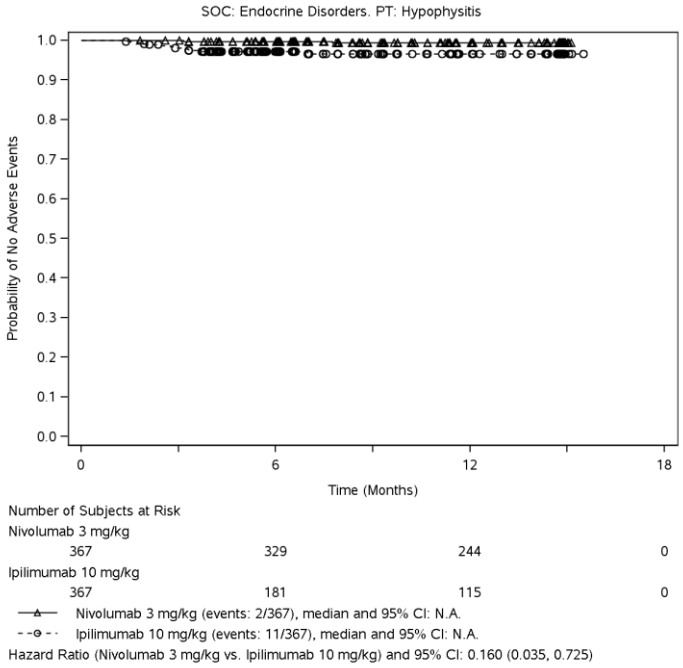


Abbildung 4-290 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hypophysitis aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

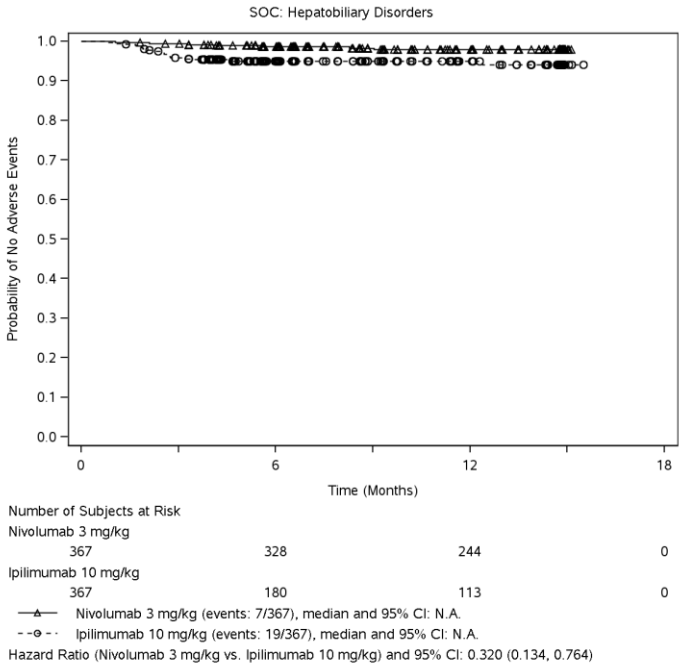


Abbildung 4-291 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

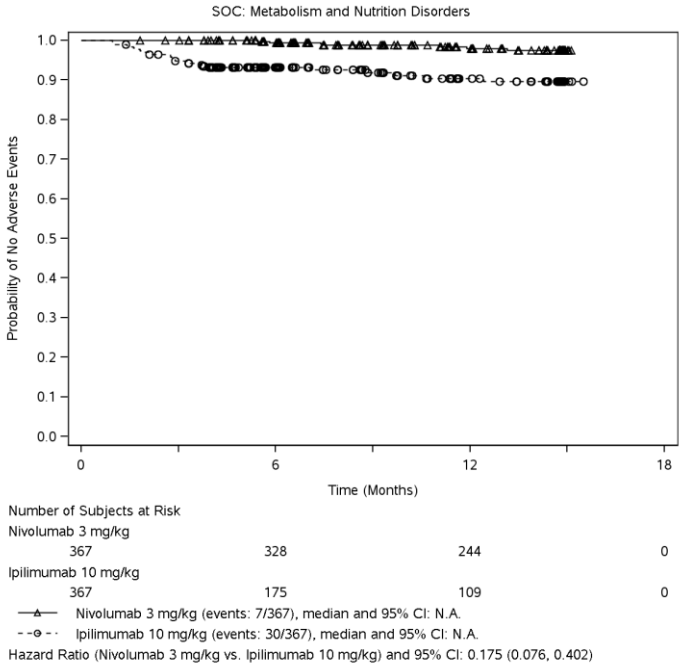


Abbildung 4-292 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

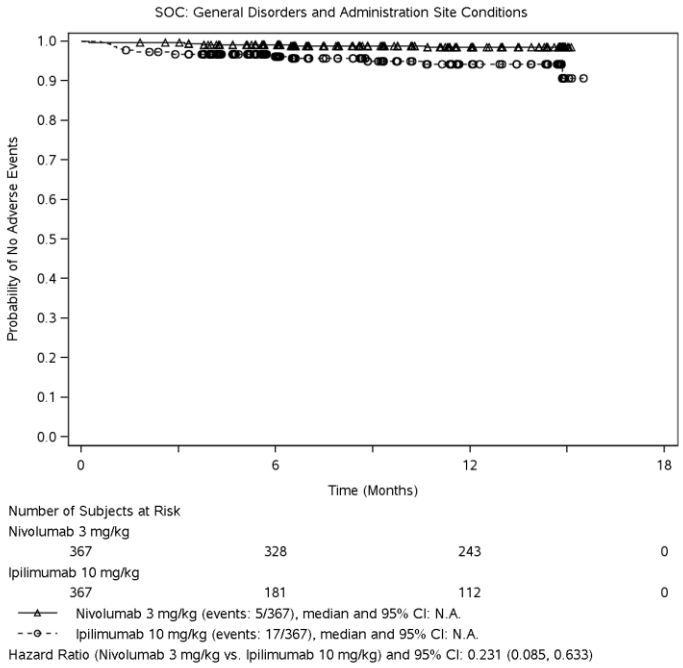


Abbildung 4-293 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Jegliche UE – CA184-029 (Gesamtpopulation)

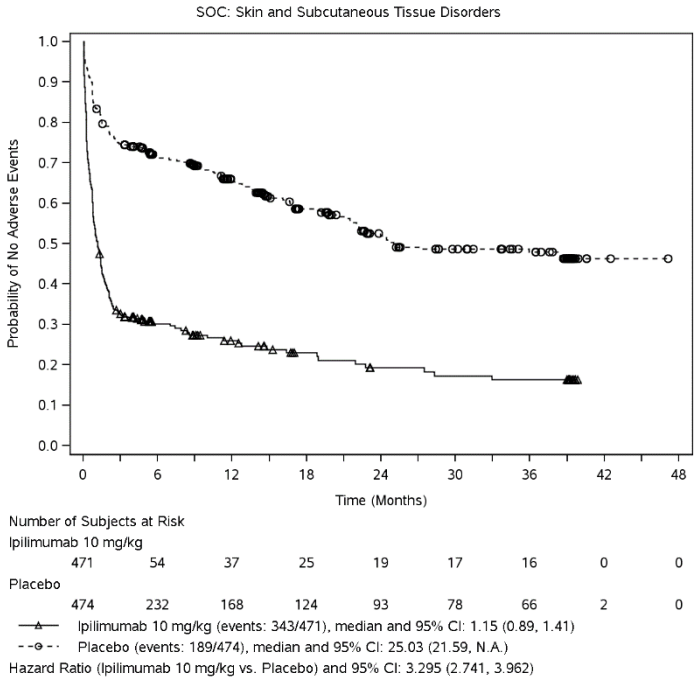


Abbildung 4-294 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

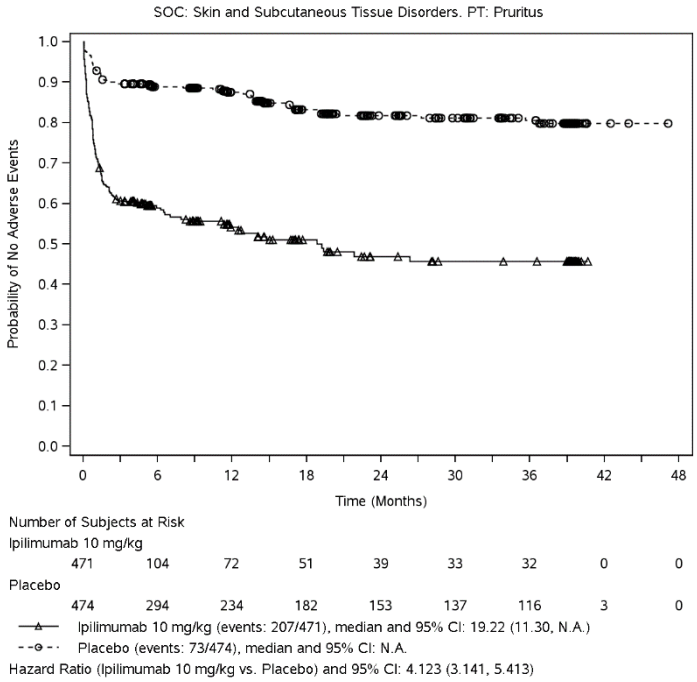


Abbildung 4-295 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pruritus aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

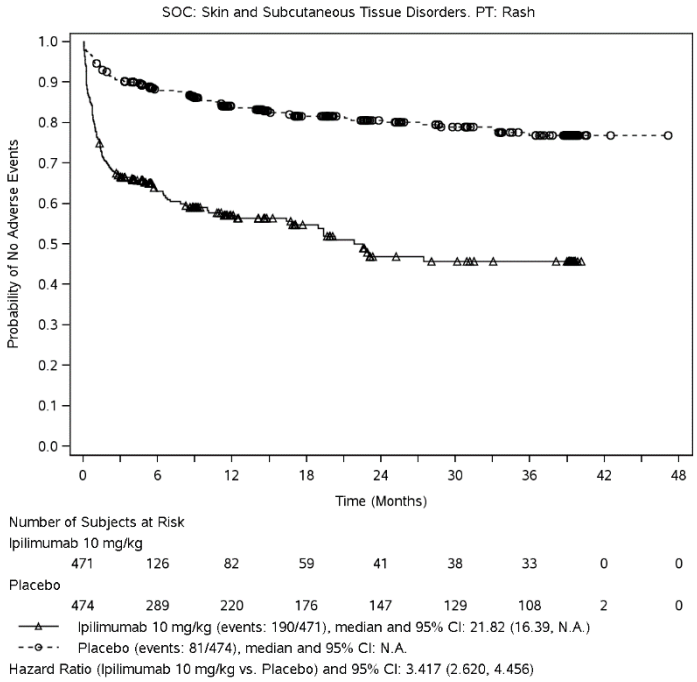


Abbildung 4-296 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ausschlag aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

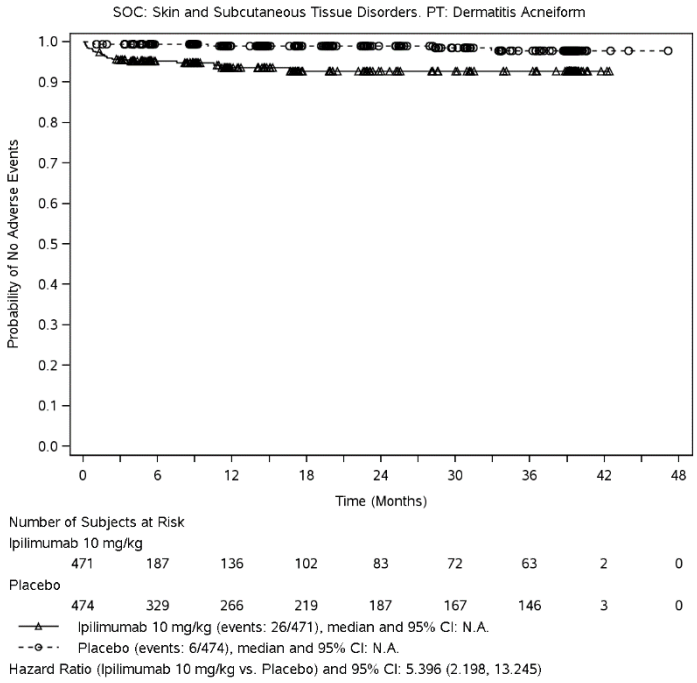


Abbildung 4-297 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dermatitis akneiform aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

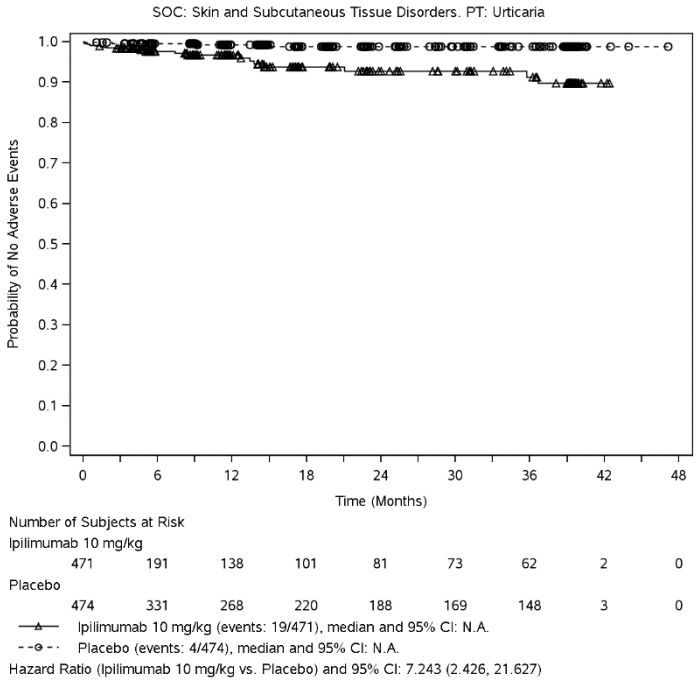


Abbildung 4-298 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Urtikaria aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

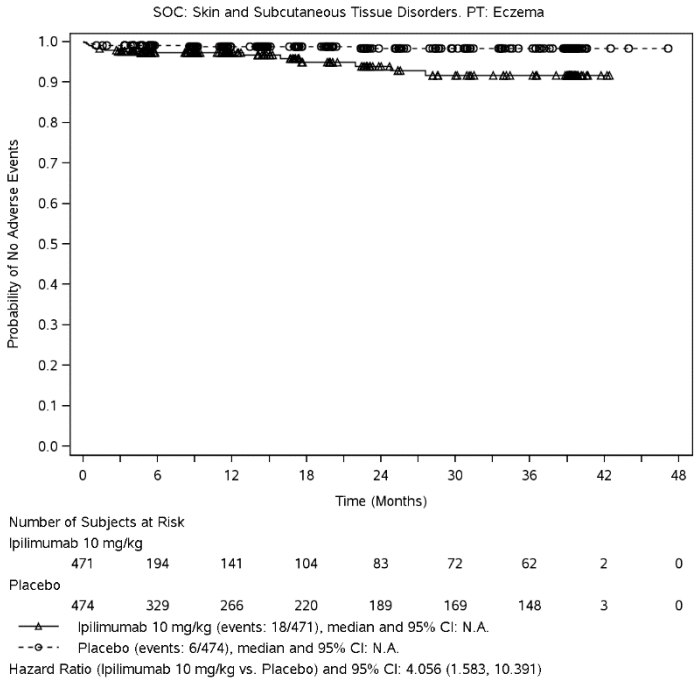


Abbildung 4-299 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ekzem aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

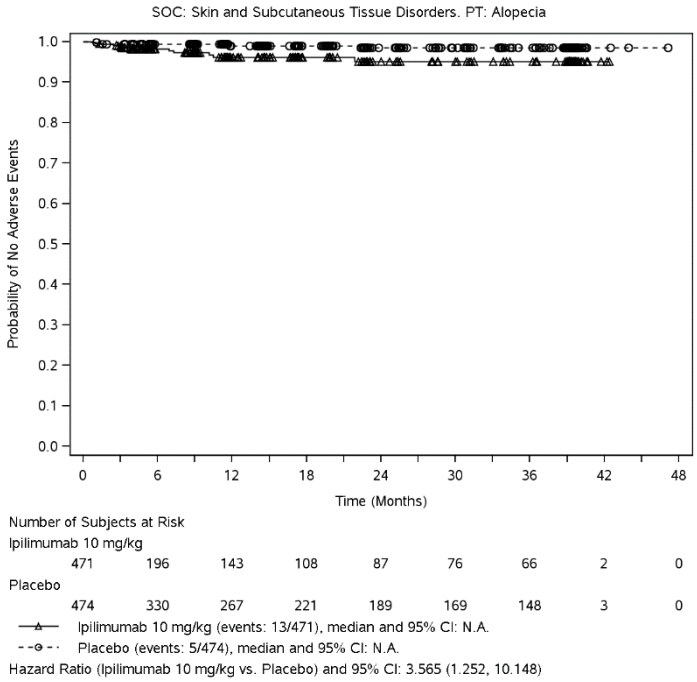


Abbildung 4-300 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alopezie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

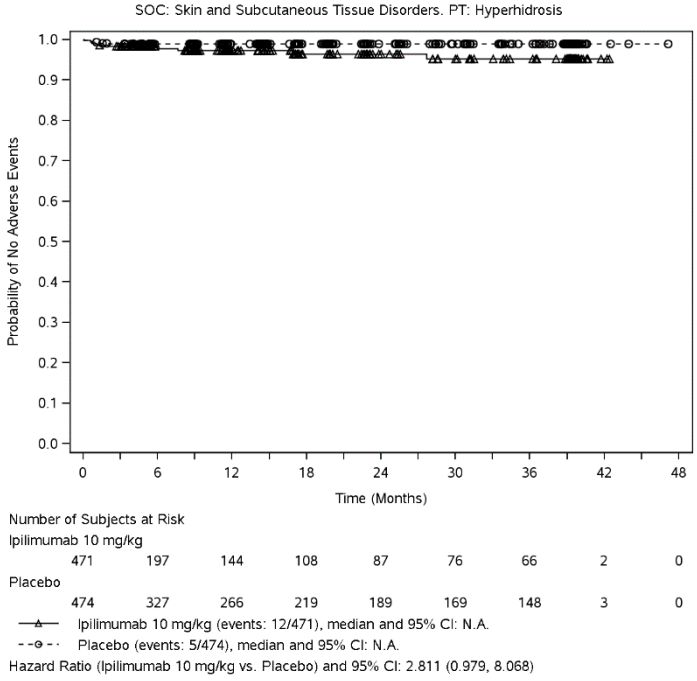


Abbildung 4-301 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperhidrose aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

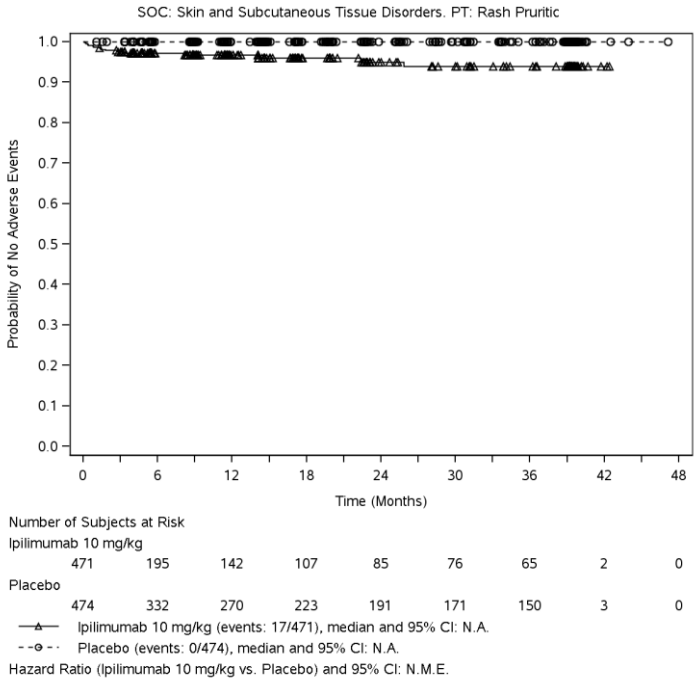


Abbildung 4-302 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT juckender Ausschlag aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

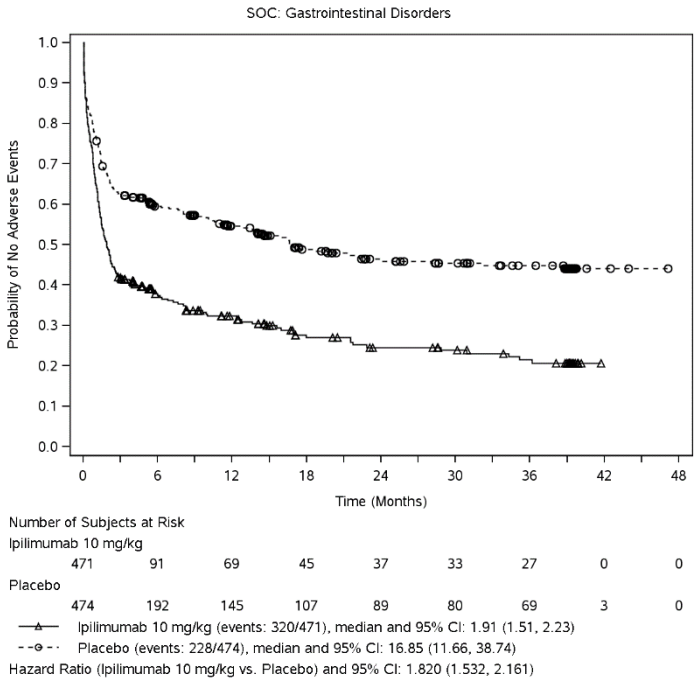


Abbildung 4-303 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

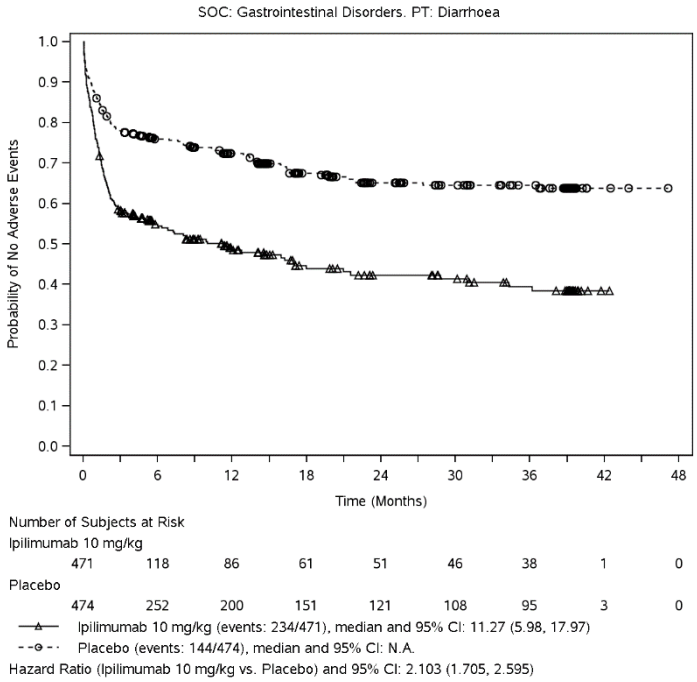


Abbildung 4-304 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

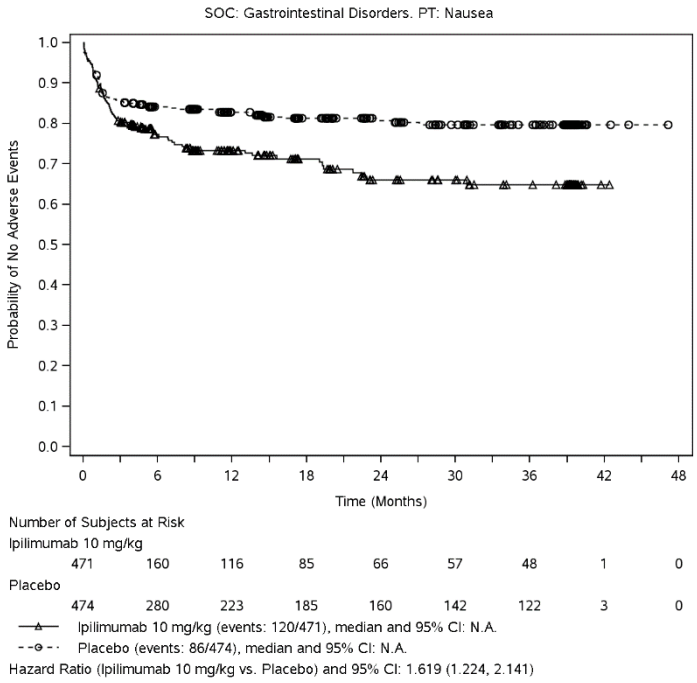


Abbildung 4-305 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Übelkeit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

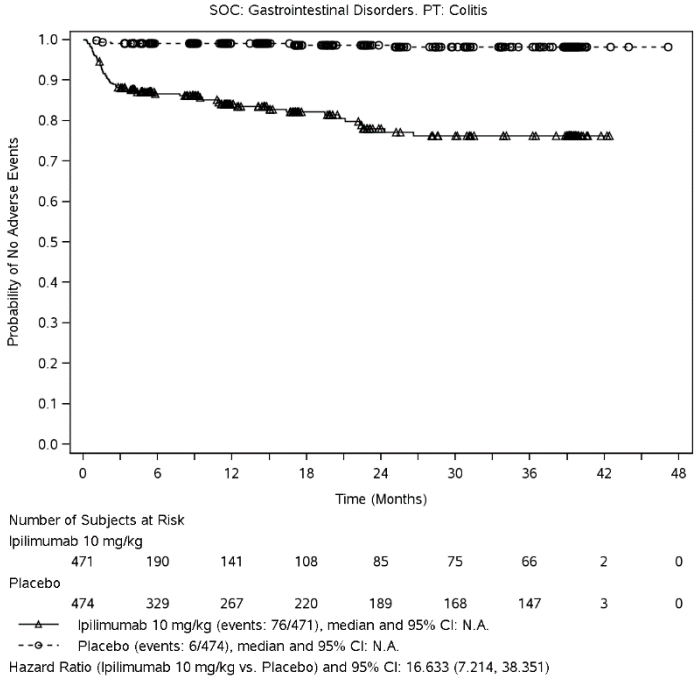


Abbildung 4-306 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kolitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

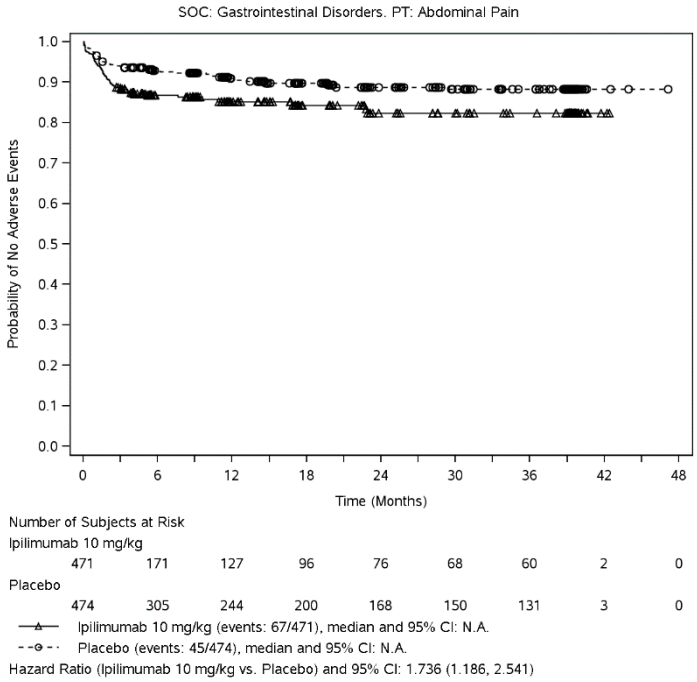


Abbildung 4-307 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Bauchschmerzen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

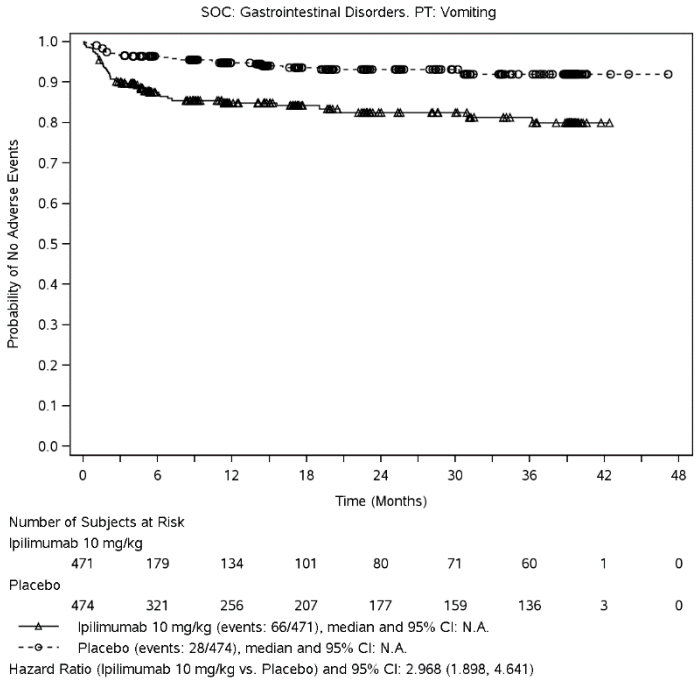


Abbildung 4-308 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Erbrechen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

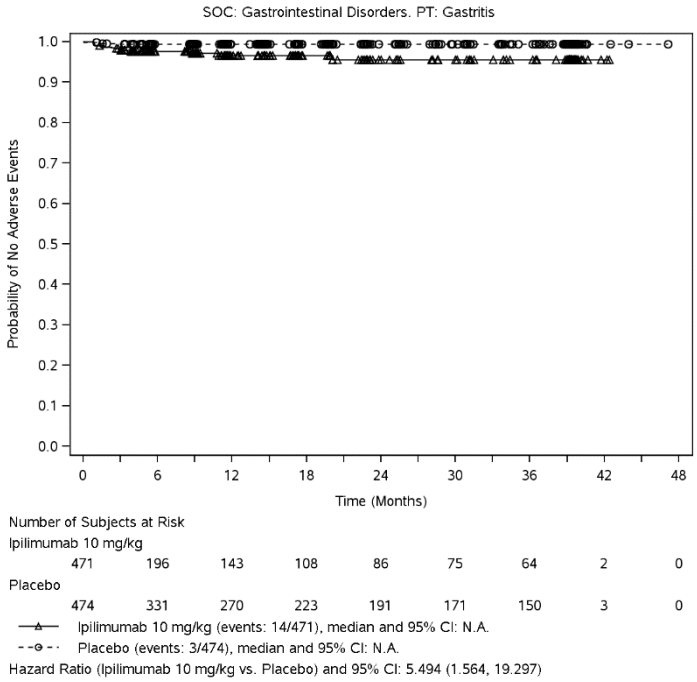


Abbildung 4-309 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gastritis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

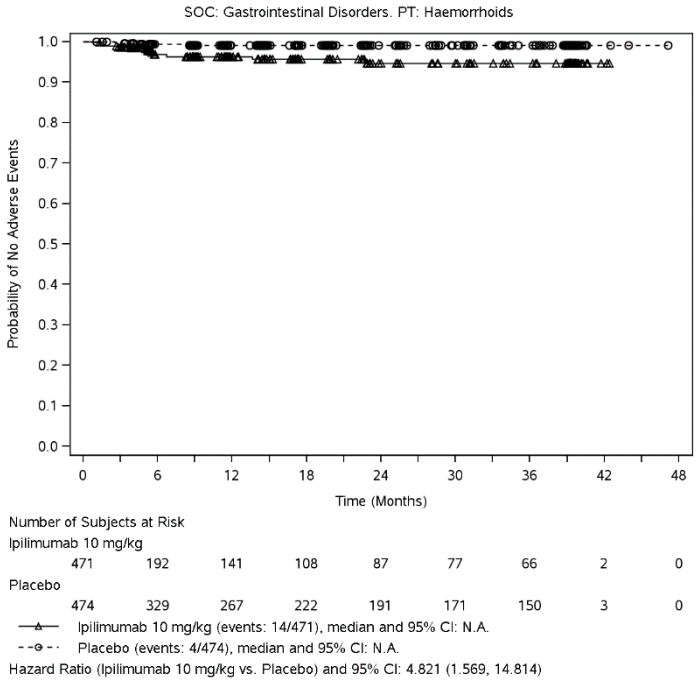


Abbildung 4-310 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hämorrhoiden aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

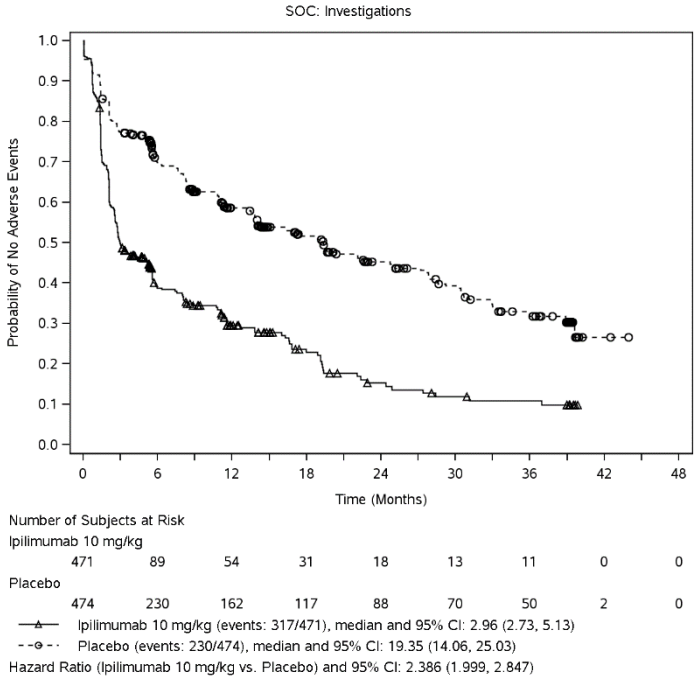


Abbildung 4-311 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

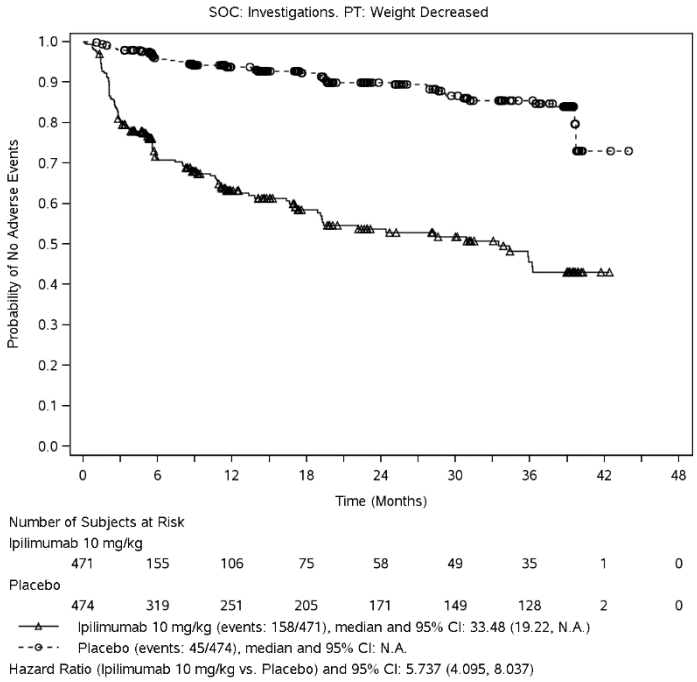


Abbildung 4-312 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gewichtsabnahme aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

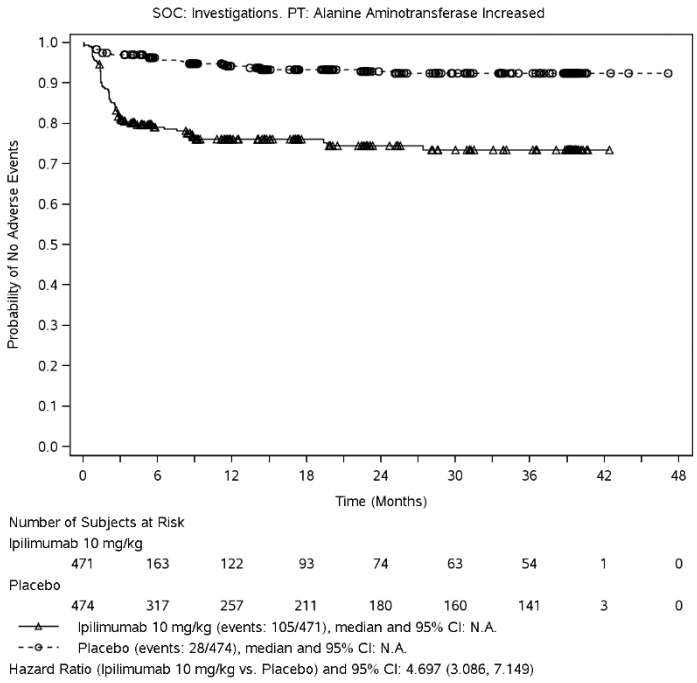


Abbildung 4-313 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

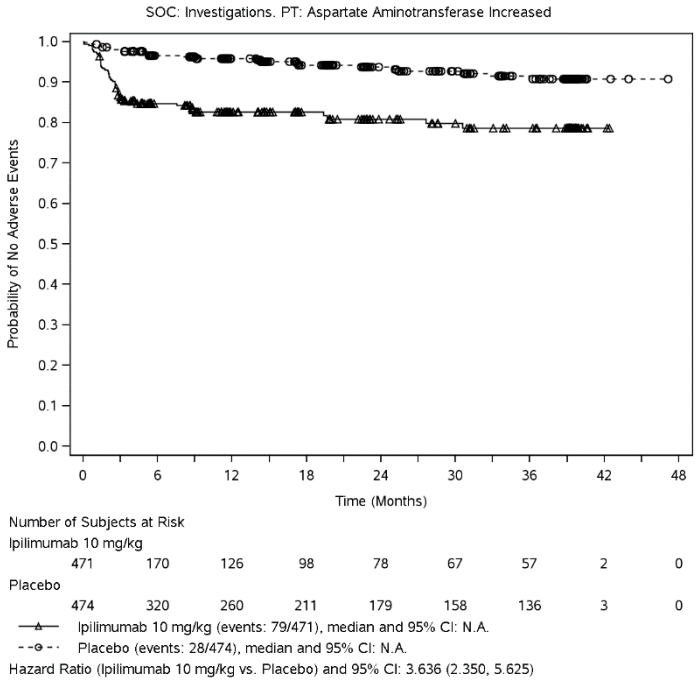


Abbildung 4-314 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

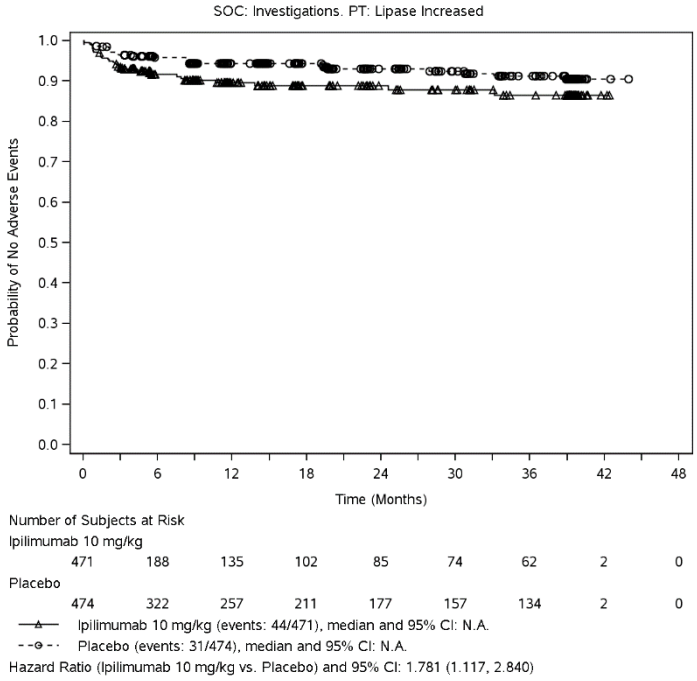


Abbildung 4-315 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lipase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

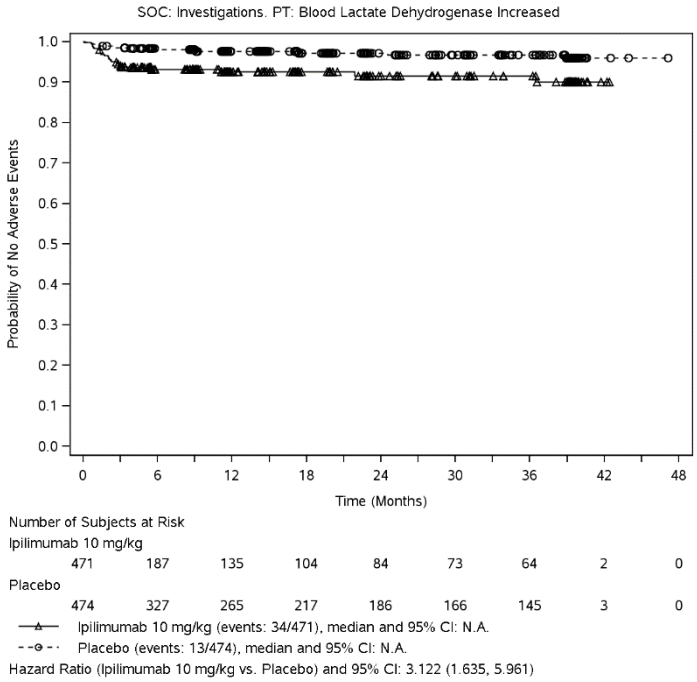


Abbildung 4-316 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lactatdehydrogenase im Blut erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

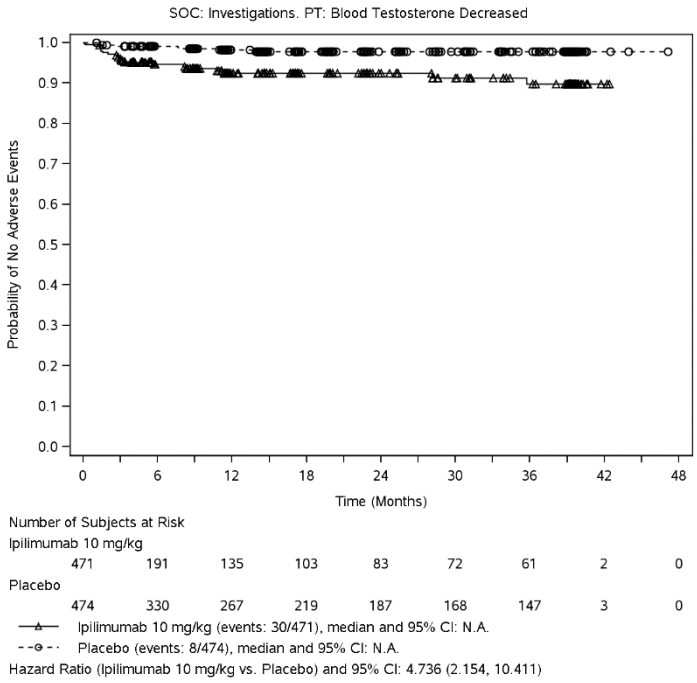


Abbildung 4-317 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Testosteron im Blut erniedrigt aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

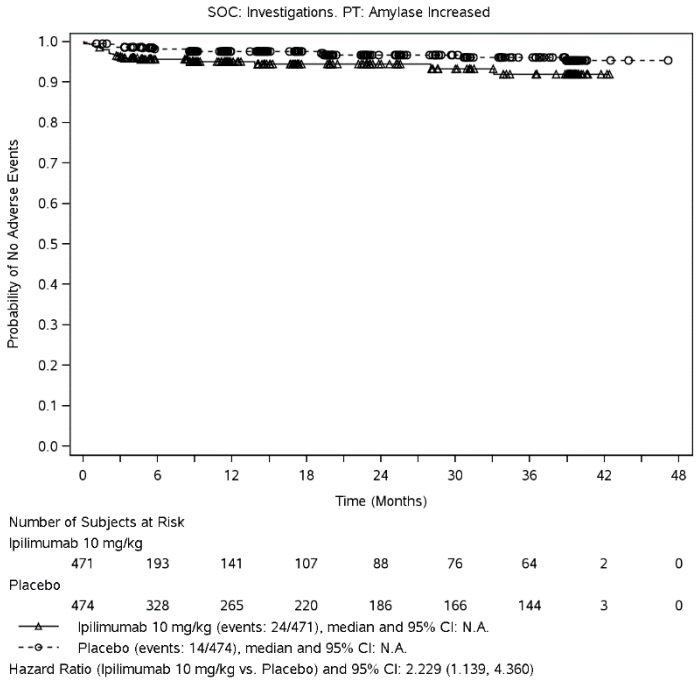


Abbildung 4-318 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Amylase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

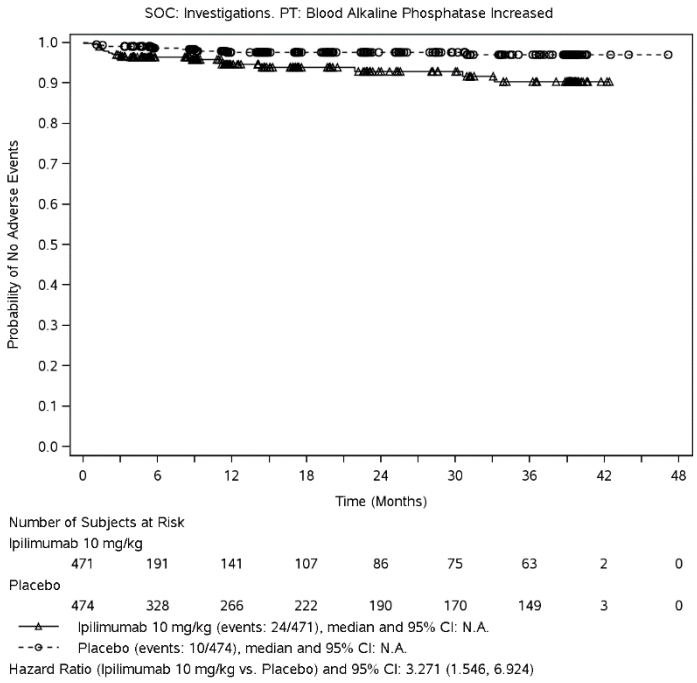


Abbildung 4-319 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

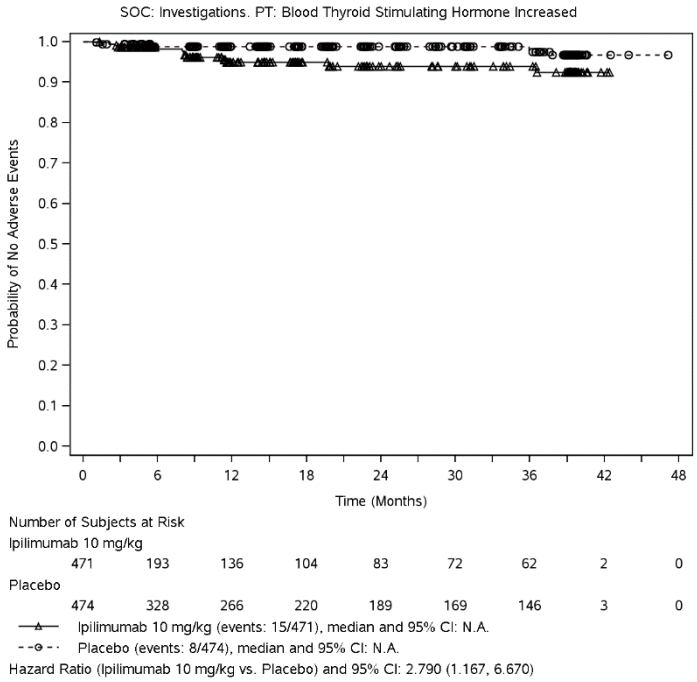


Abbildung 4-320 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Thyreoidea-stimulierendes Hormon erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

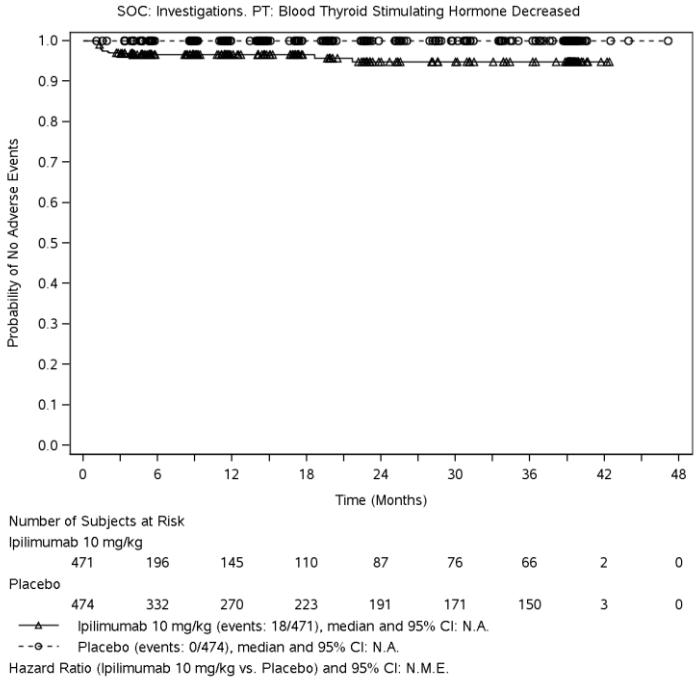


Abbildung 4-321 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Thyreoidea-stimulierendes Hormon erniedrigt aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

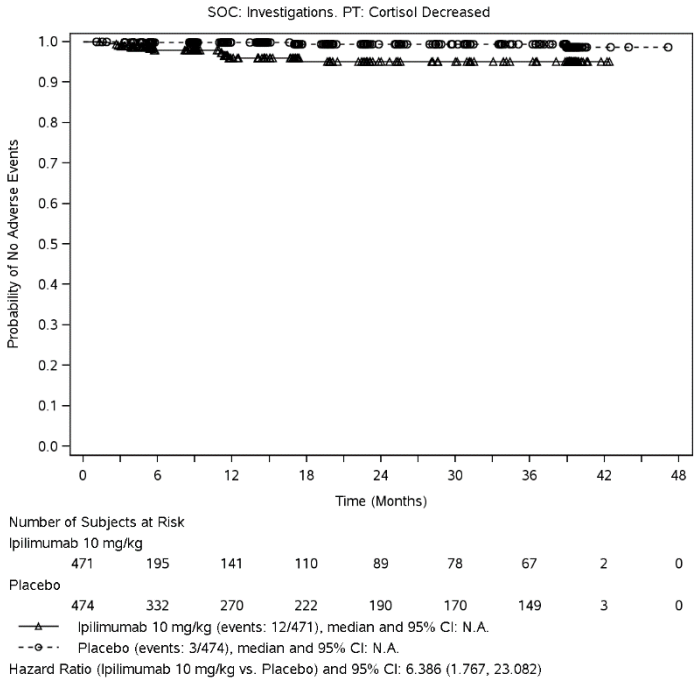


Abbildung 4-322 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kortisol erniedrigt aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

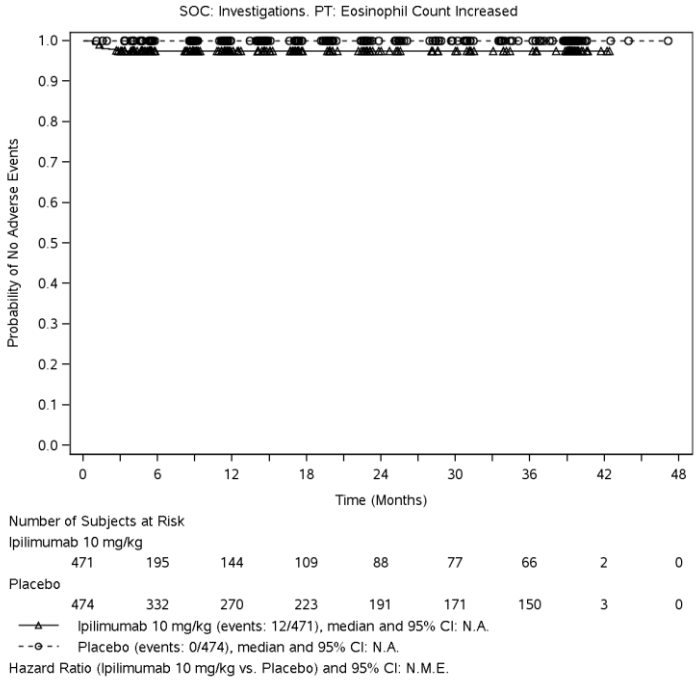


Abbildung 4-323 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Eosinophile erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

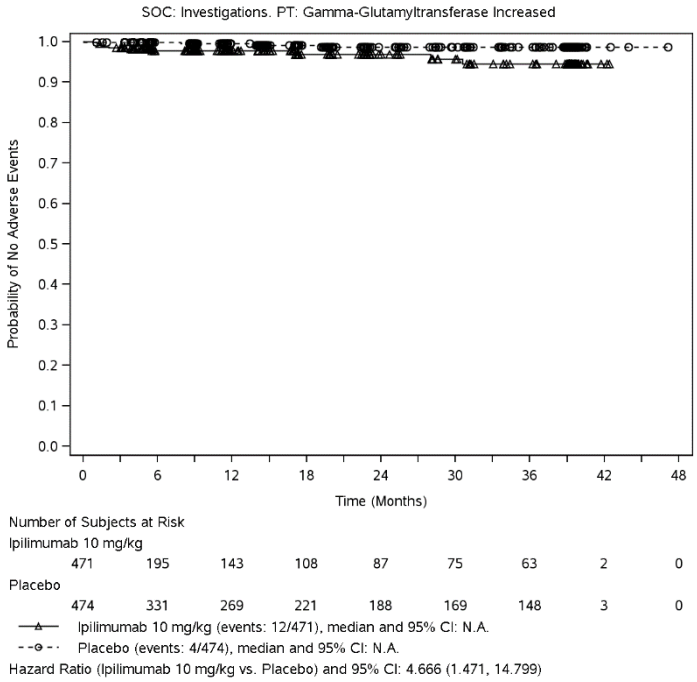


Abbildung 4-324 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gamma-Glutamyltransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

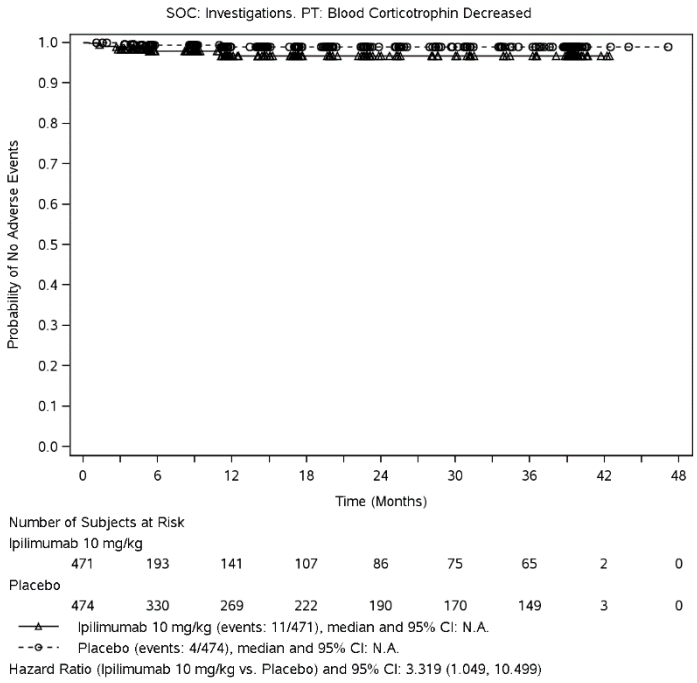


Abbildung 4-325 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Corticotropin im Blut erniedrigt aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

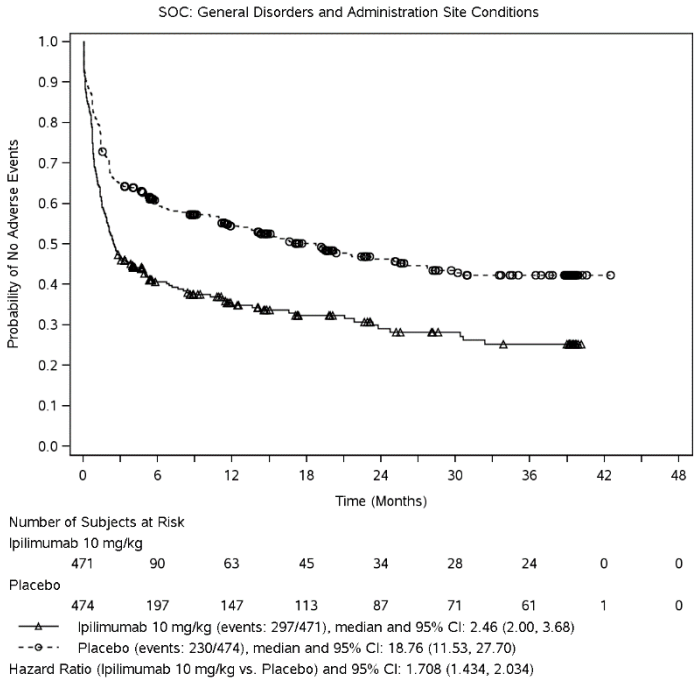


Abbildung 4-326 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

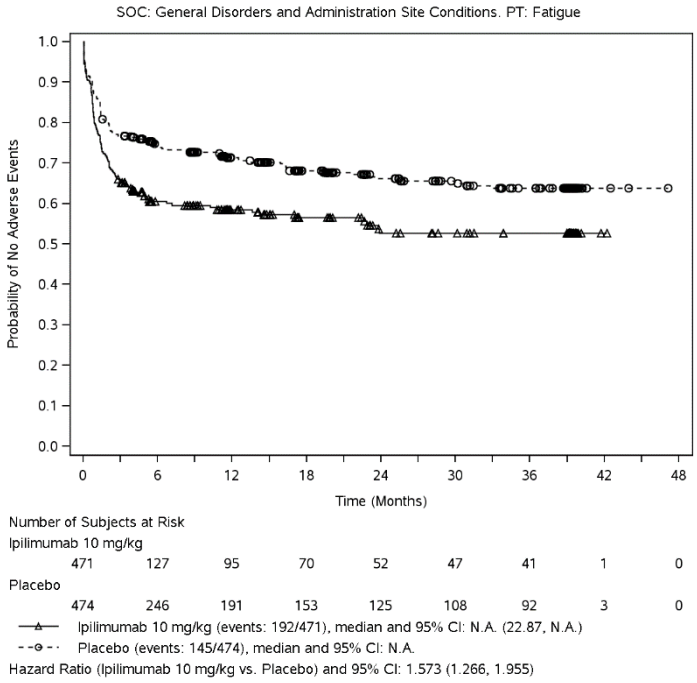


Abbildung 4-327 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fatigue aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

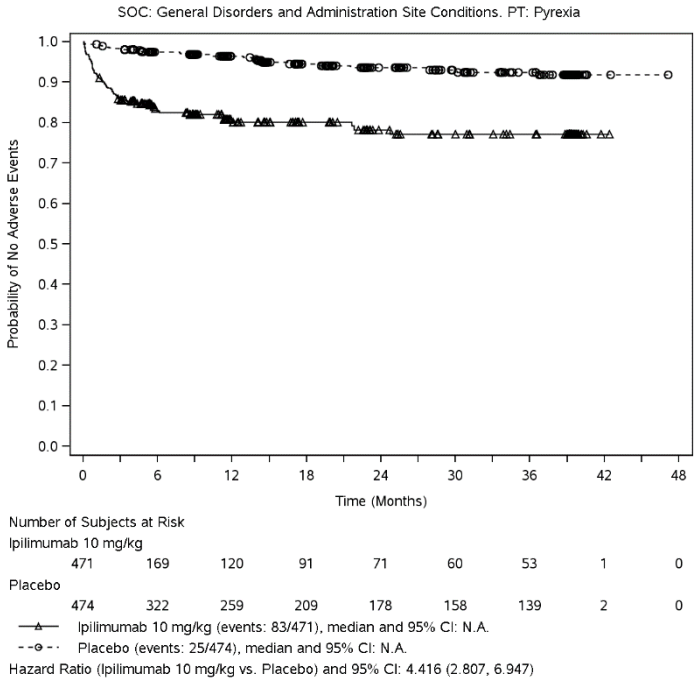


Abbildung 4-328 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fieber aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

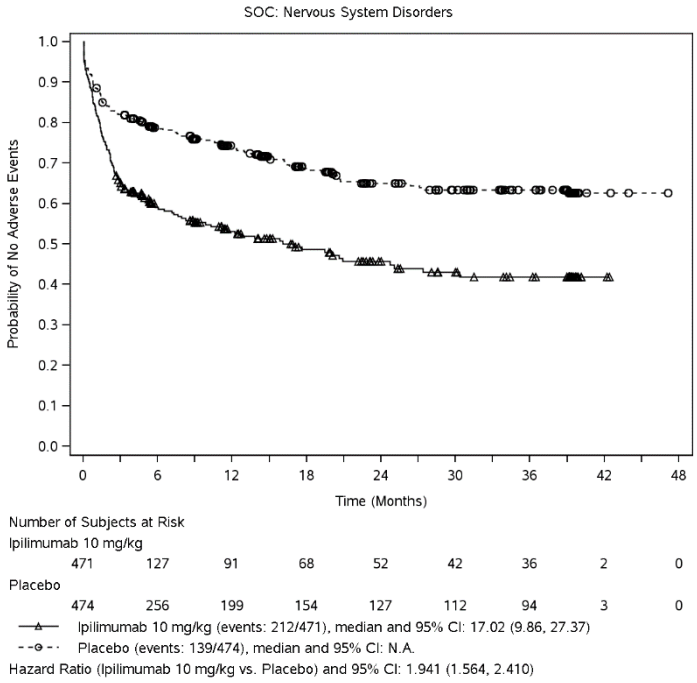


Abbildung 4-329 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

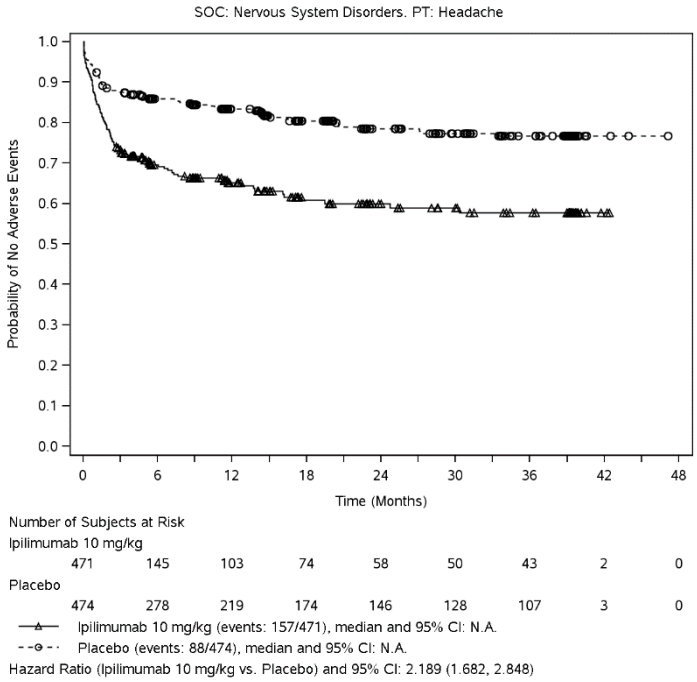


Abbildung 4-330 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kopfschmerzen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

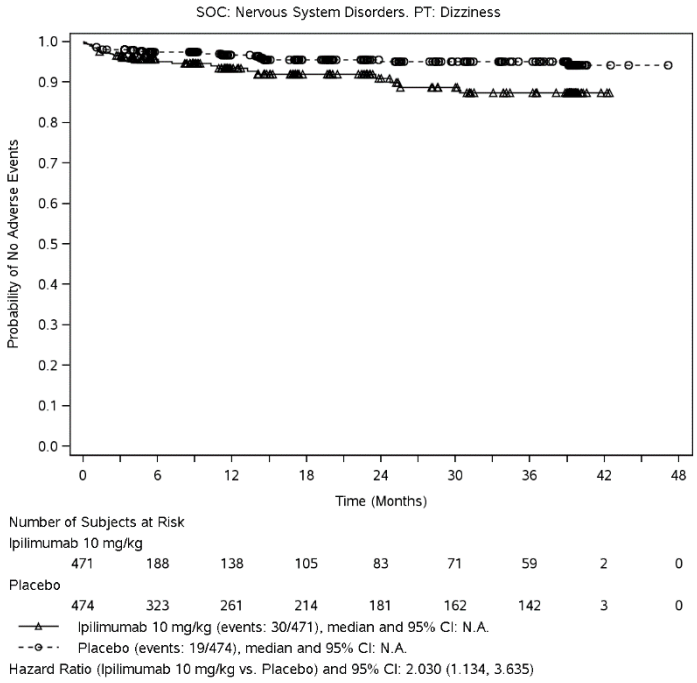


Abbildung 4-331 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schwindel aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

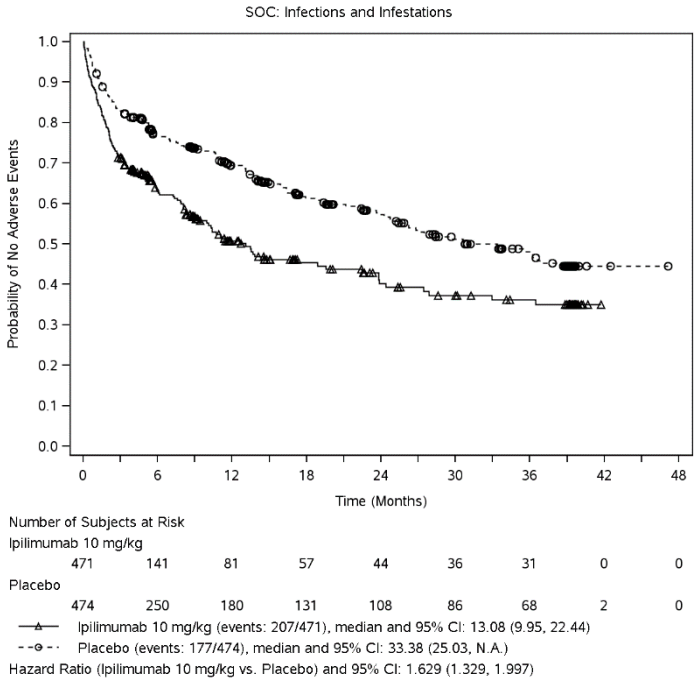


Abbildung 4-332 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

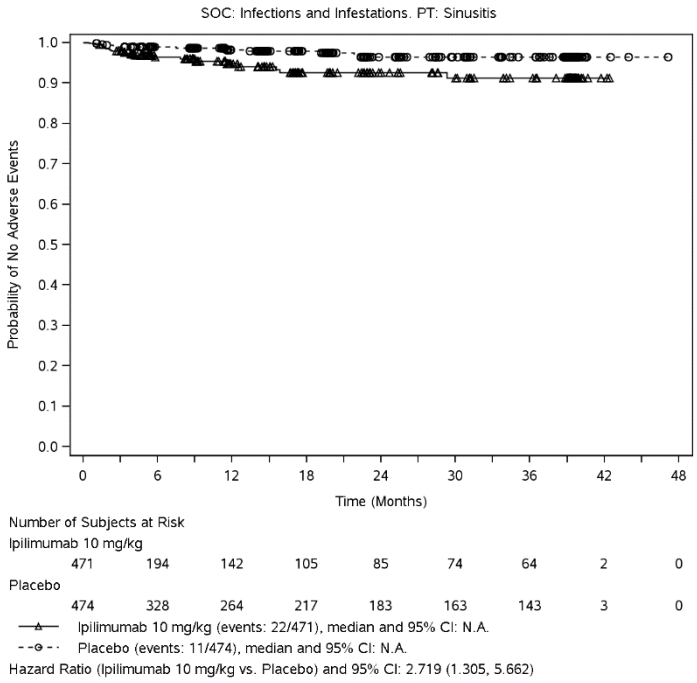


Abbildung 4-333 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Sinusitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

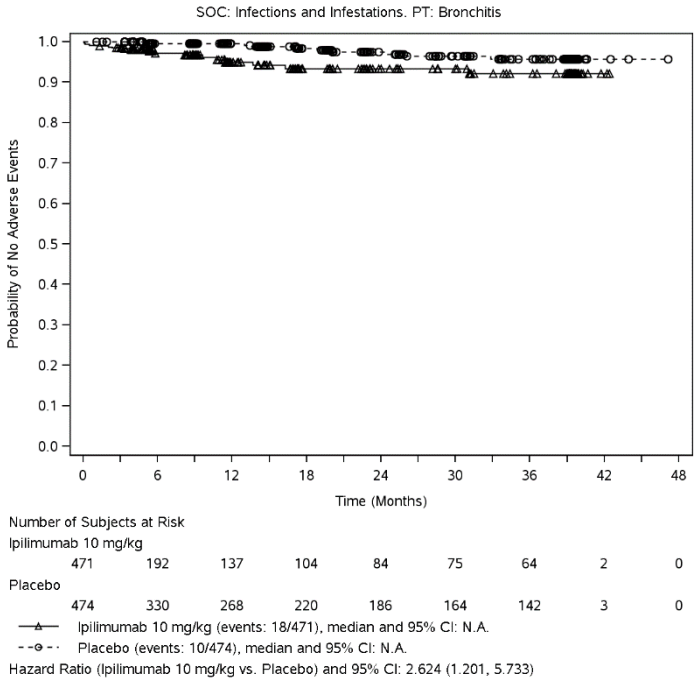


Abbildung 4-334 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Bronchitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

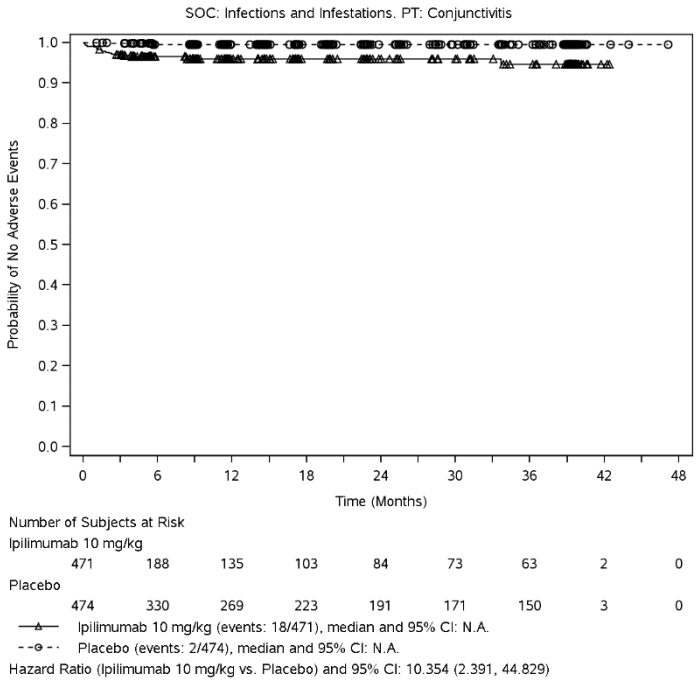


Abbildung 4-335 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Konjunktivitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

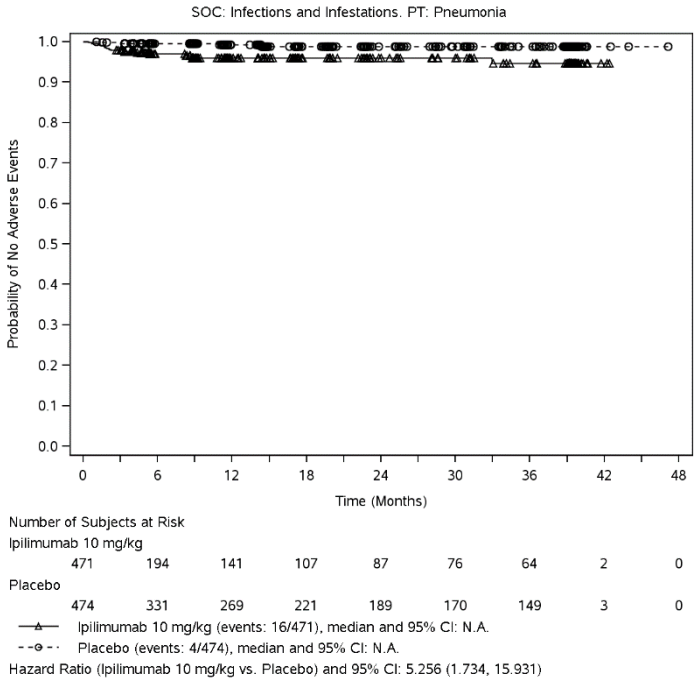


Abbildung 4-336 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

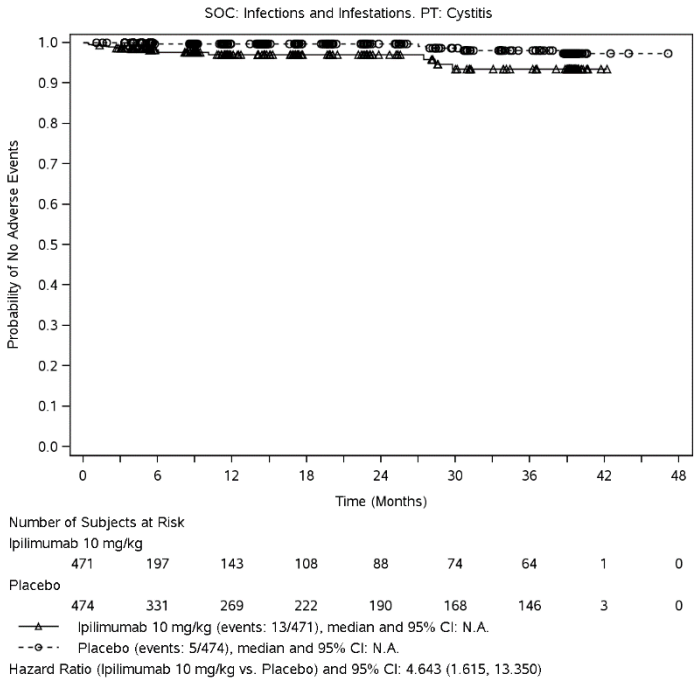


Abbildung 4-337 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Zystitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

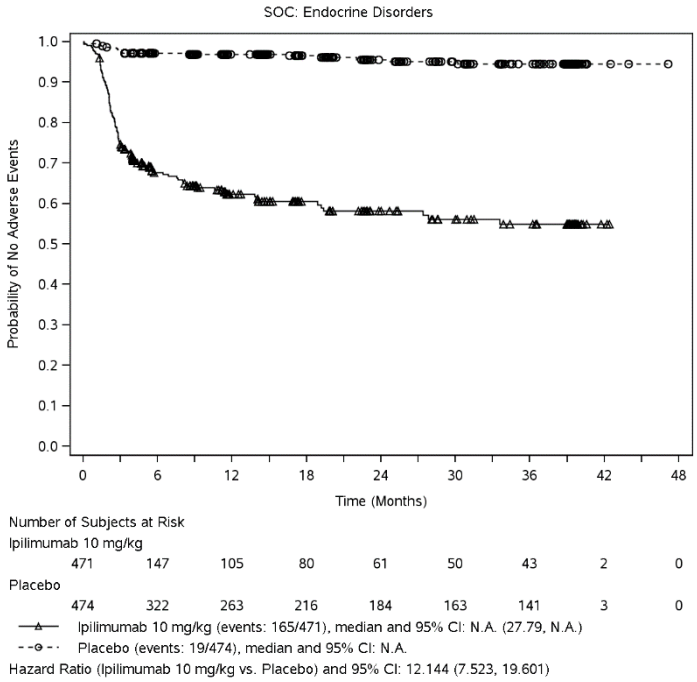


Abbildung 4-338 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

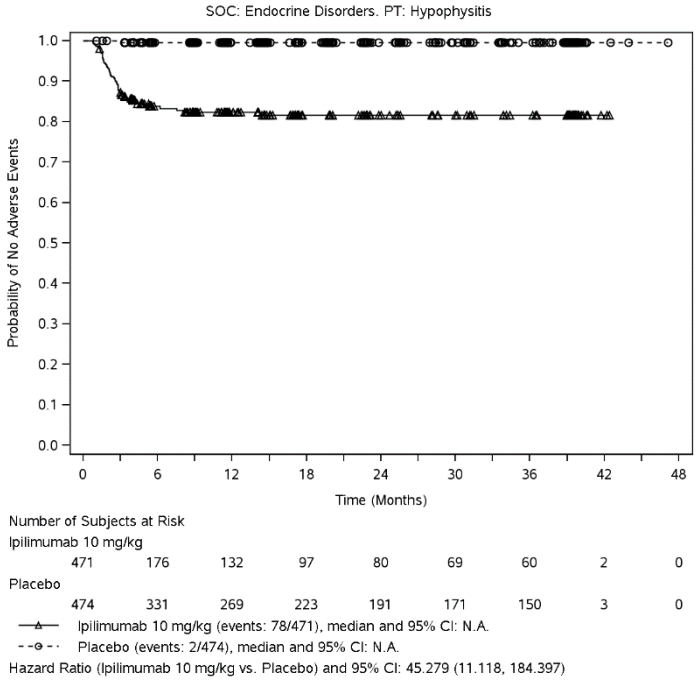


Abbildung 4-339 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

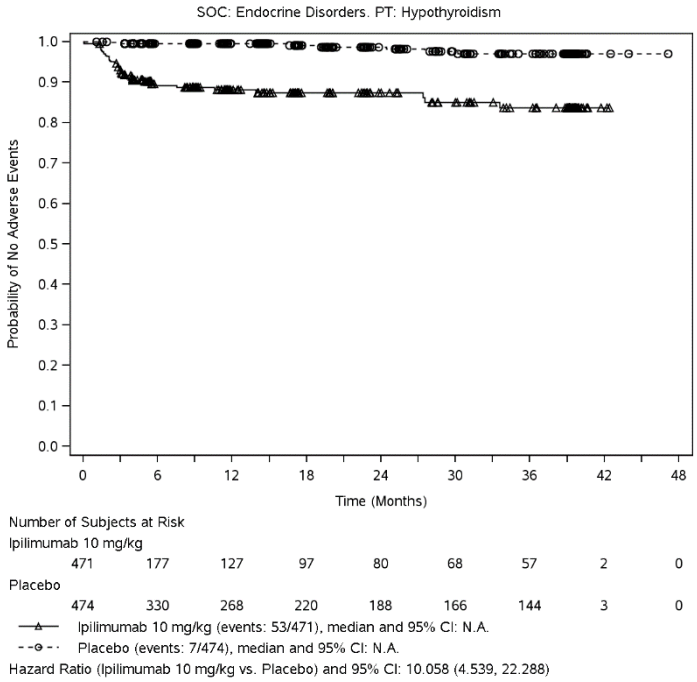


Abbildung 4-340 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypothyreose aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

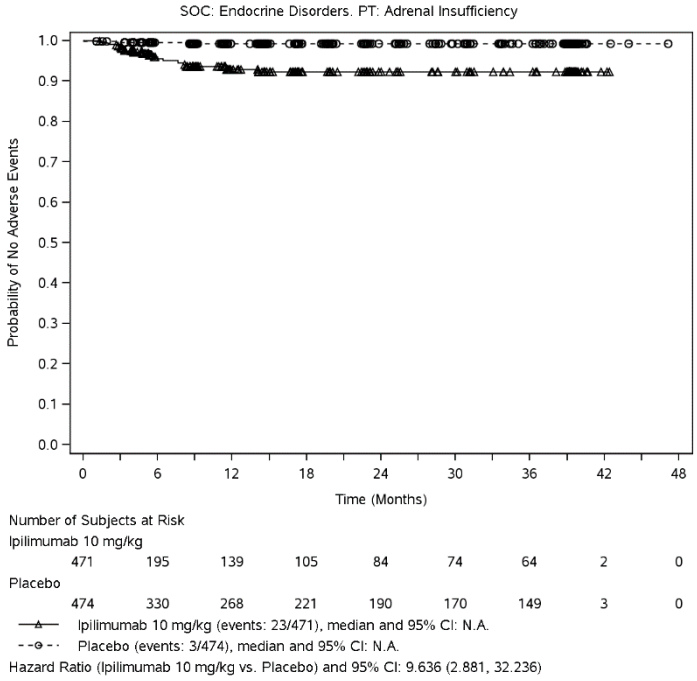


Abbildung 4-341 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nebennierenrindensuffizienz aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

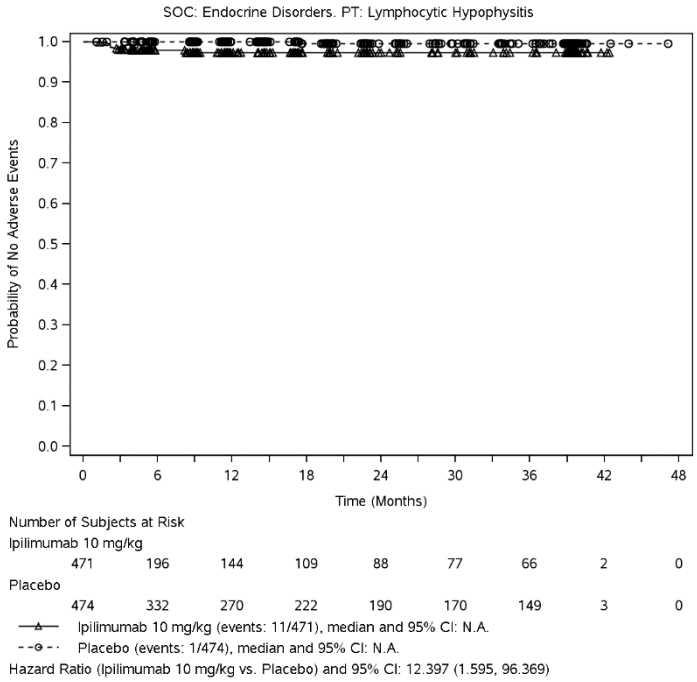


Abbildung 4-342 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT lymphatische Hypophysitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

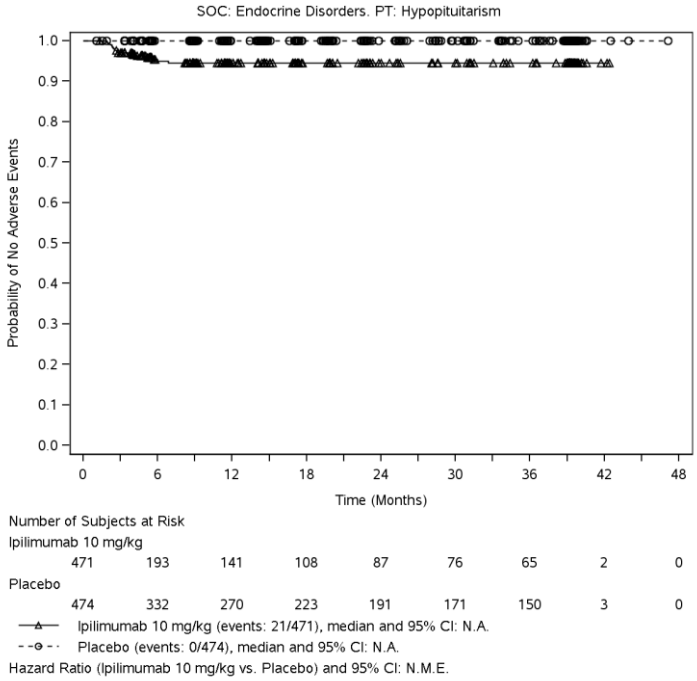


Abbildung 4-343 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypopituitarismus aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

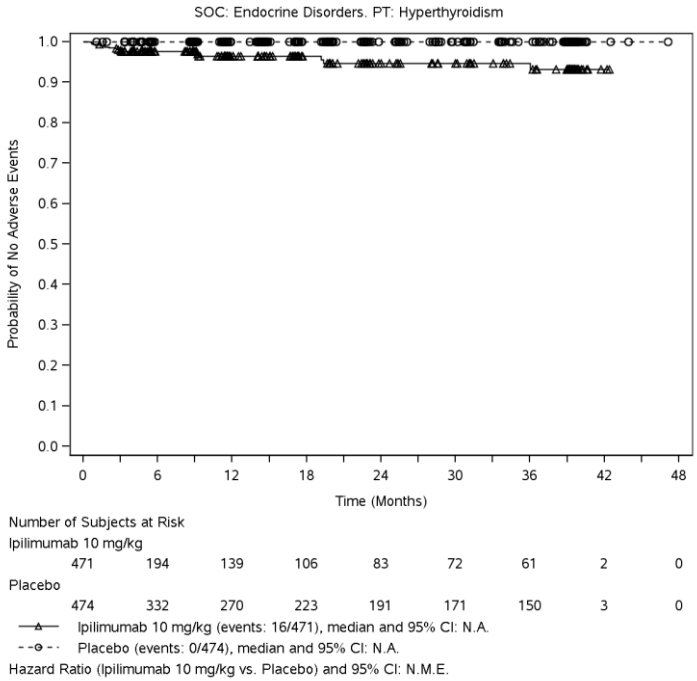


Abbildung 4-344 (Abbildung): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperthyreose aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

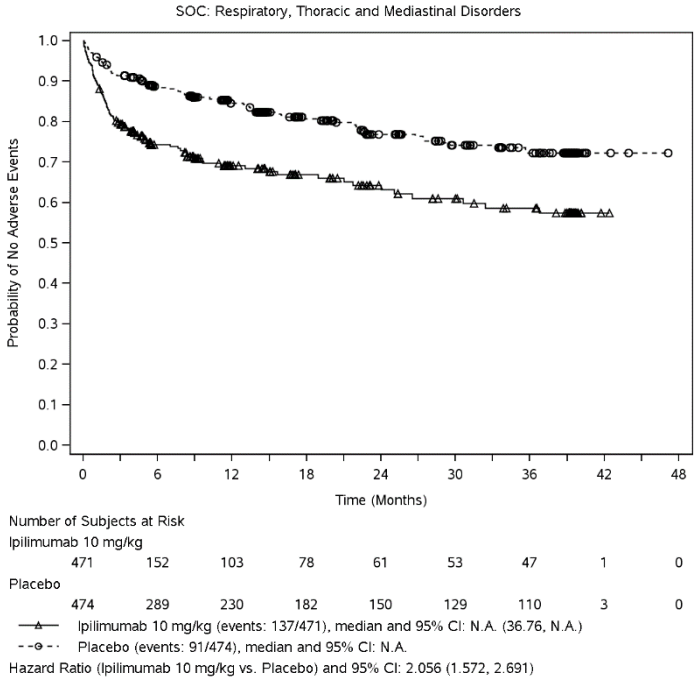


Abbildung 4-345 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

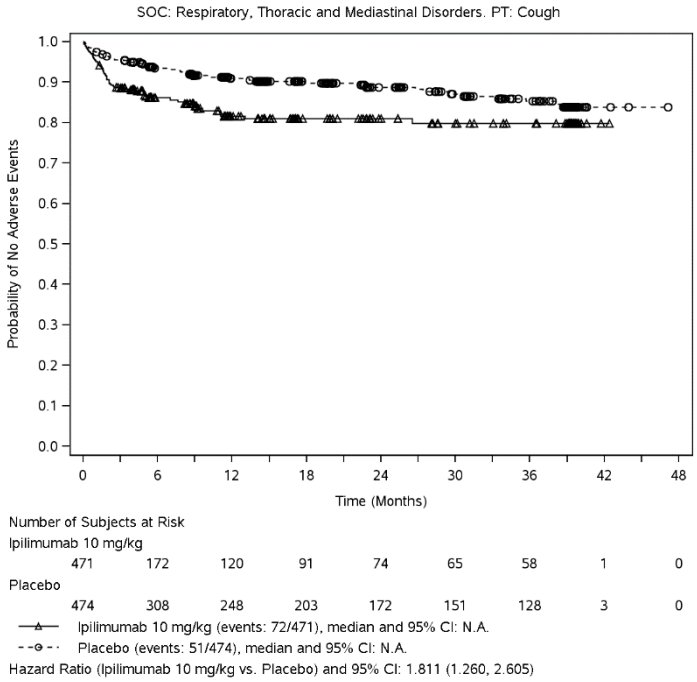


Abbildung 4-346 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Husten aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

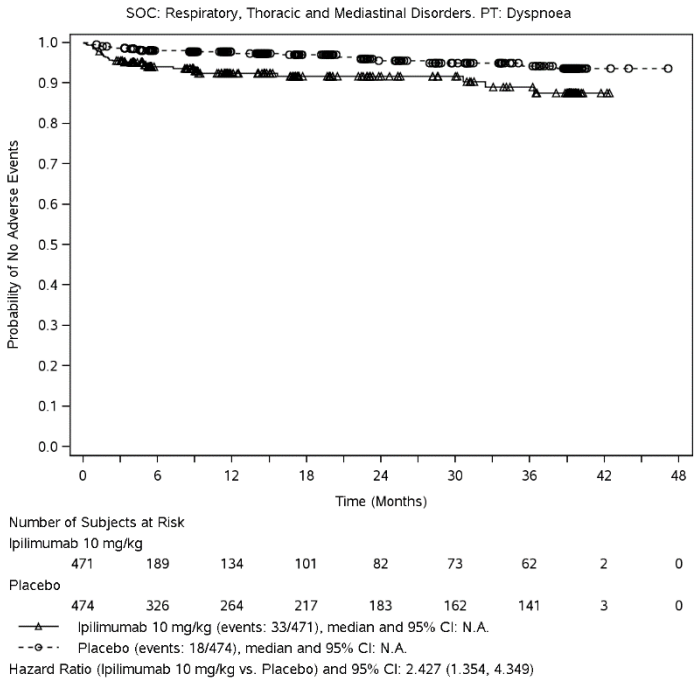


Abbildung 4-347 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dyspnoe aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

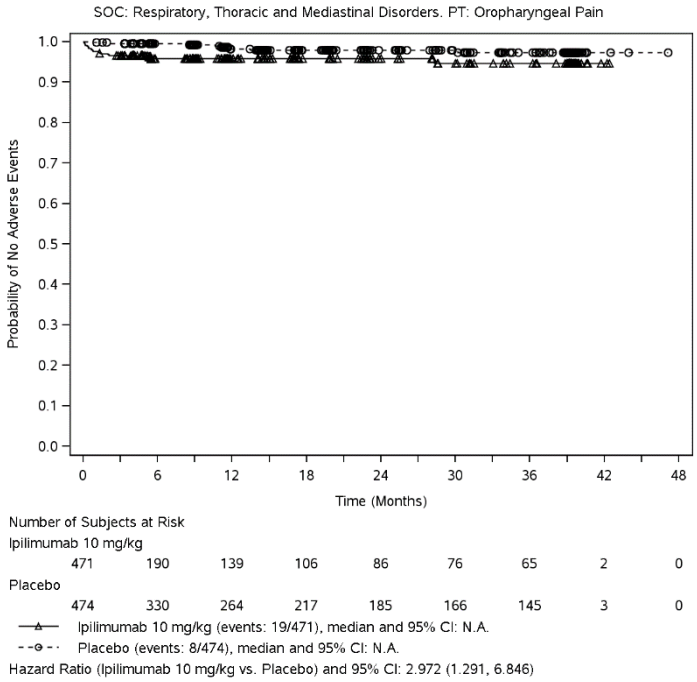


Abbildung 4-348 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schmerzen im Oropharynx aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

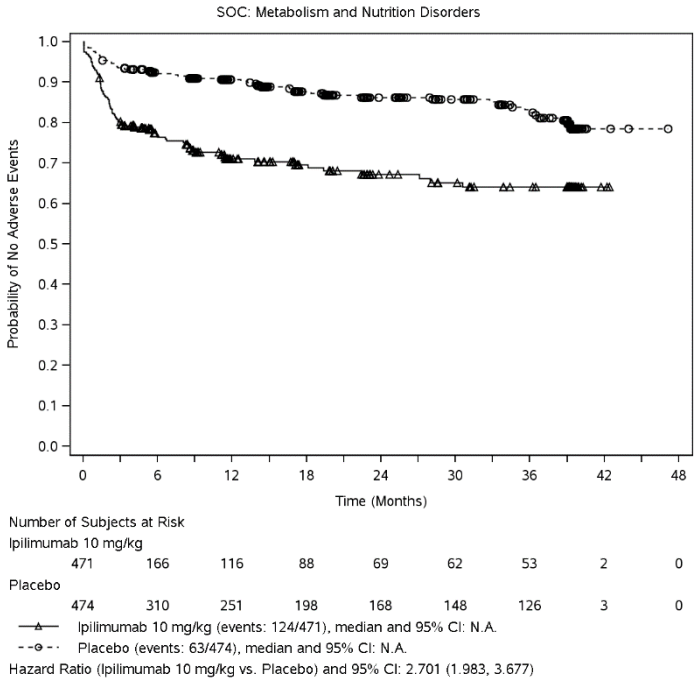


Abbildung 4-349 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

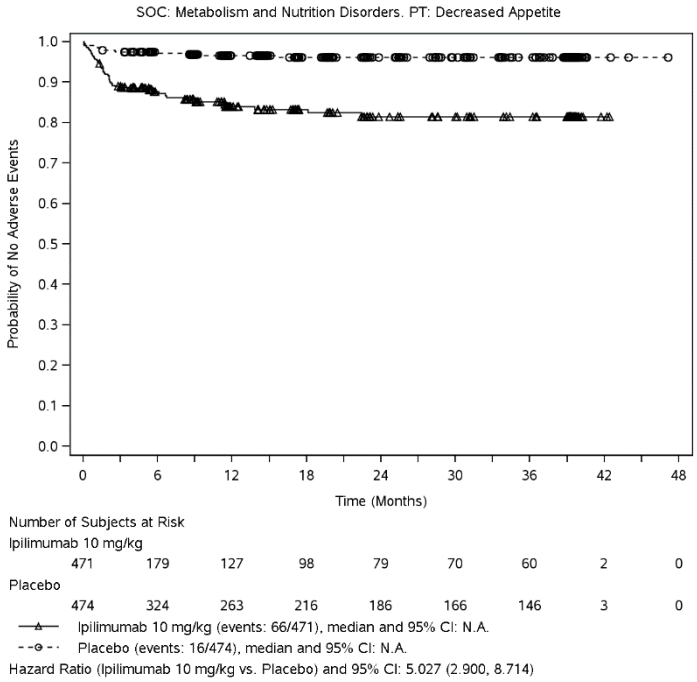


Abbildung 4-350 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Appetitminderung aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

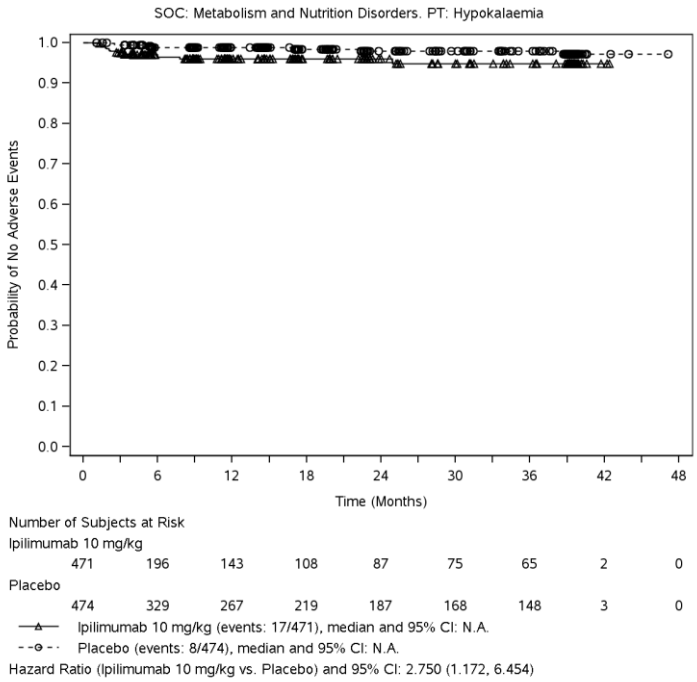


Abbildung 4-351 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokaliämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

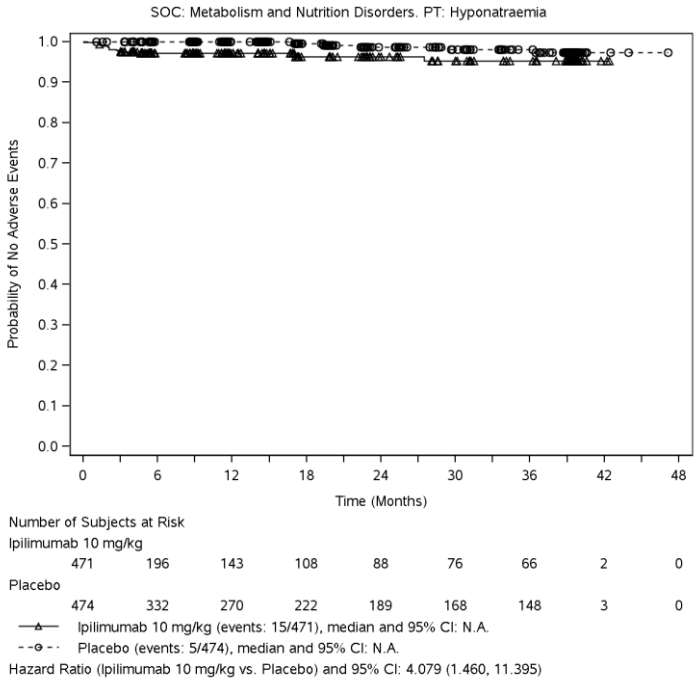


Abbildung 4-352 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyponatriämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

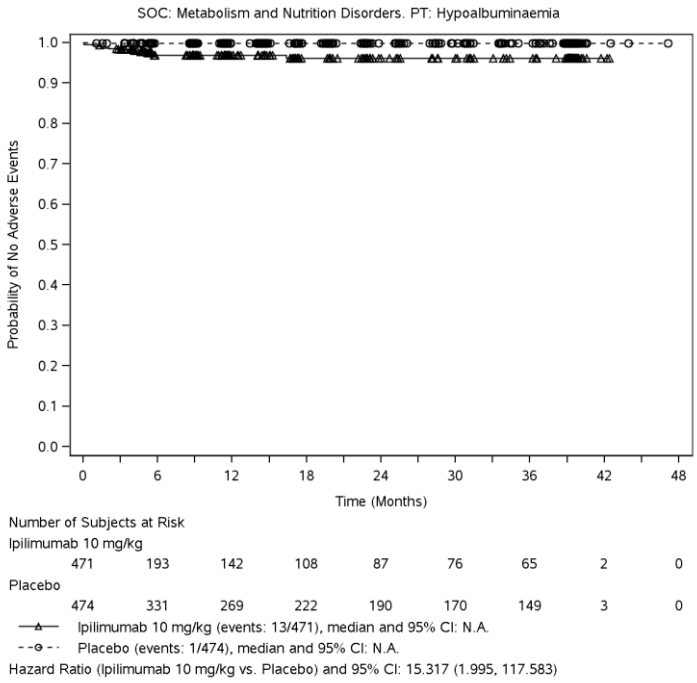


Abbildung 4-353 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypoalbuminämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

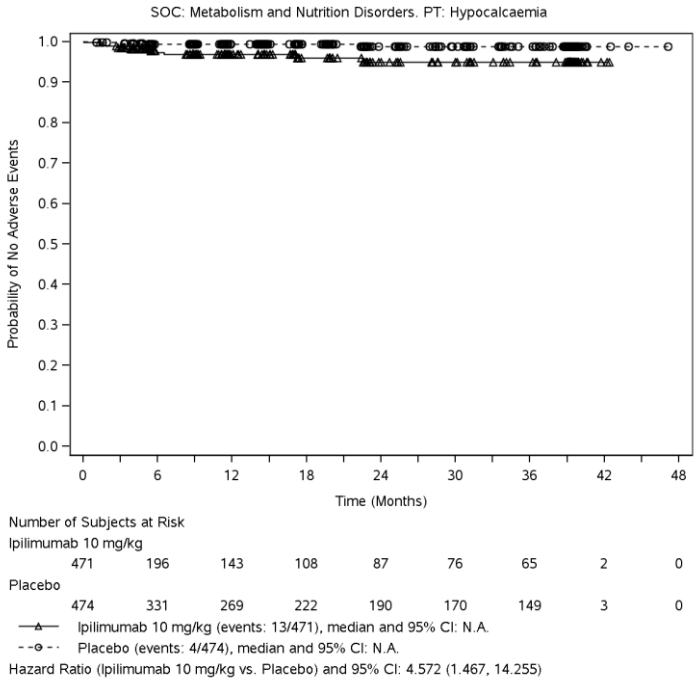


Abbildung 4-354 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokalzämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

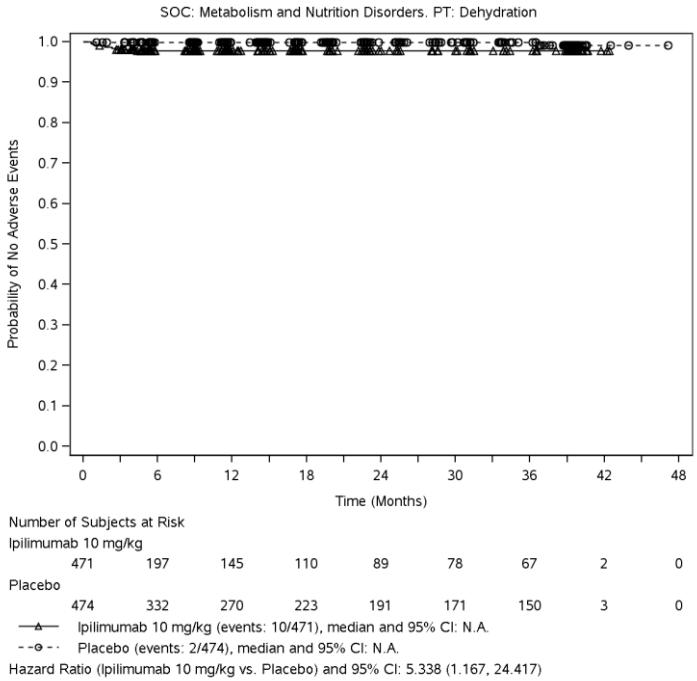


Abbildung 4-355 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dehydratation aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

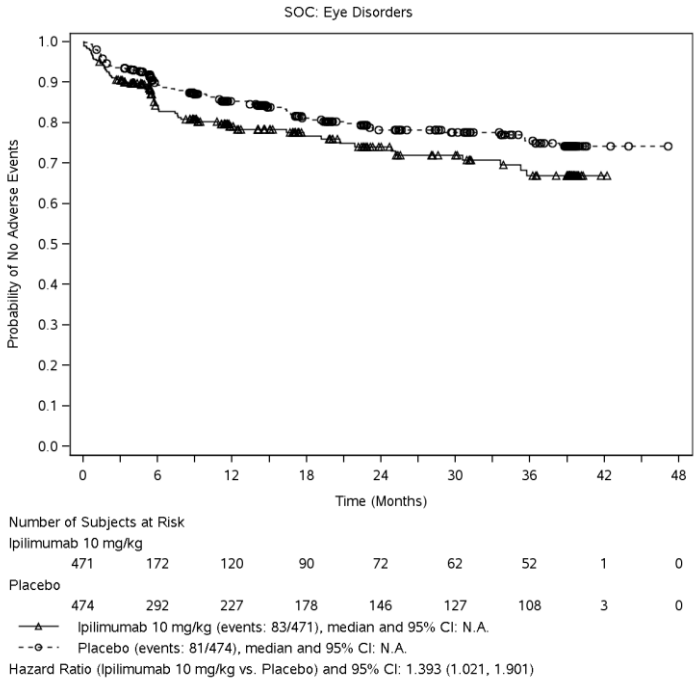


Abbildung 4-356 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Augenerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

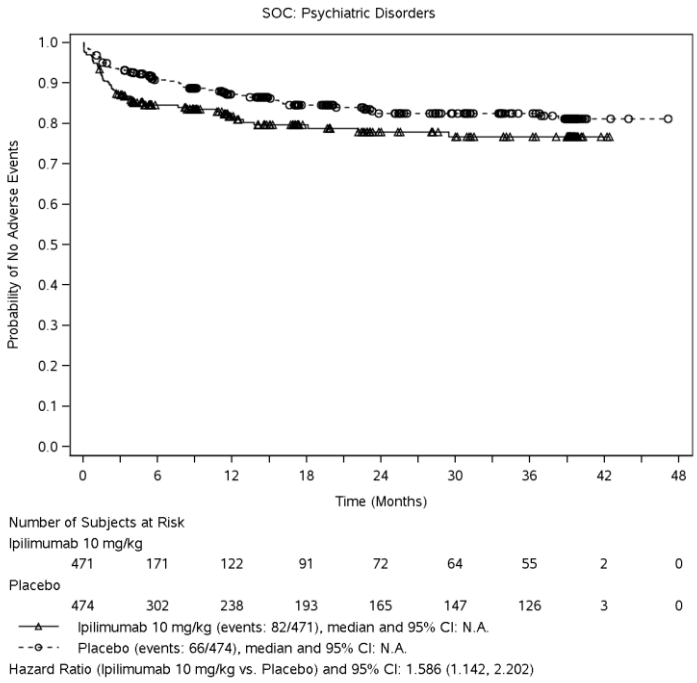


Abbildung 4-357 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

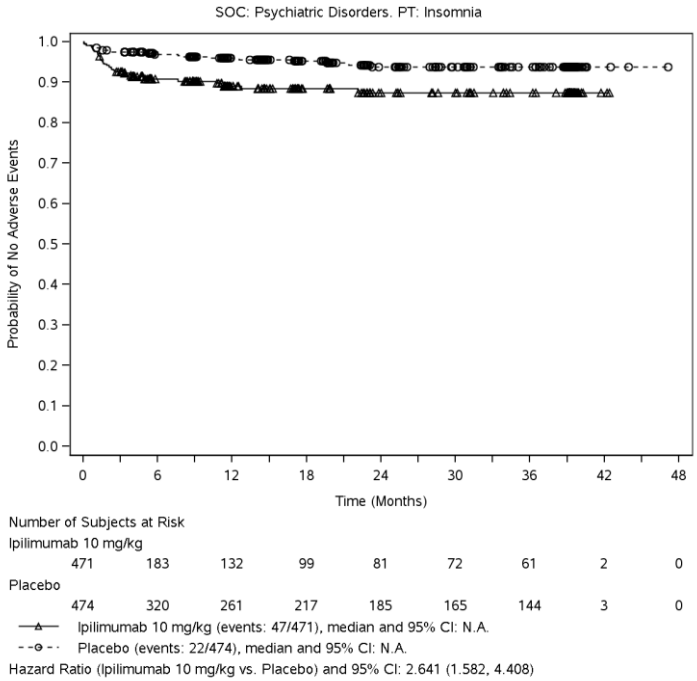


Abbildung 4-358 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schlaflosigkeit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

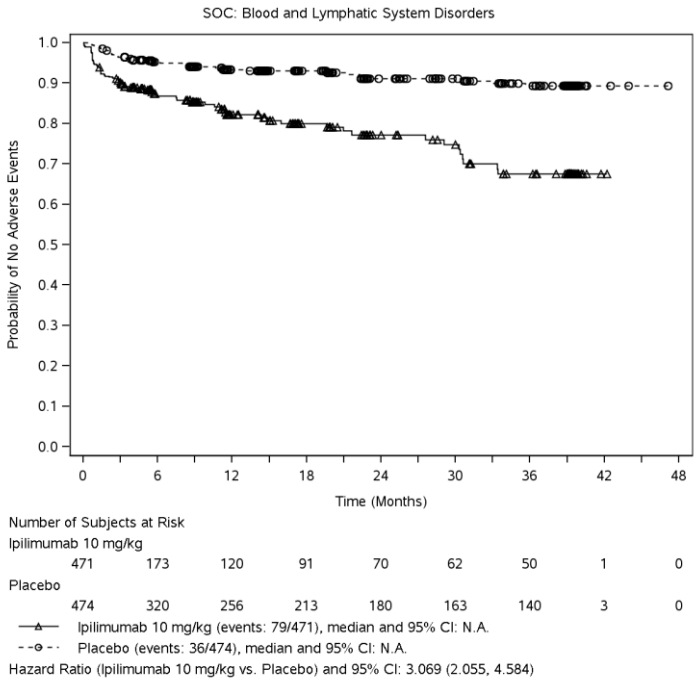


Abbildung 4-359 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung des Blut und Lymphsystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

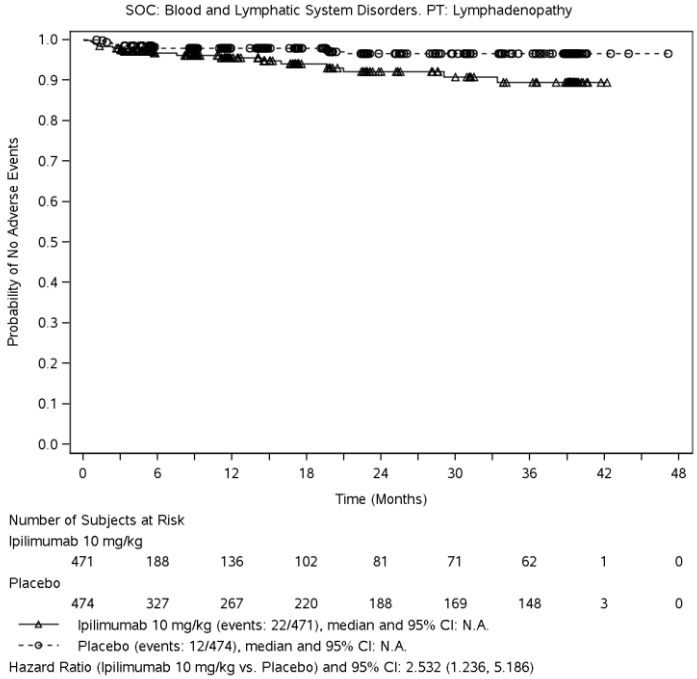


Abbildung 4-360 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lymphadenopathie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

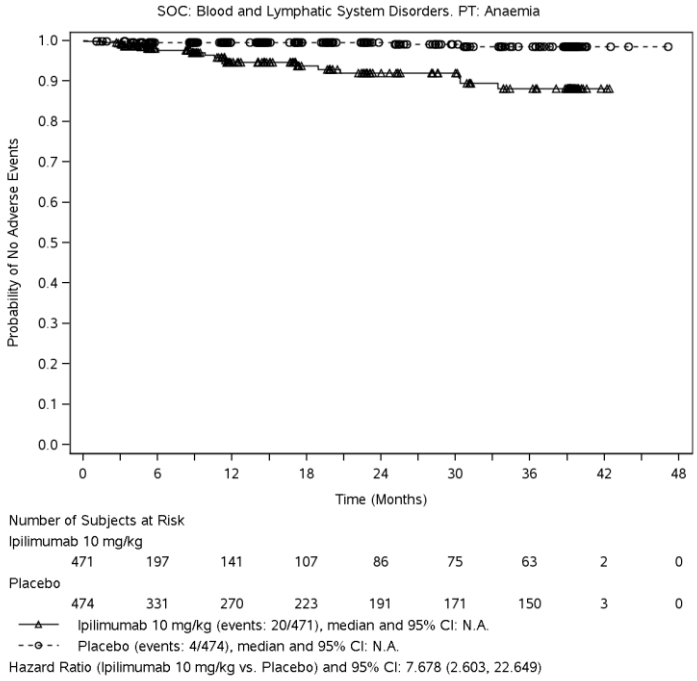


Abbildung 4-361 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Anämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

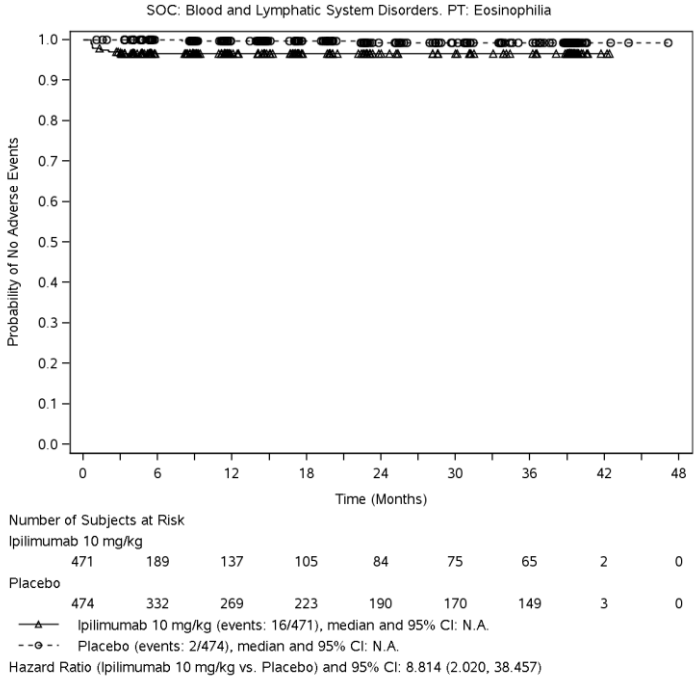


Abbildung 4-362 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Eosinophilie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

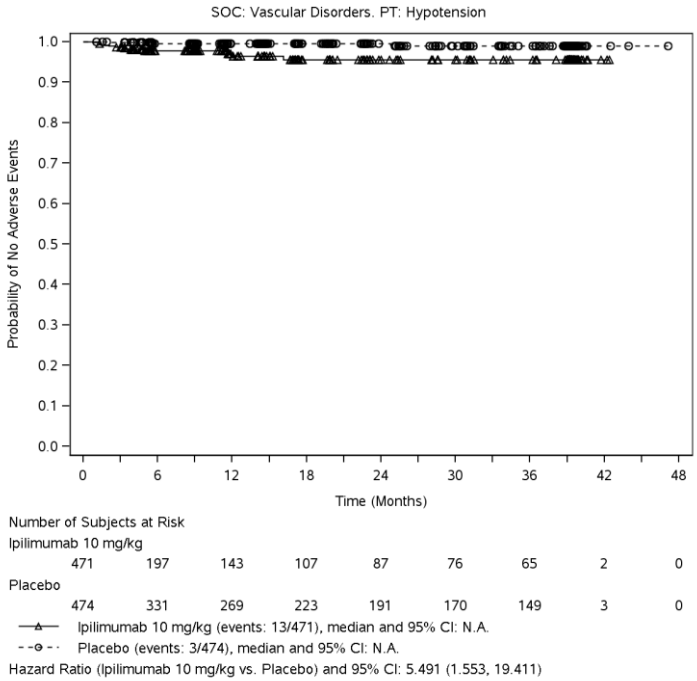


Abbildung 4-363 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypotonie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

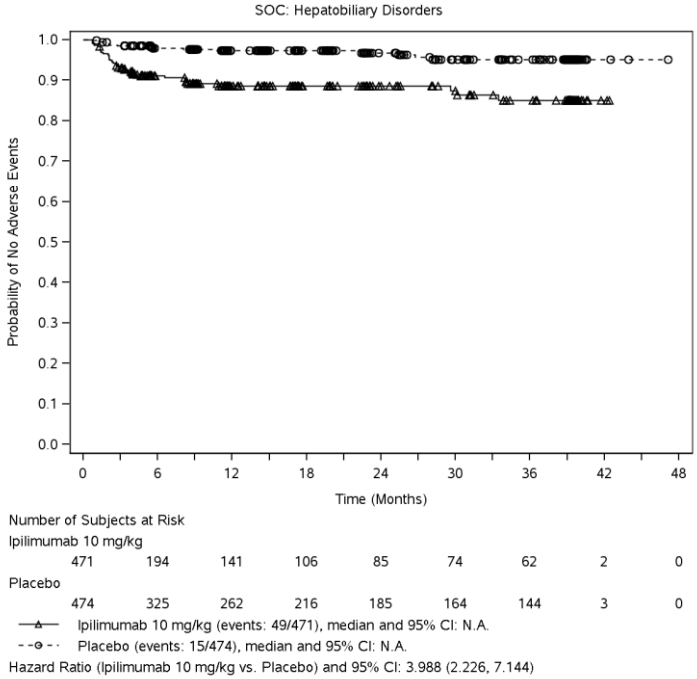


Abbildung 4-364 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

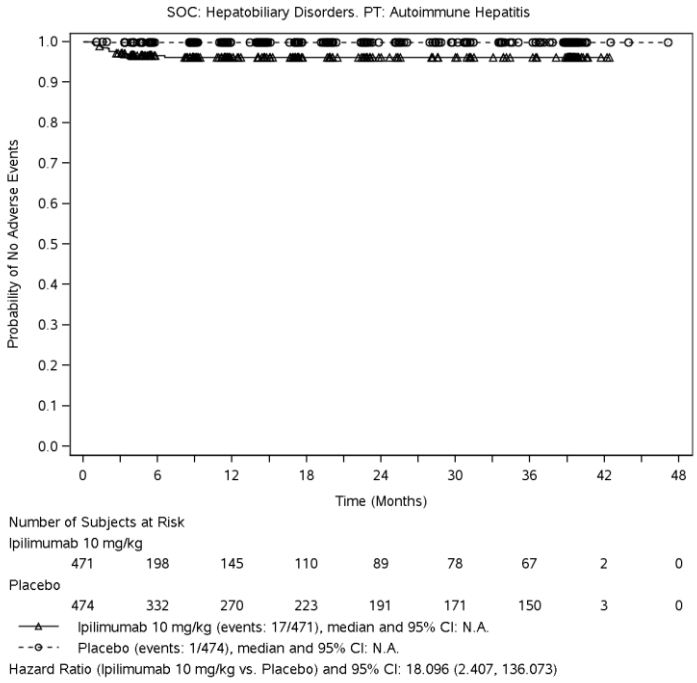


Abbildung 4-365 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

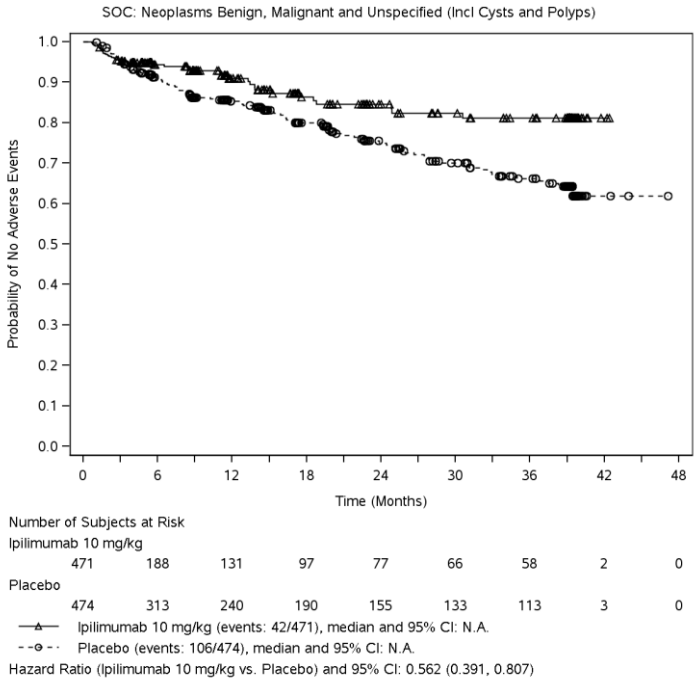


Abbildung 4-366 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

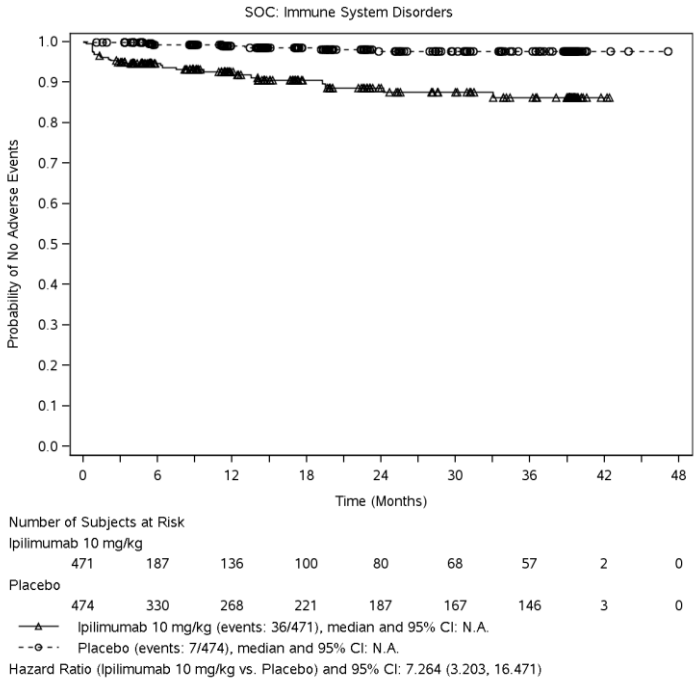


Abbildung 4-367 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung des Immunsystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

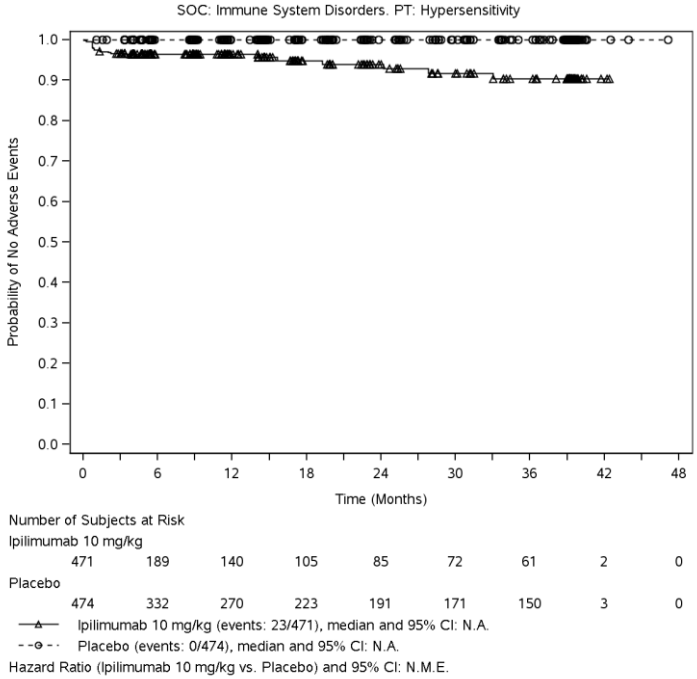


Abbildung 4-368 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Überempfindlichkeit aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

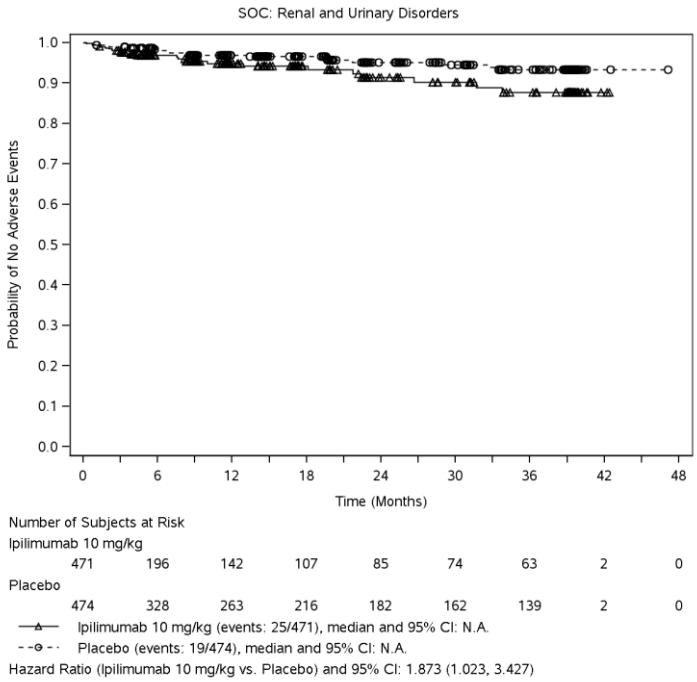


Abbildung 4-369 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

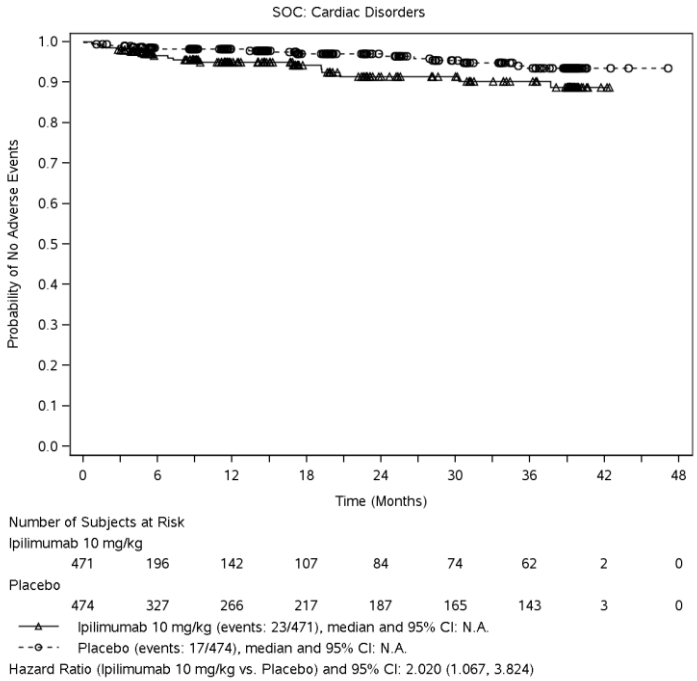


Abbildung 4-370 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Herzerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

Jegliche UE – CA184-029 (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

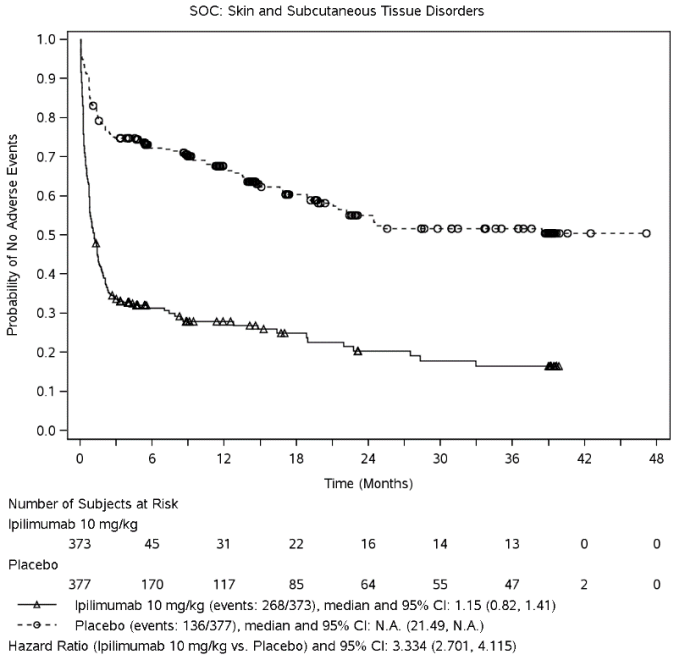


Abbildung 4-371 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

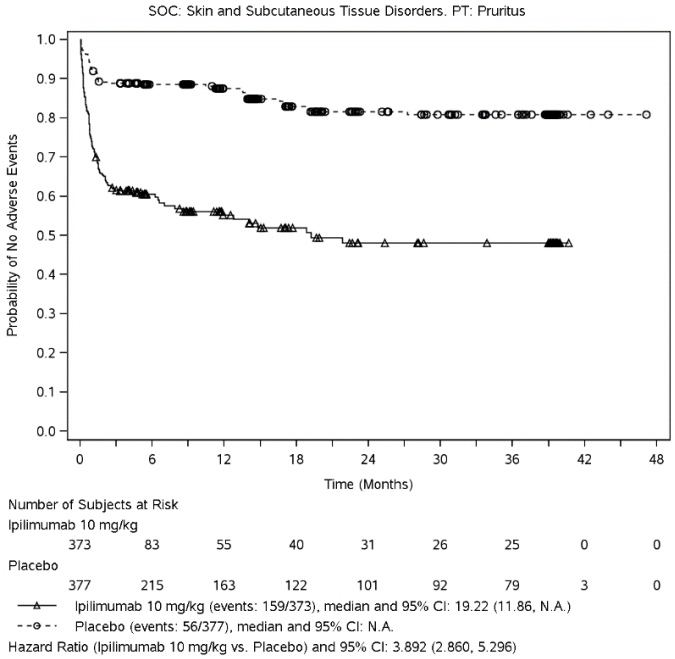


Abbildung 4-372 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pruritus aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

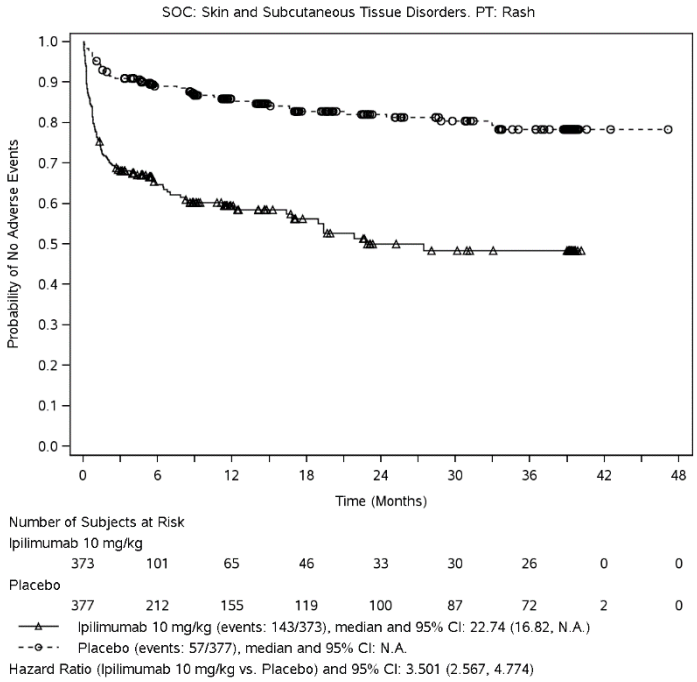


Abbildung 4-373 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ausschlag aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

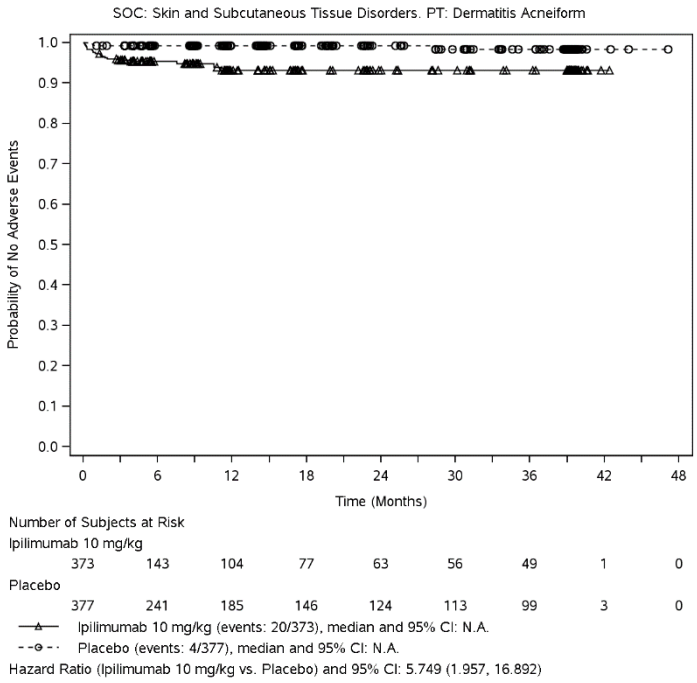


Abbildung 4-374 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dermatitis akneiform aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

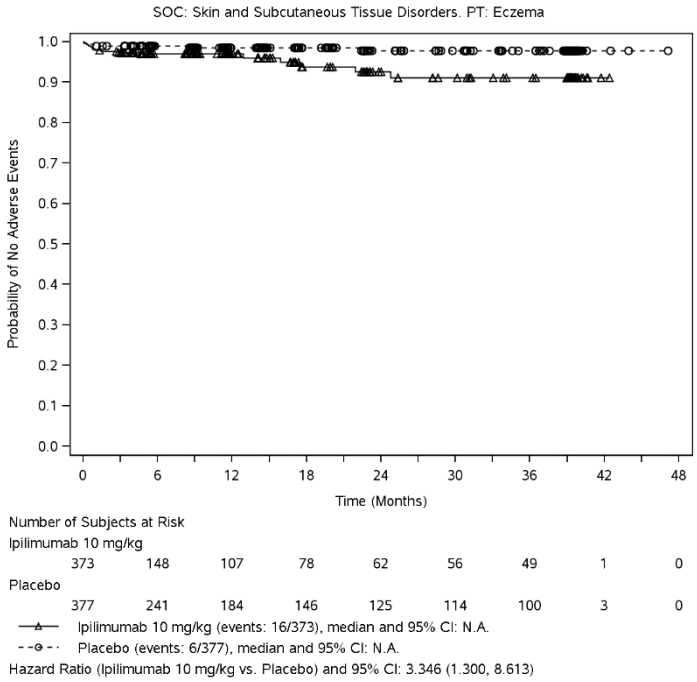


Abbildung 4-375 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Ekzem aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

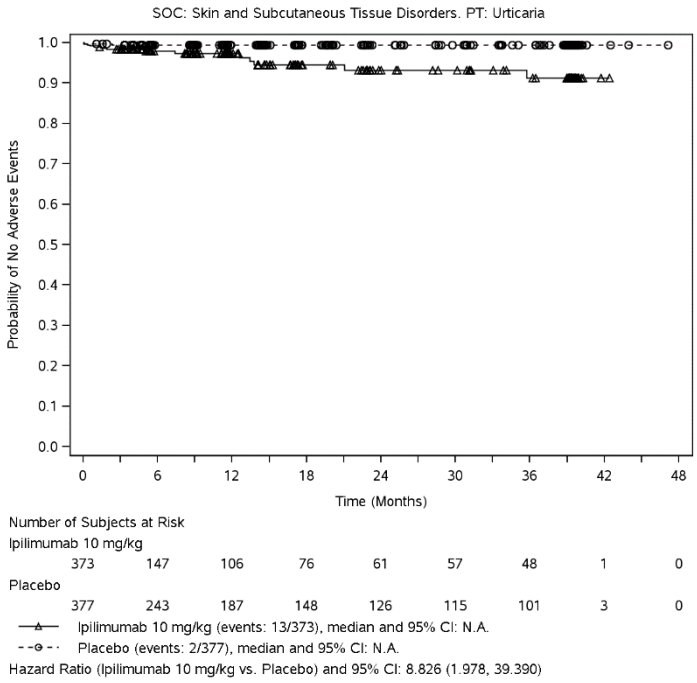


Abbildung 4-376 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Urtikaria aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

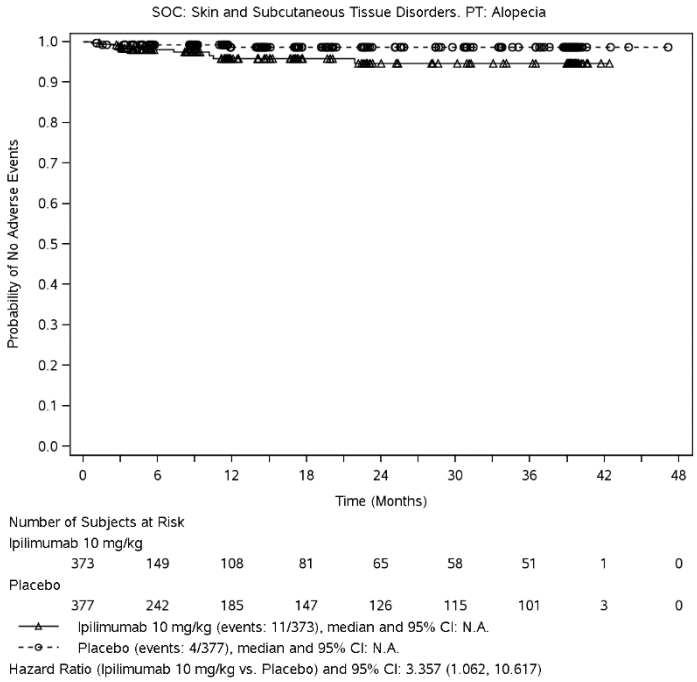


Abbildung 4-377 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alopezie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

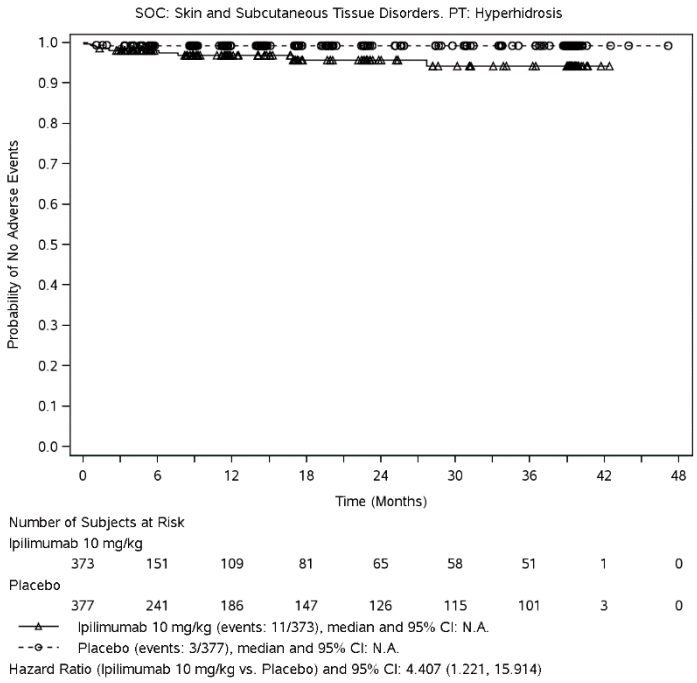


Abbildung 4-378 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperhidrose aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

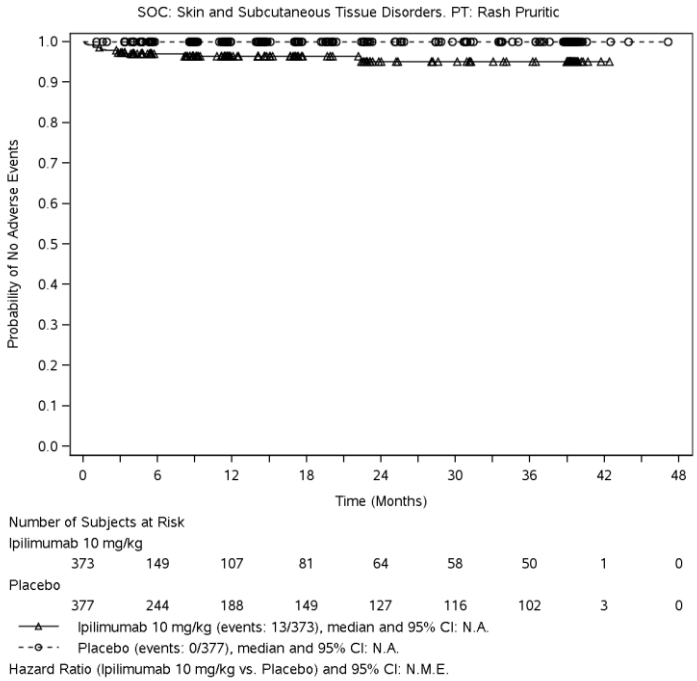


Abbildung 4-379 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT juckender Ausschlag aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

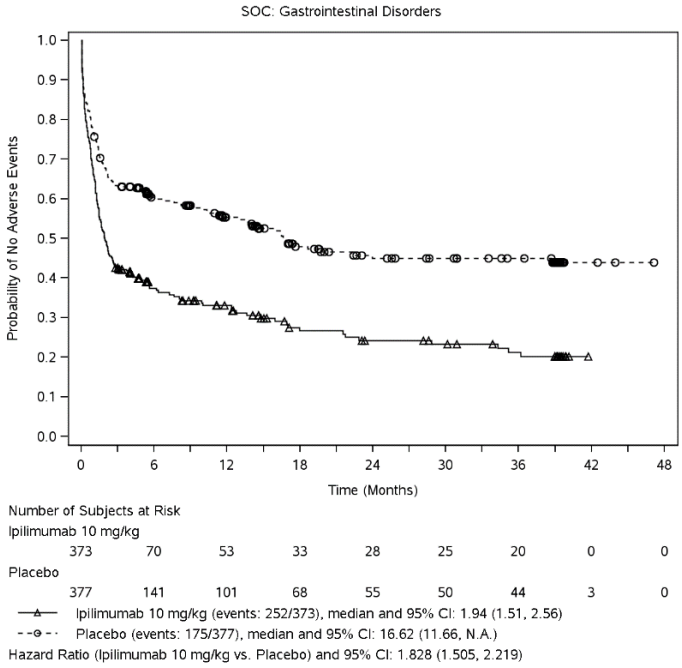


Abbildung 4-380 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

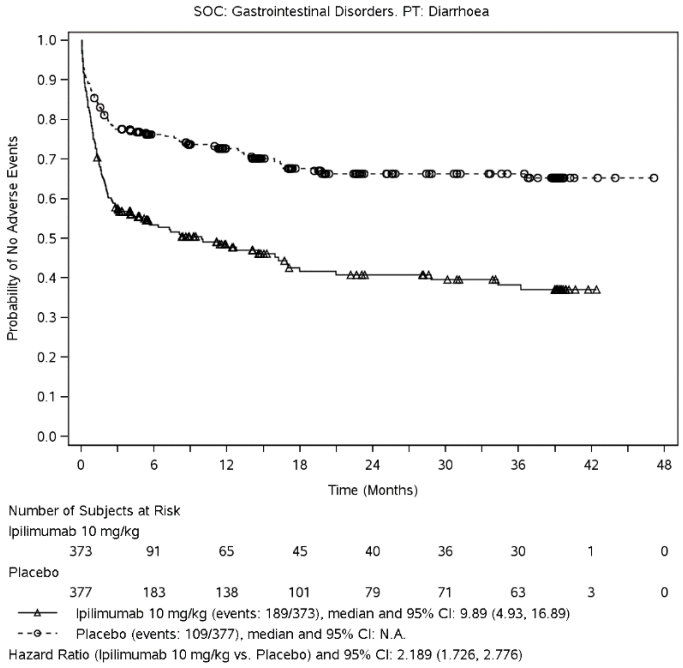


Abbildung 4-381 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

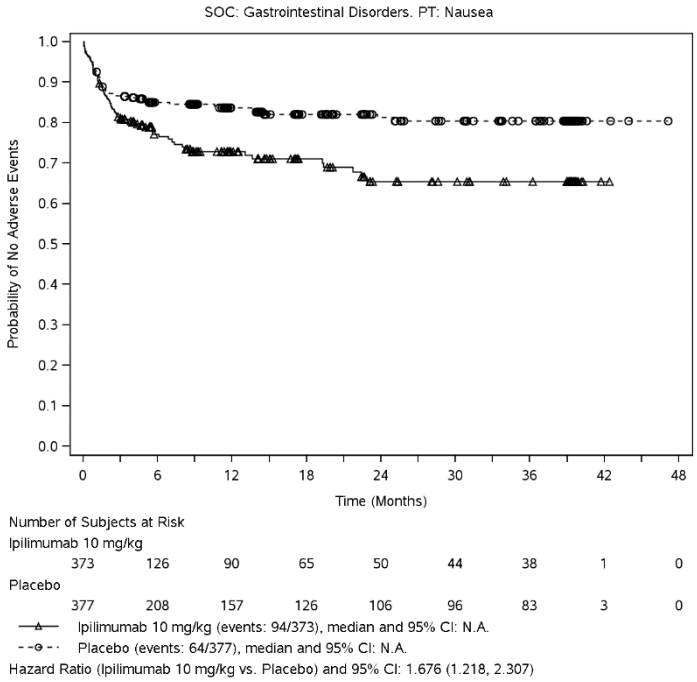


Abbildung 4-382 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Übelkeit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

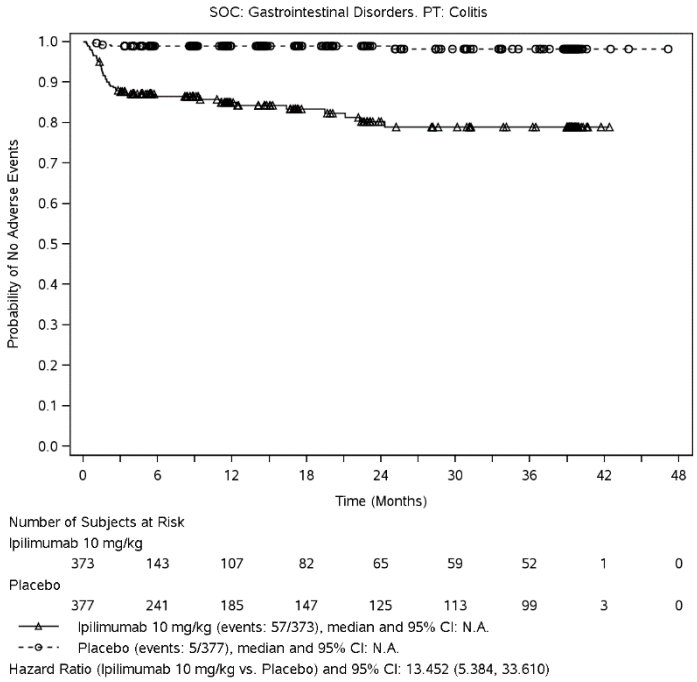


Abbildung 4-383 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kolitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

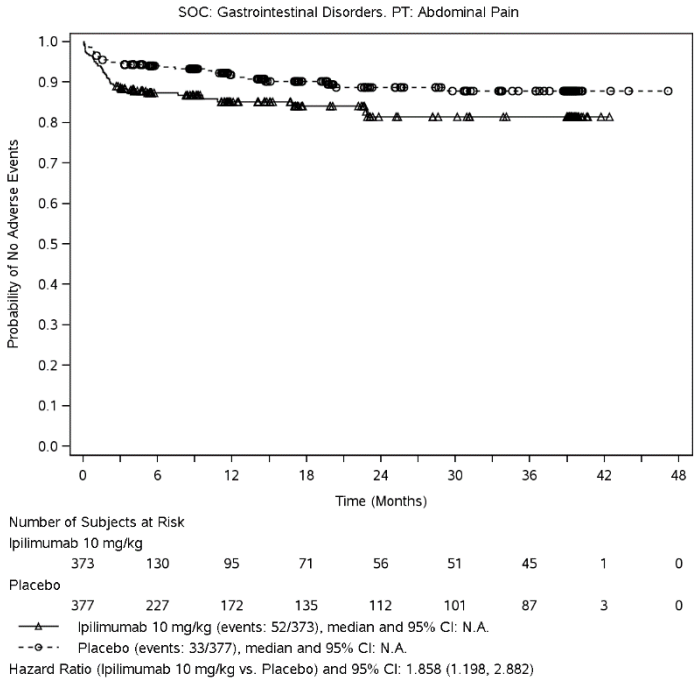


Abbildung 4-384 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Bauchschmerzen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

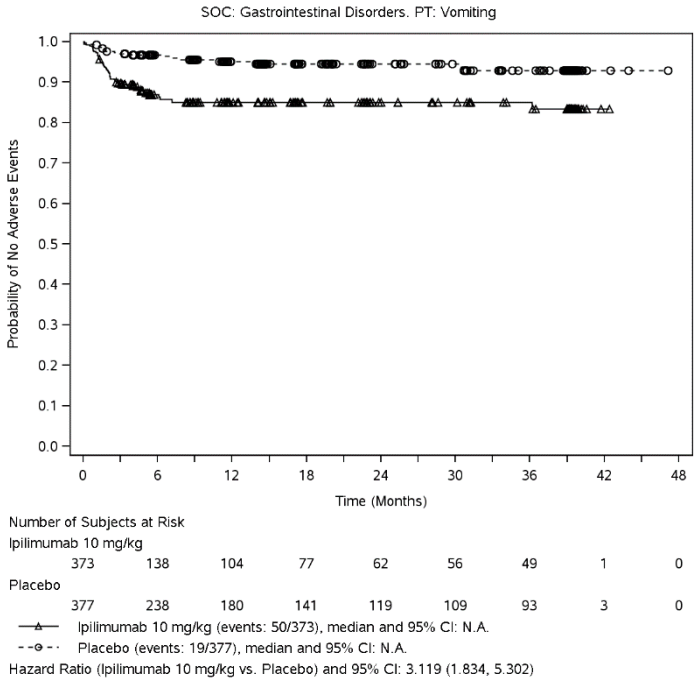


Abbildung 4-385 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Erbrechen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

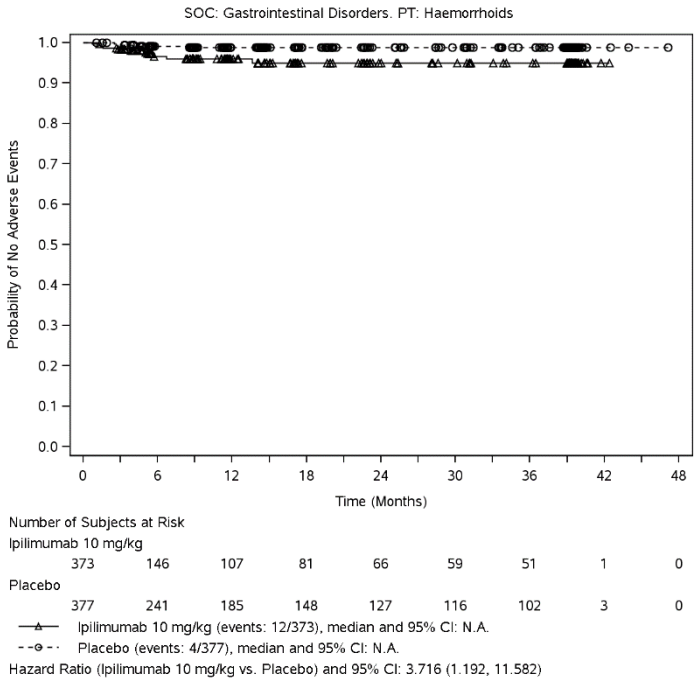


Abbildung 4-386 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hämorrhoiden aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

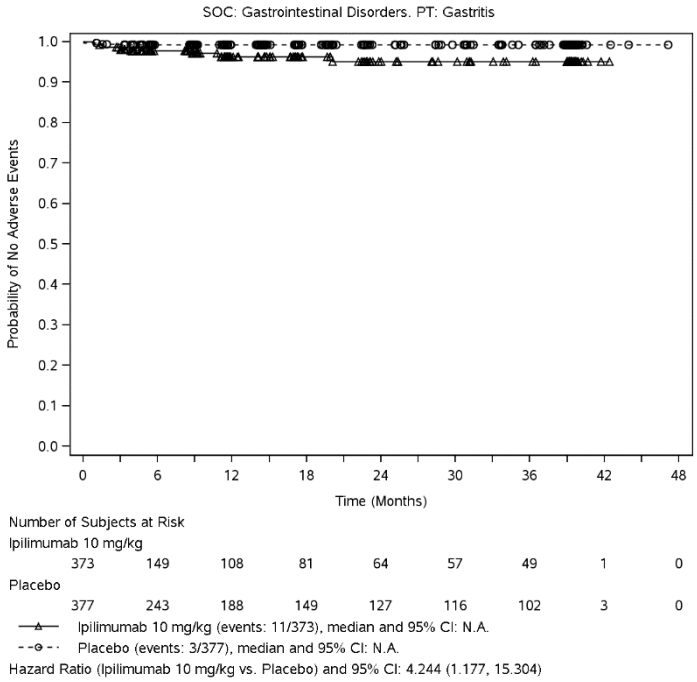


Abbildung 4-387 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gastritis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

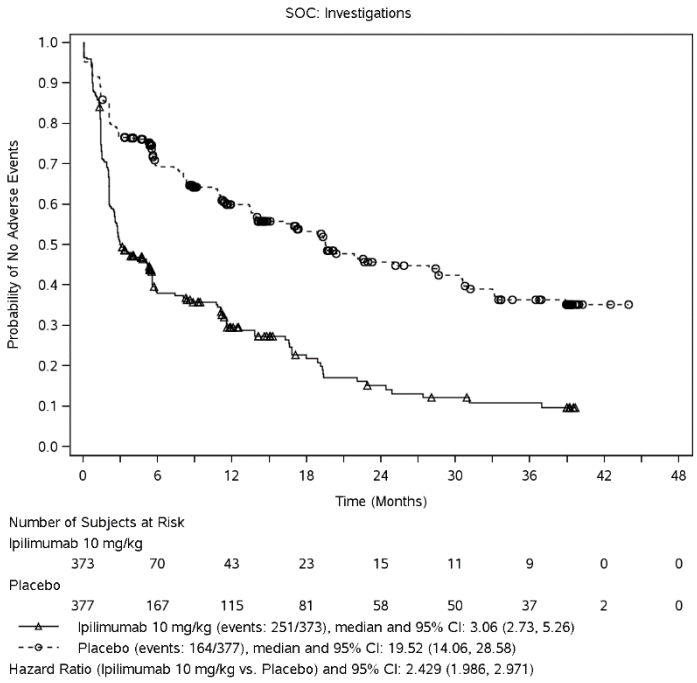


Abbildung 4-388 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

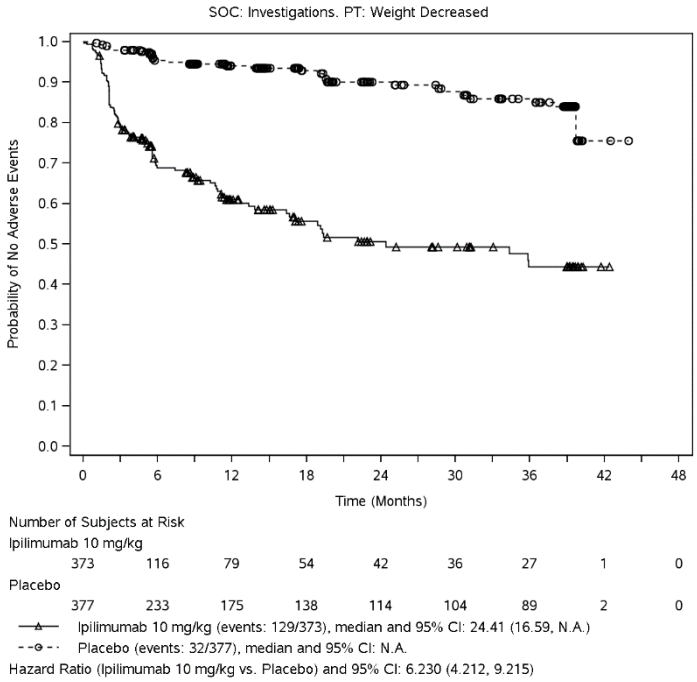


Abbildung 4-389 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Gewichtsabnahme aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

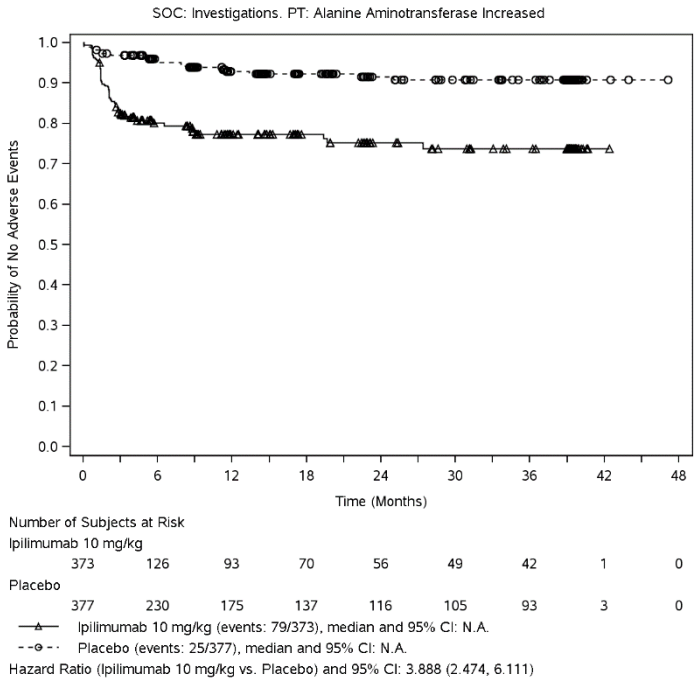


Abbildung 4-390 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

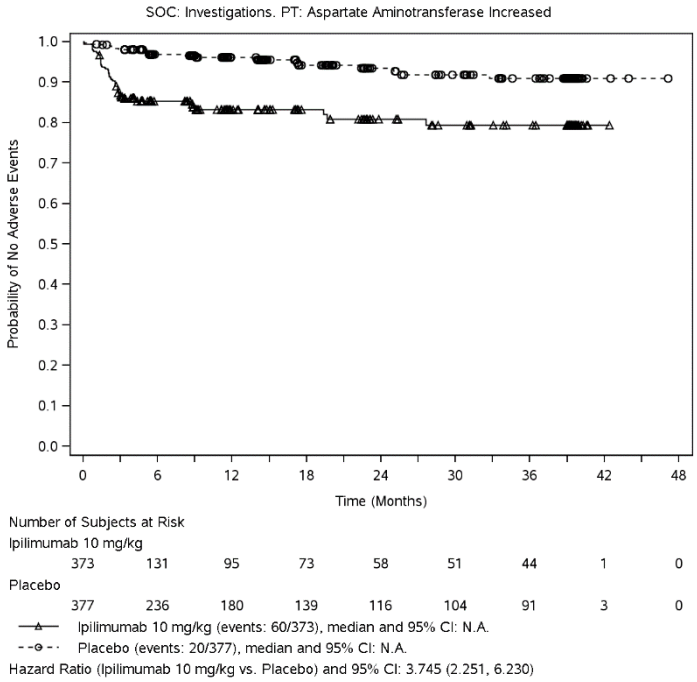


Abbildung 4-391 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

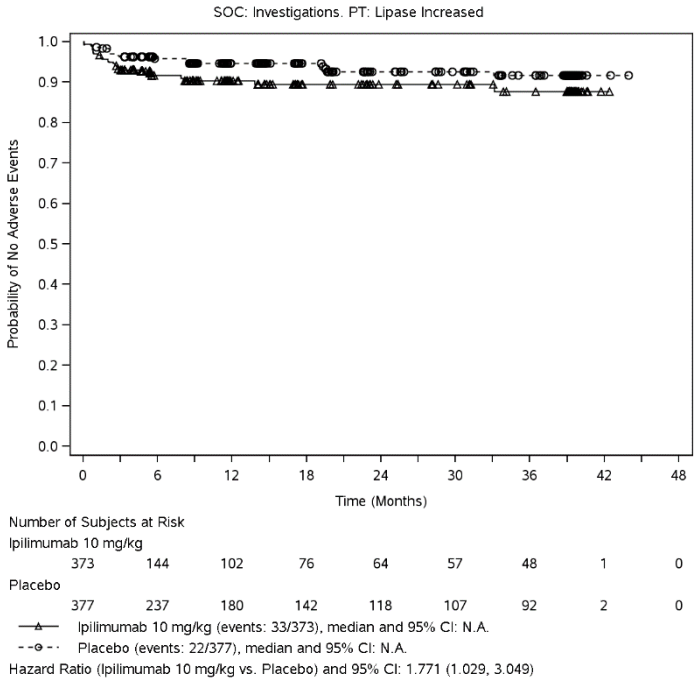


Abbildung 4-392 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lipase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

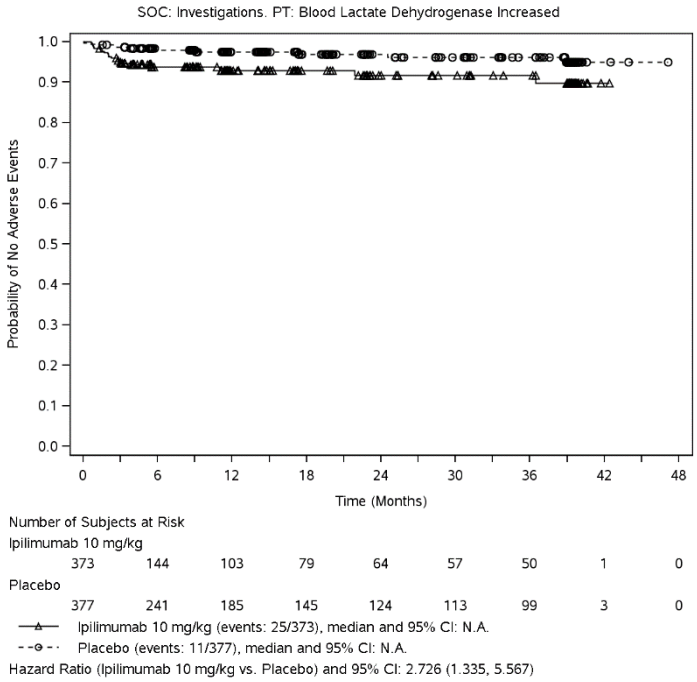


Abbildung 4-393 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Lactatdehydrogenase im Blut erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

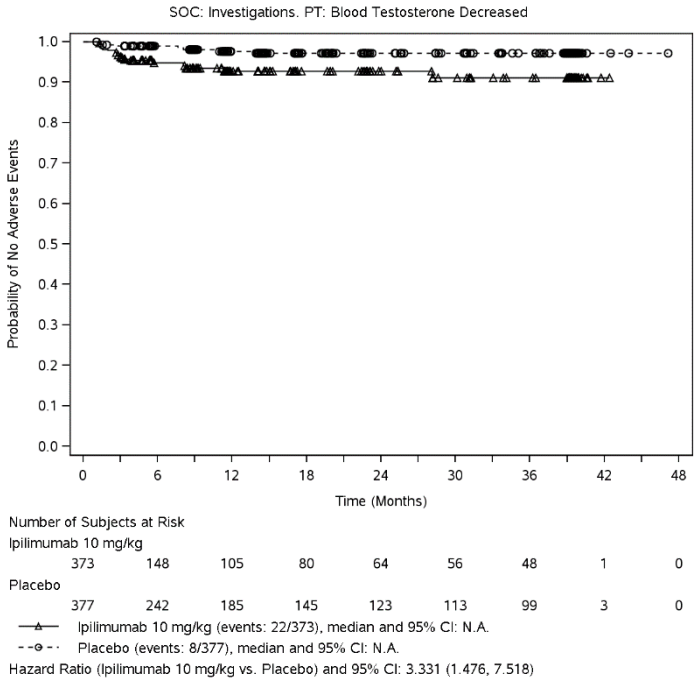


Abbildung 4-394 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Testosteron im Blut erniedrigt aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

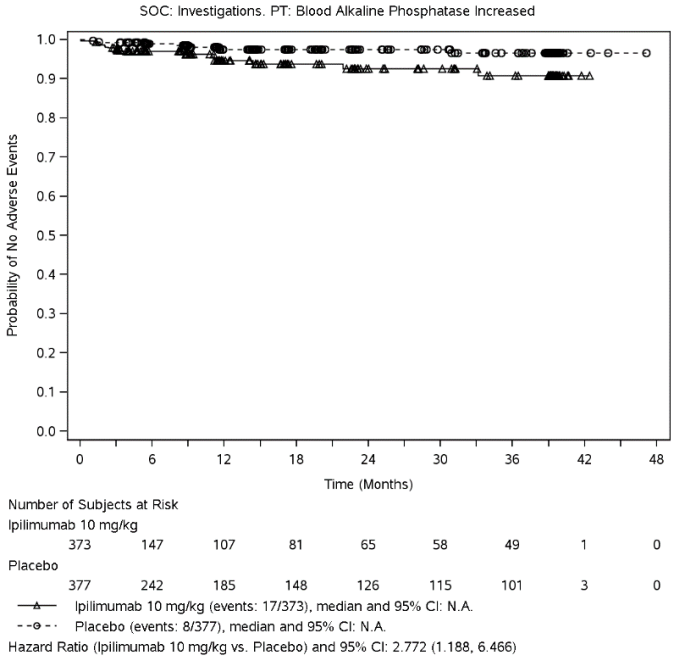


Abbildung 4-395 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Alkalische Phosphatase im Blut erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

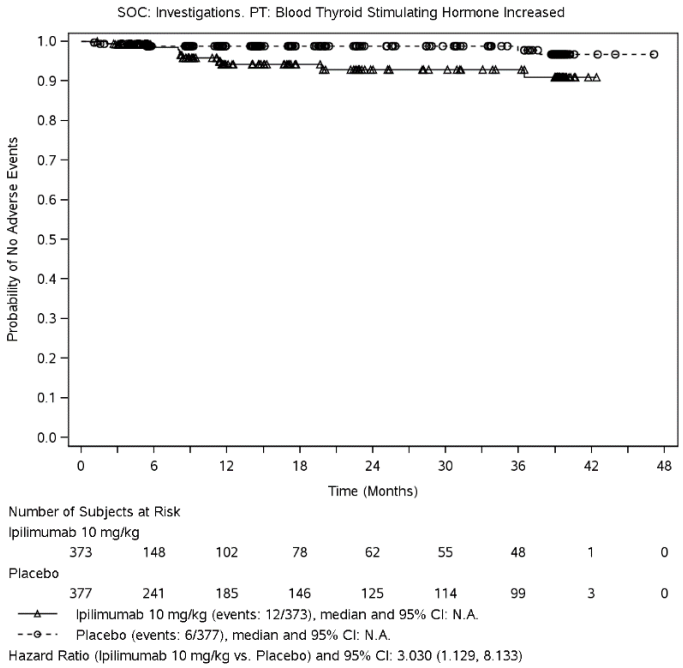


Abbildung 4-396 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

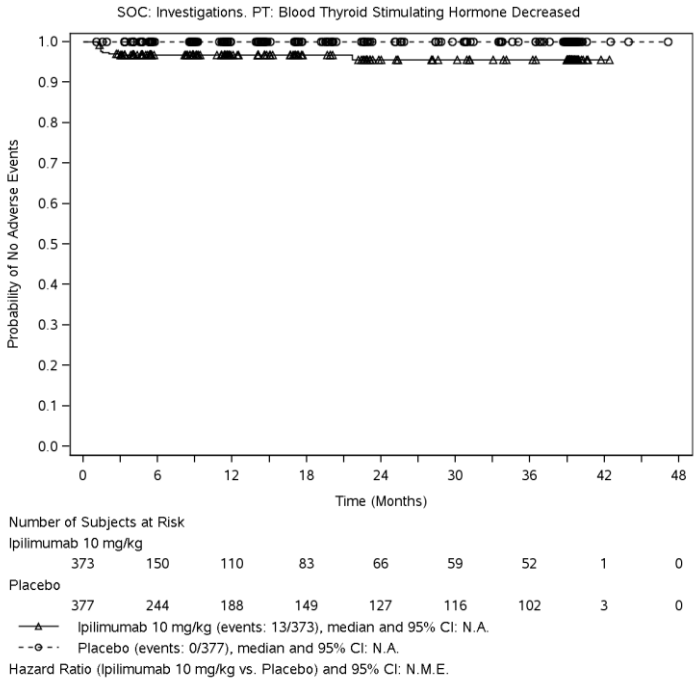


Abbildung 4-397 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

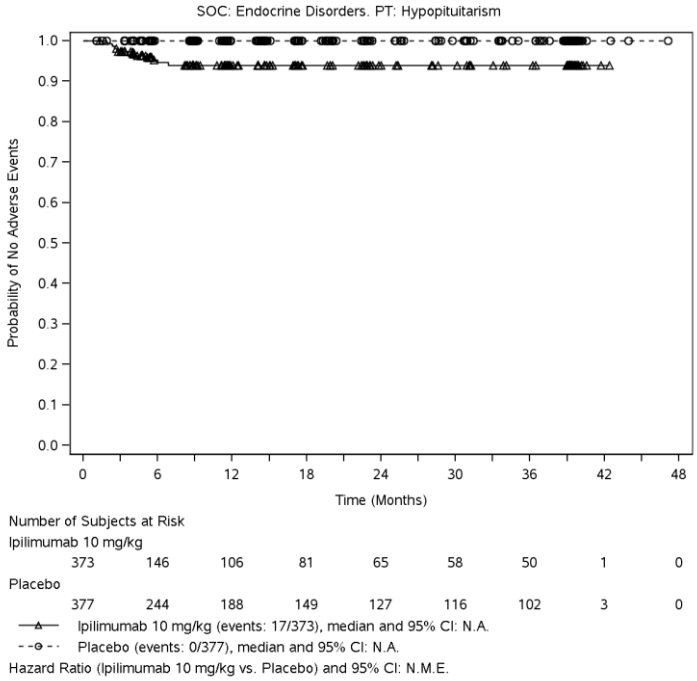


Abbildung 4-398 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypopituitarismus aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

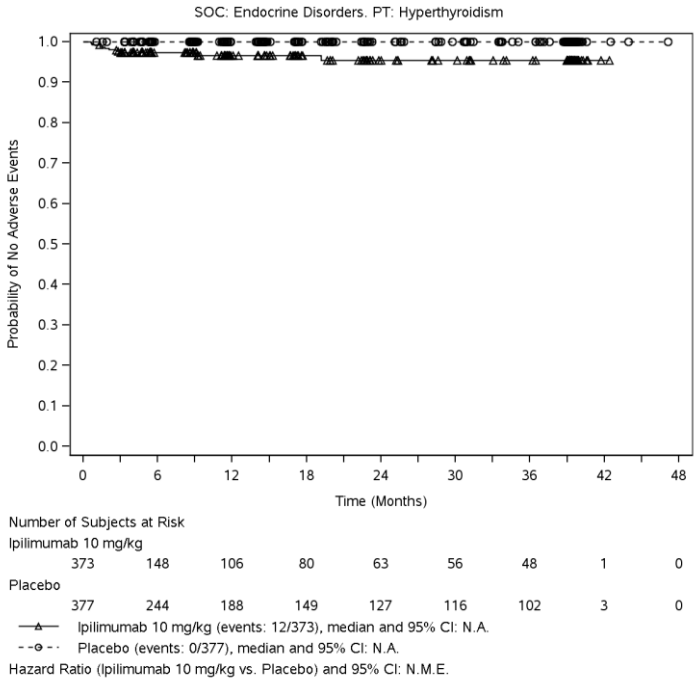


Abbildung 4-399 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyperthyreose aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

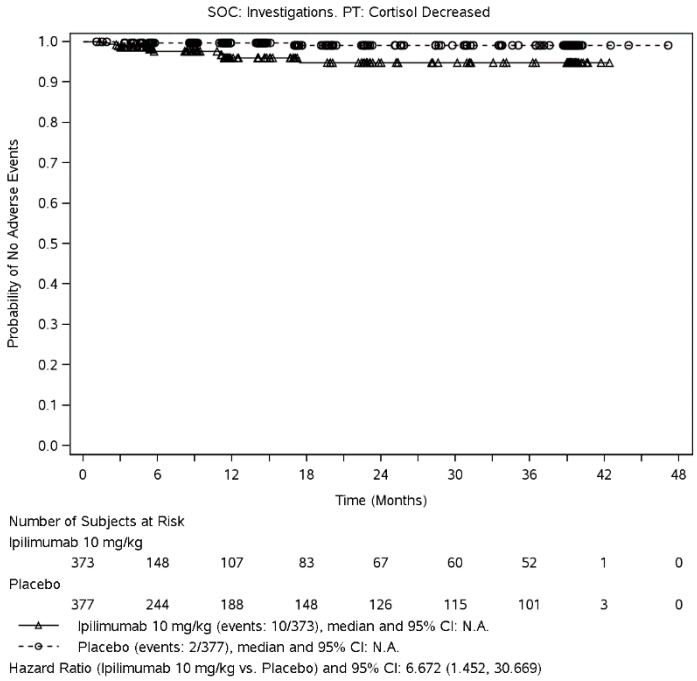


Abbildung 4-400 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kortisol erniedrigt aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

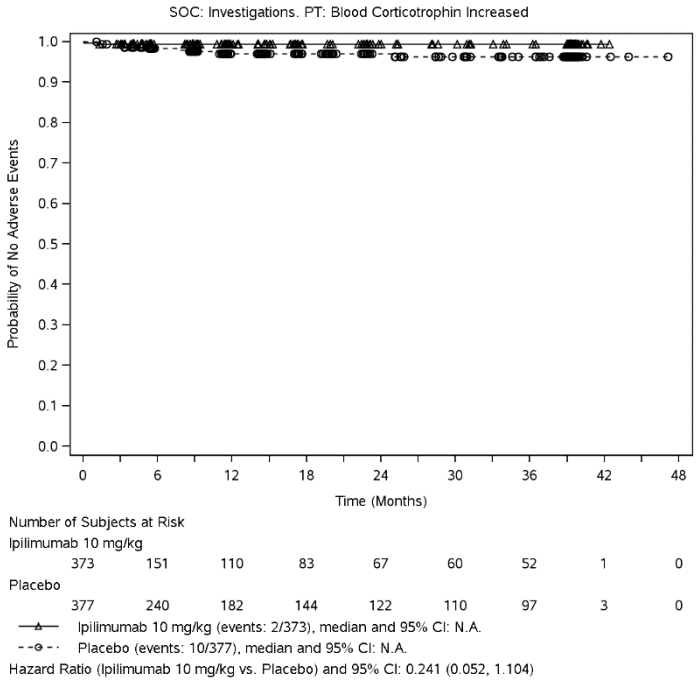


Abbildung 4-401 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Corticotropin erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

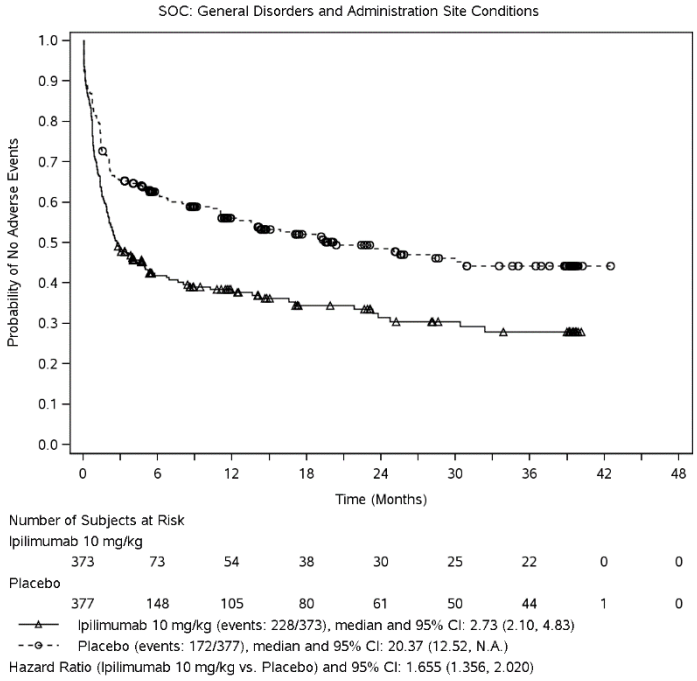


Abbildung 4-402 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

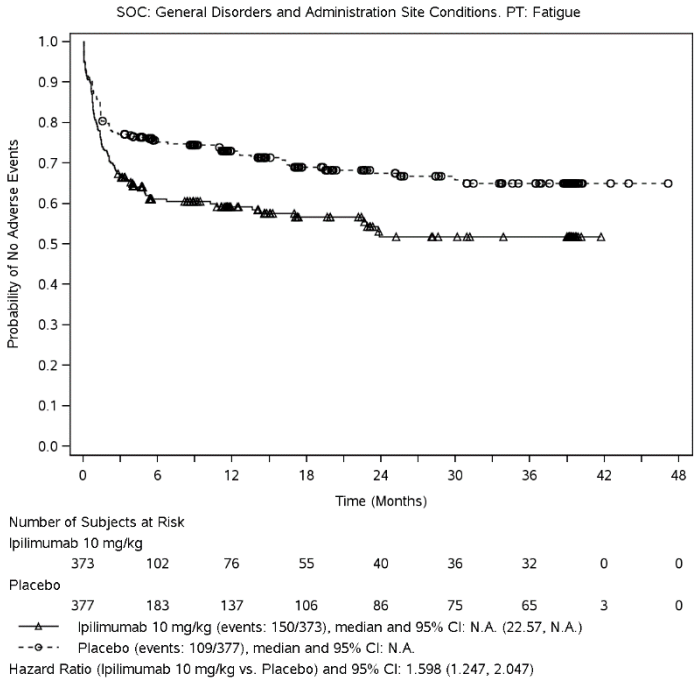


Abbildung 4-403 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fatigue aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

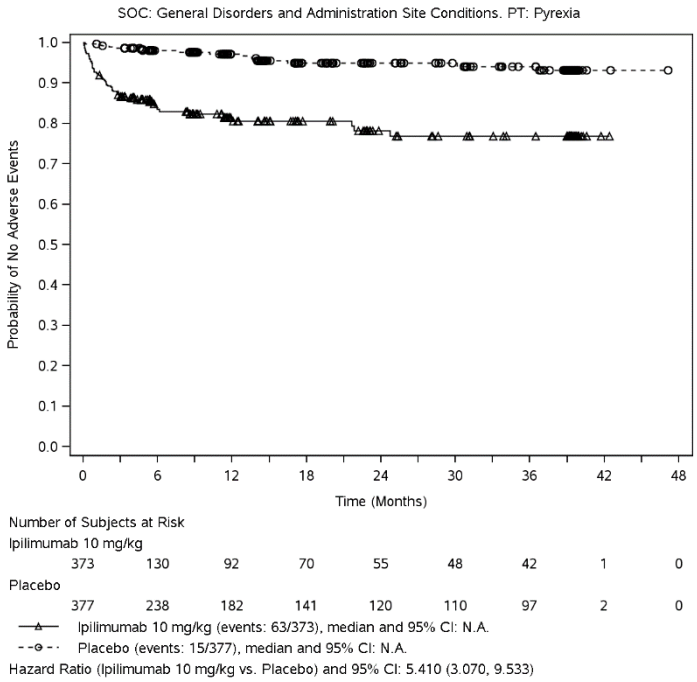


Abbildung 4-404 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Fieber aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

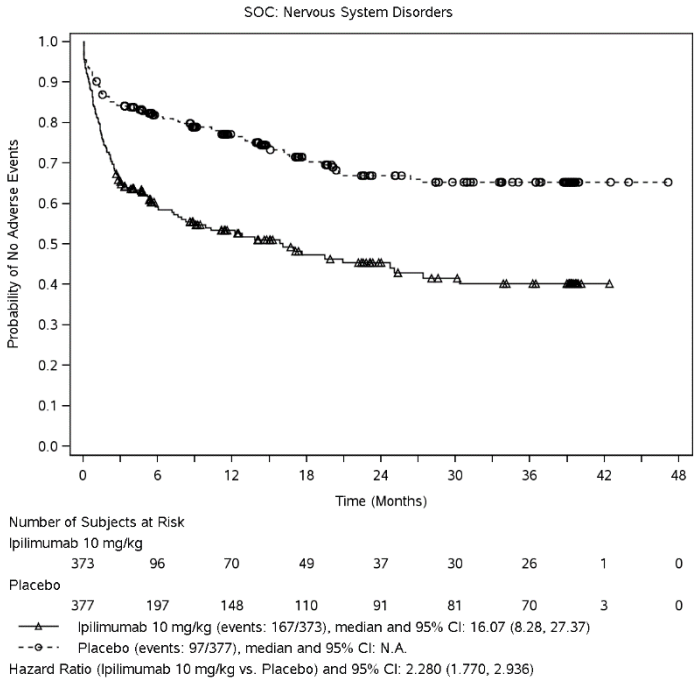


Abbildung 4-405 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

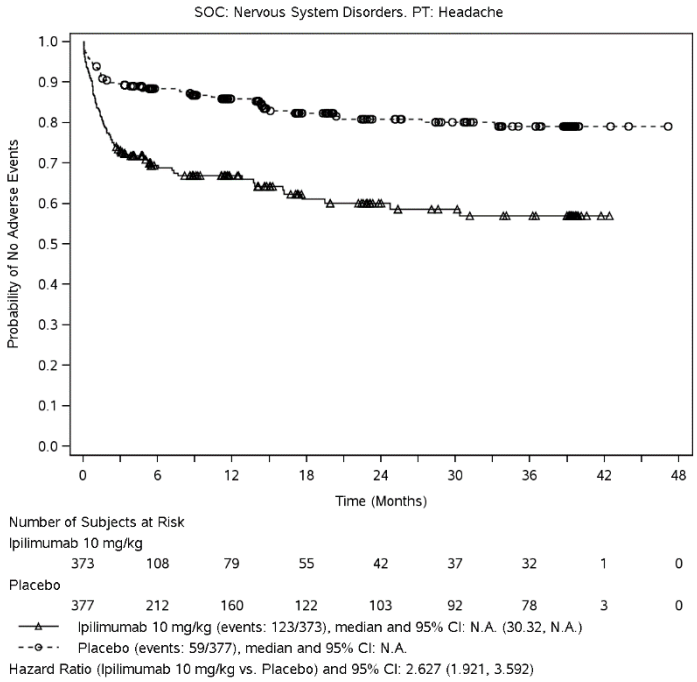


Abbildung 4-406 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Kopfschmerzen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

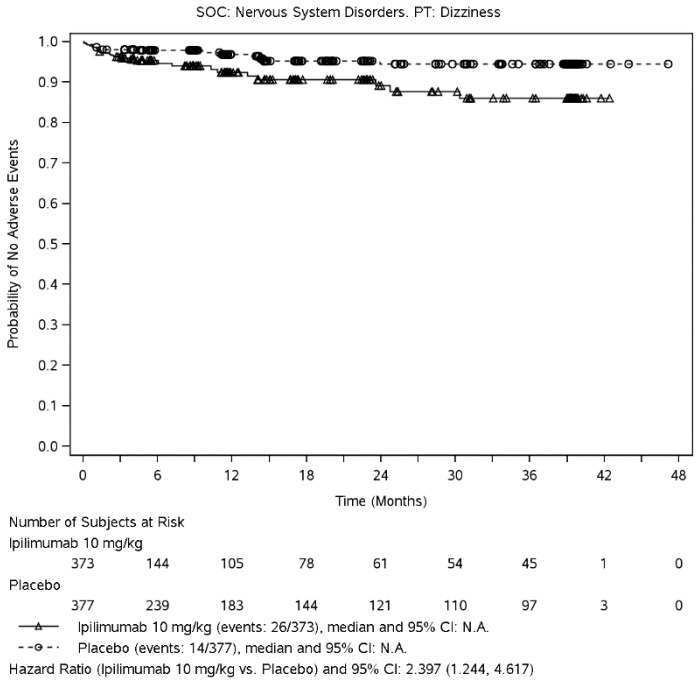


Abbildung 4-407 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schwindel aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

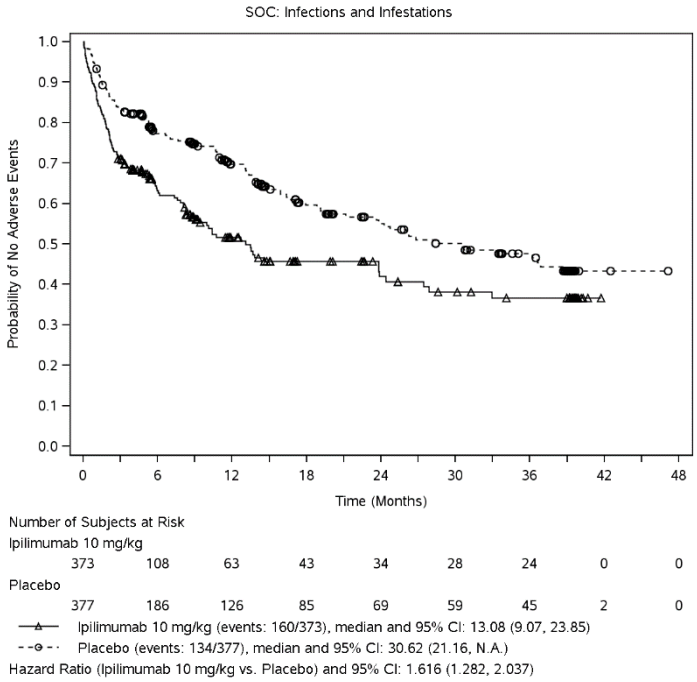


Abbildung 4-408 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

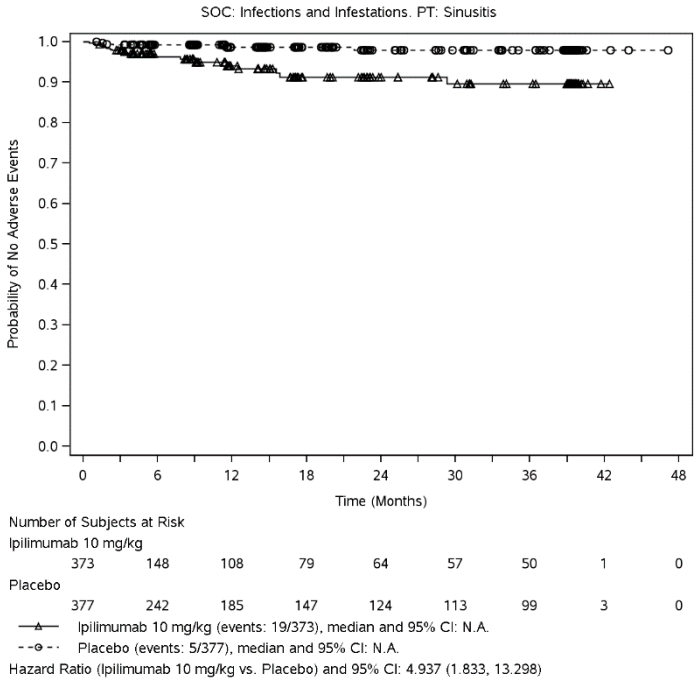


Abbildung 4-409 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Sinusitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

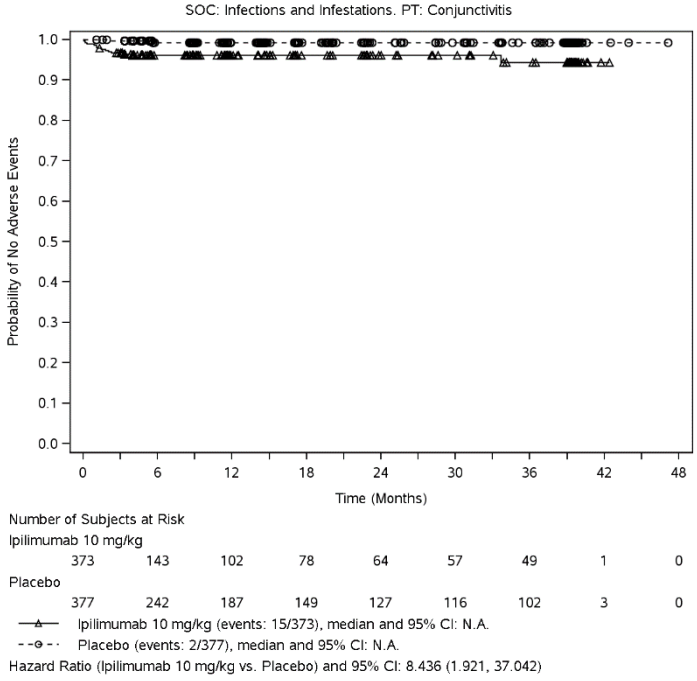


Abbildung 4-410 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Konjunktivitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

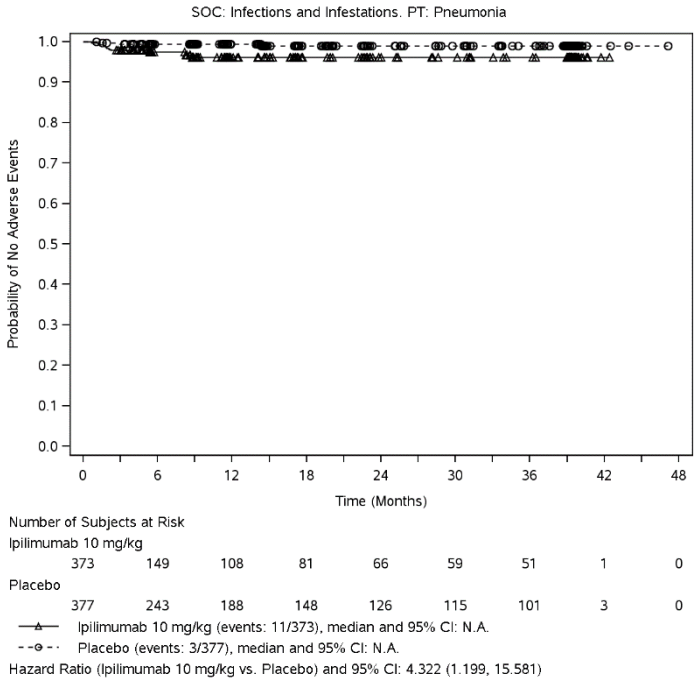


Abbildung 4-411 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Pneumonie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

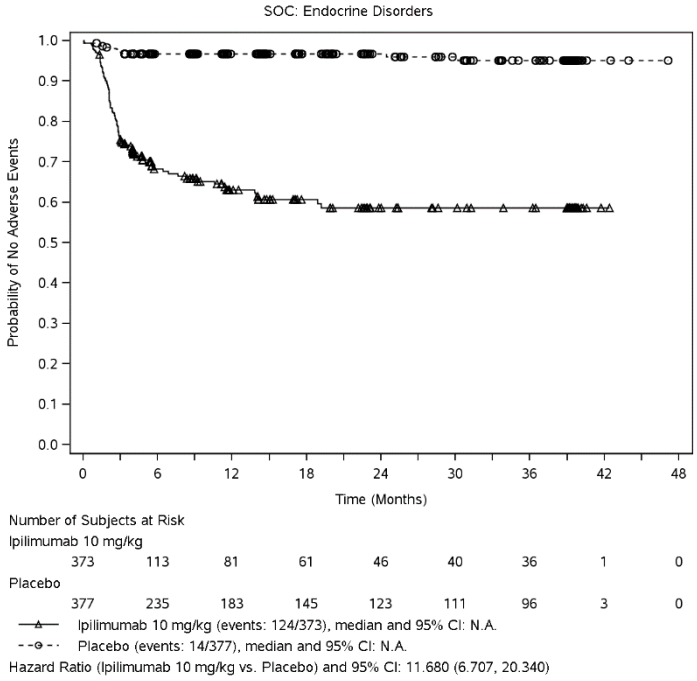


Abbildung 4-412 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

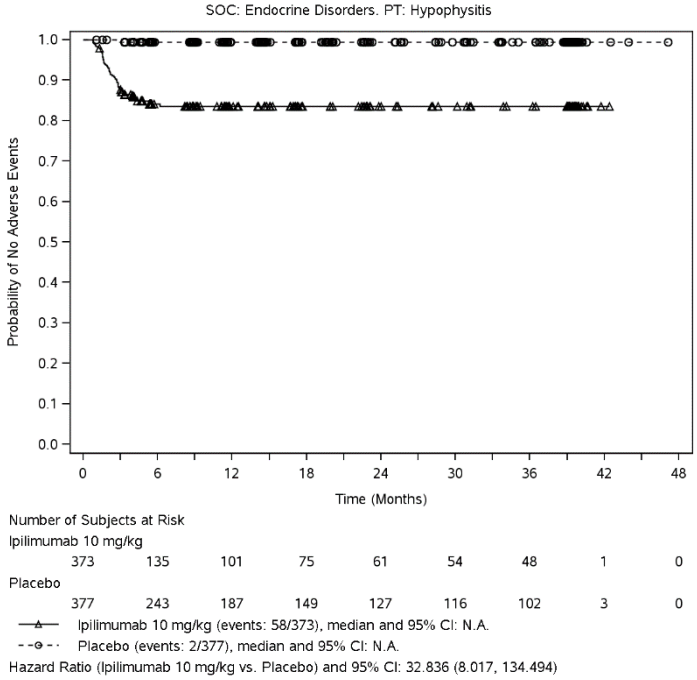


Abbildung 4-413 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

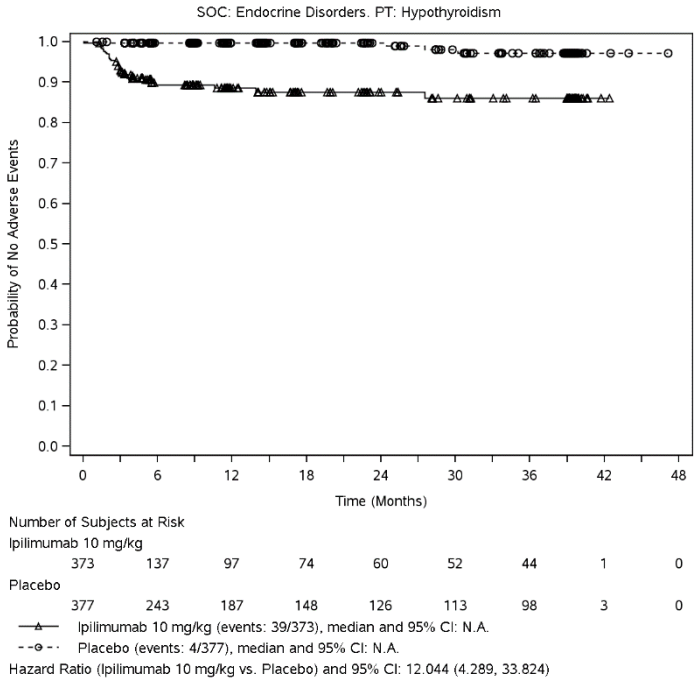


Abbildung 4-414 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypothyreose aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

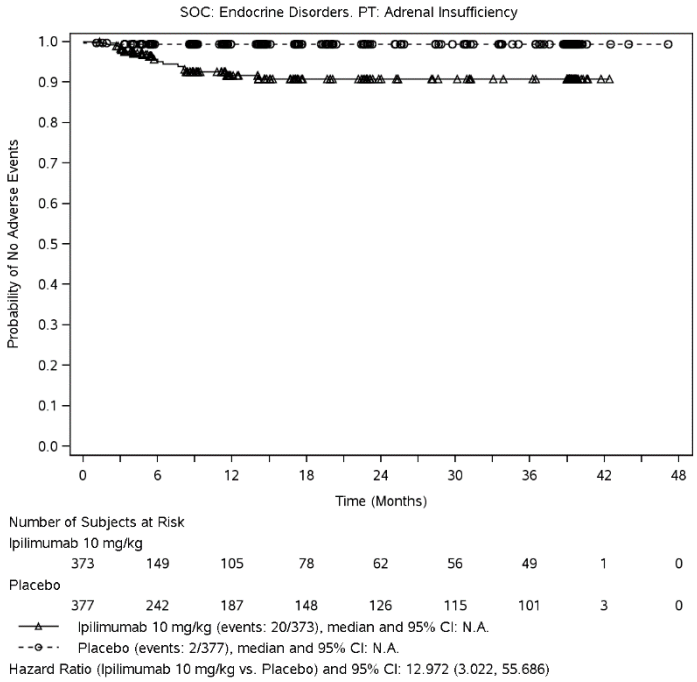


Abbildung 4-415 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Nebennierenrindensuffizienz aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

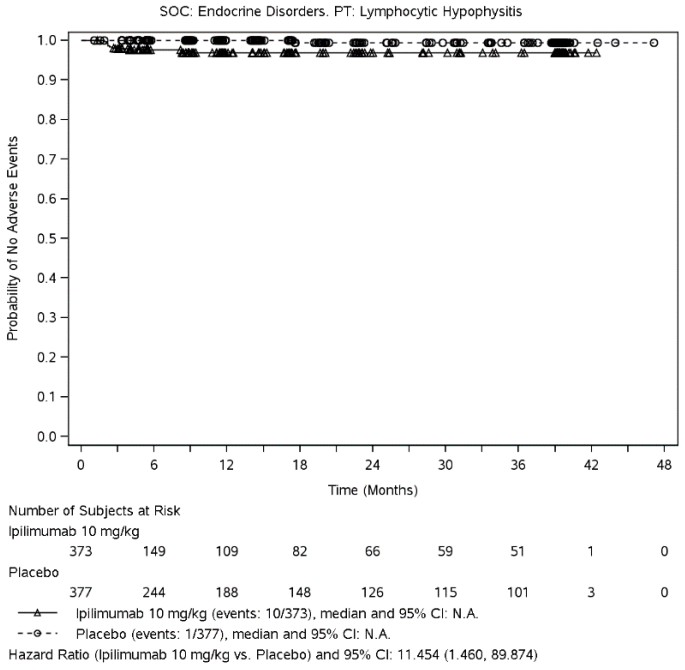


Abbildung 4-416 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT lymphatische Hypophysitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

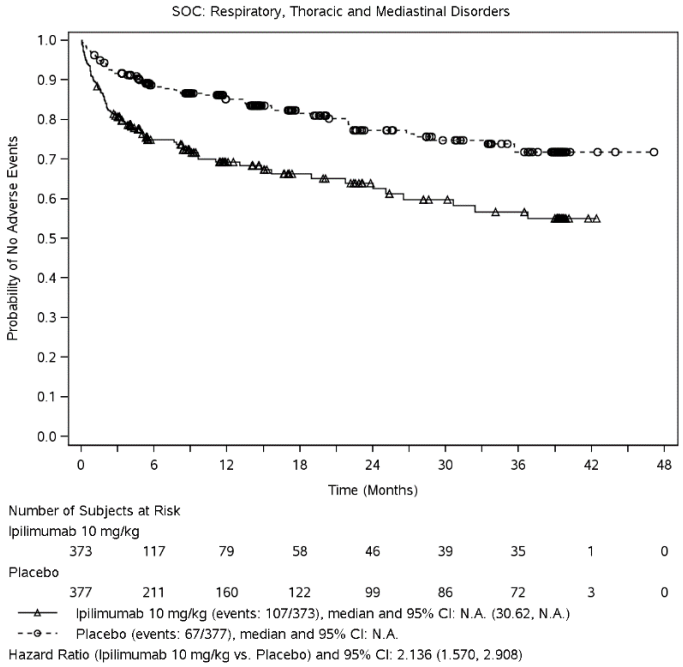


Abbildung 4-417 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

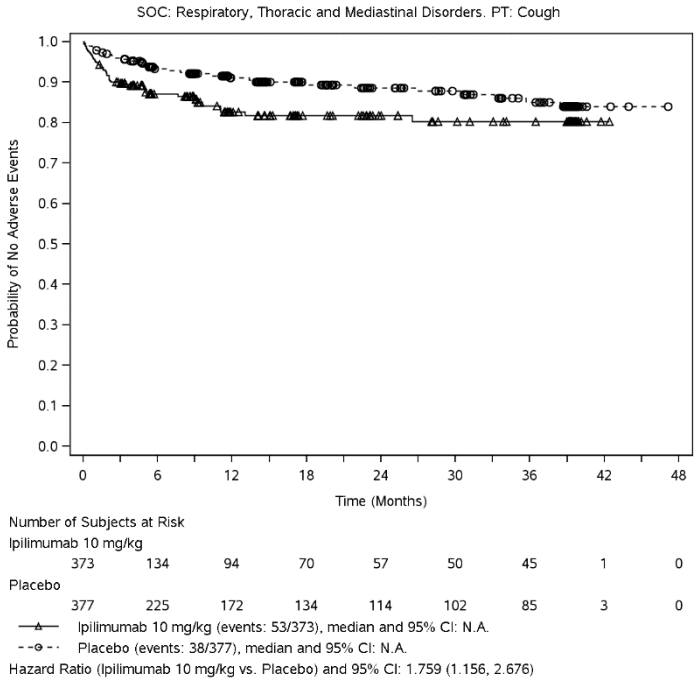


Abbildung 4-418 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Husten aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

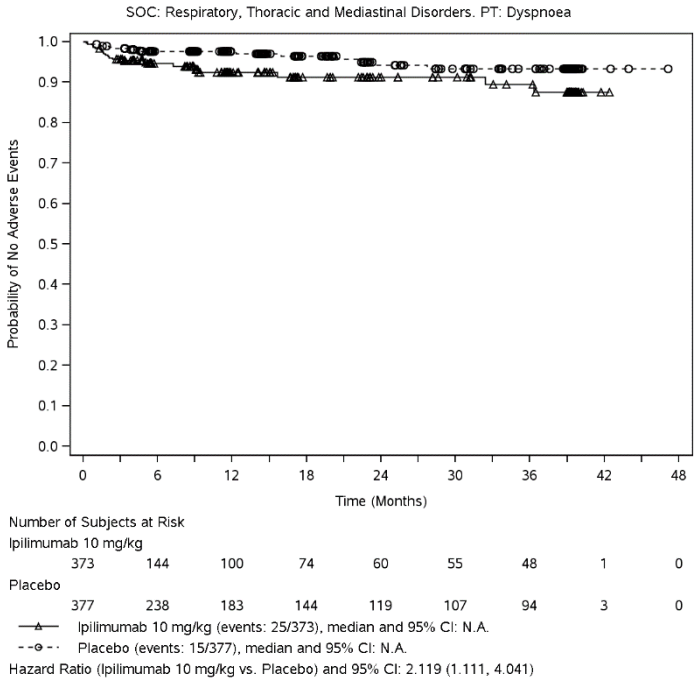


Abbildung 4-419 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Dyspnoe aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

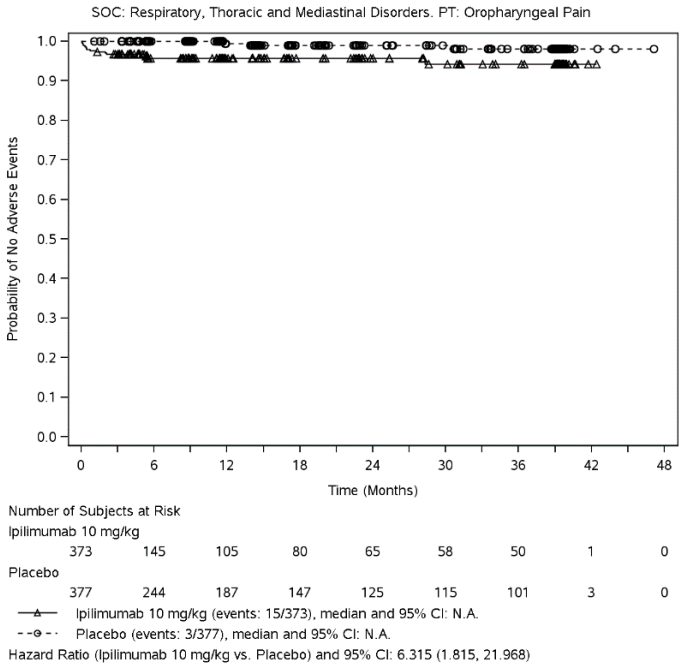


Abbildung 4-420 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schmerzen im Oropharynx aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

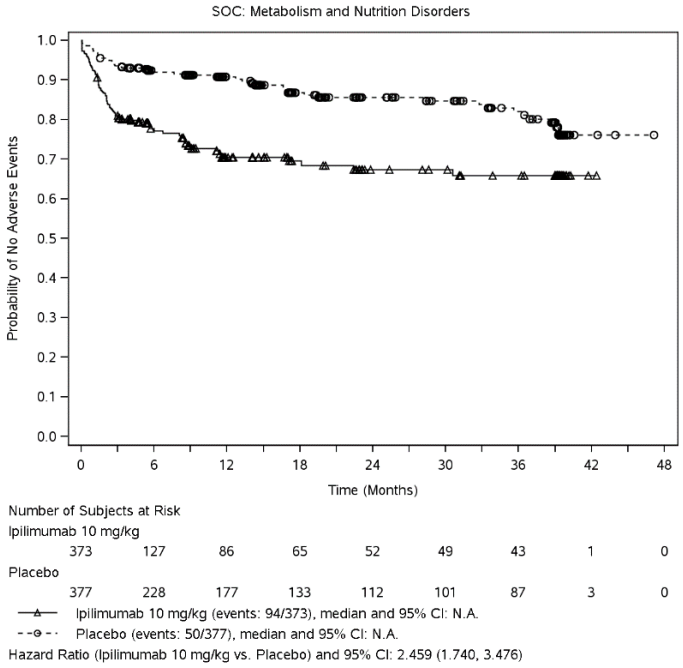


Abbildung 4-421 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

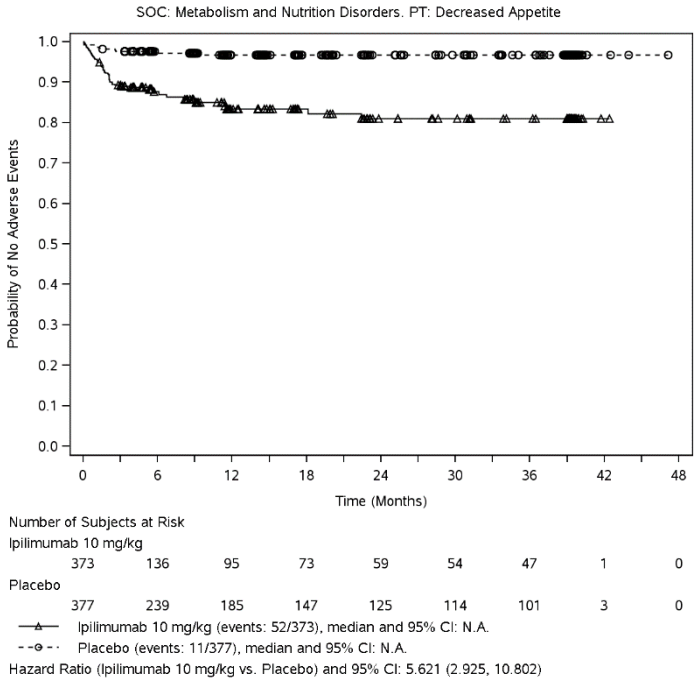


Abbildung 4-422 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Appetitminderung aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

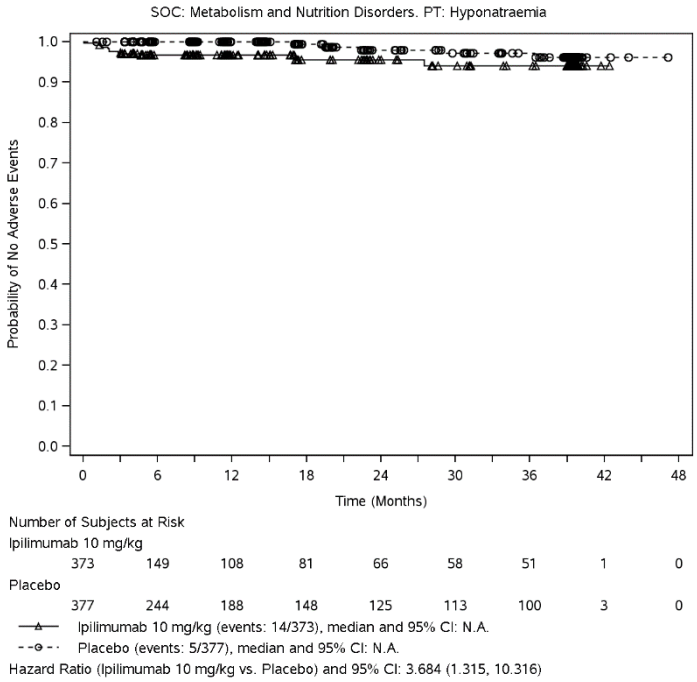


Abbildung 4-423 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hyponatriämie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

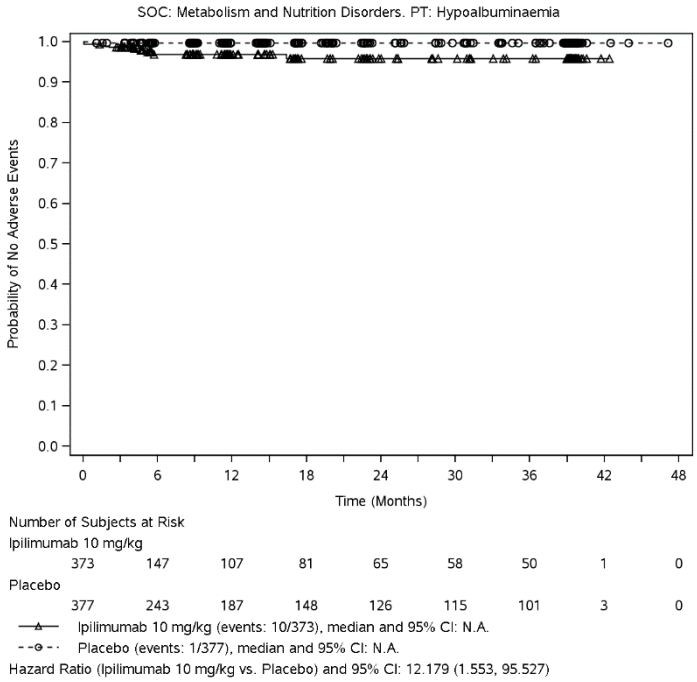


Abbildung 4-424 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypoalbuminämie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

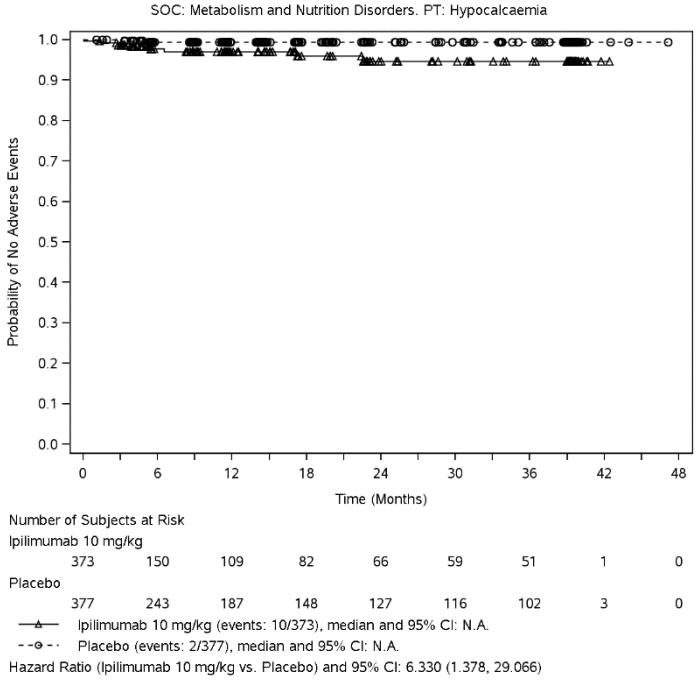


Abbildung 4-425 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypokalzämie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

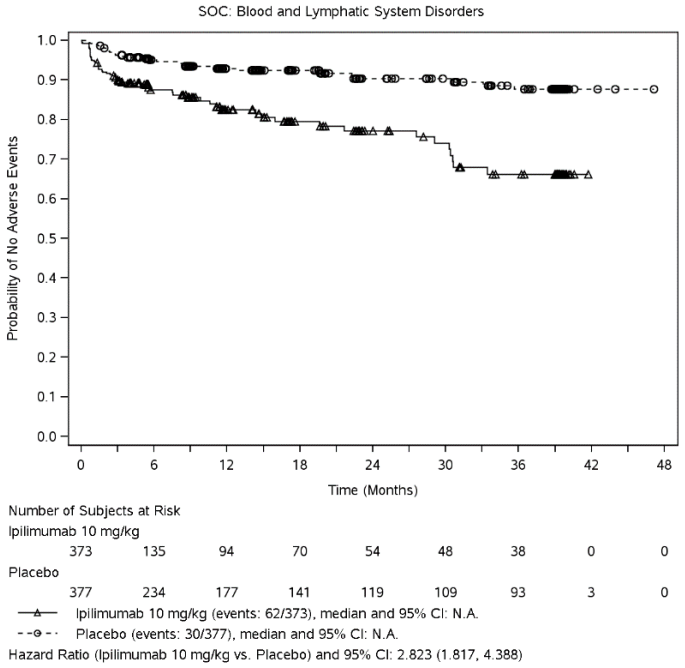


Abbildung 4-426 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankung des Blut und Lymphsystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

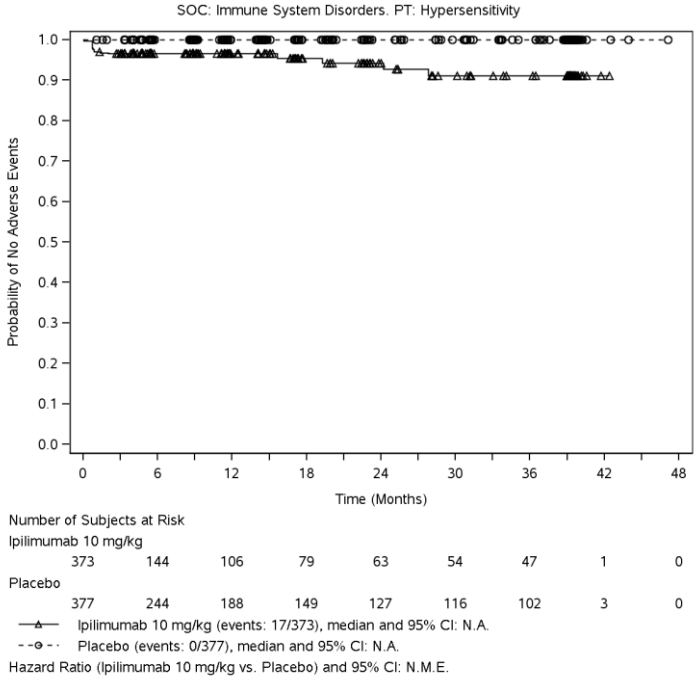


Abbildung 4-427 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Überempfindlichkeit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

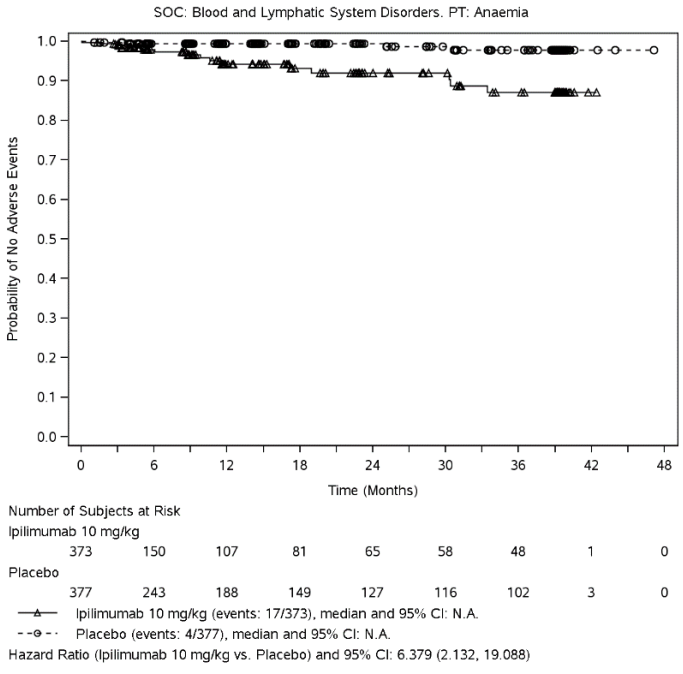


Abbildung 4-428 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Anämie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

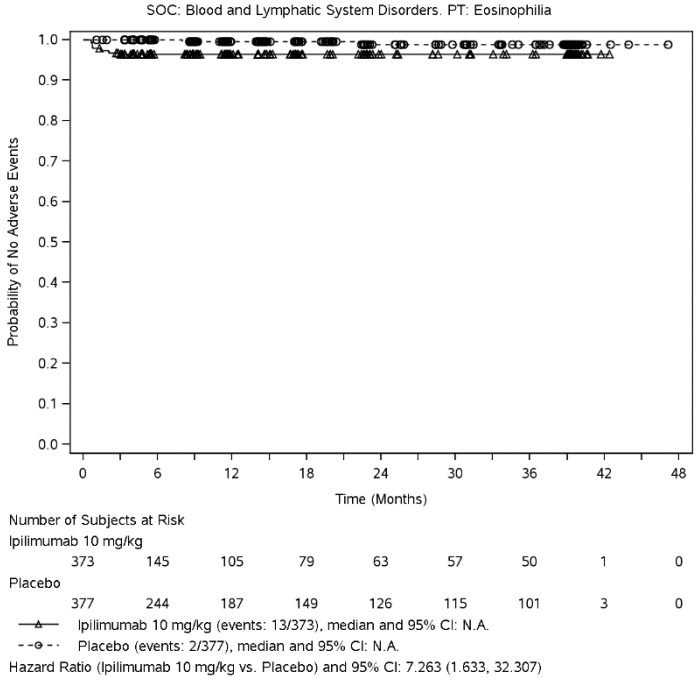


Abbildung 4-429 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Eosinophilie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

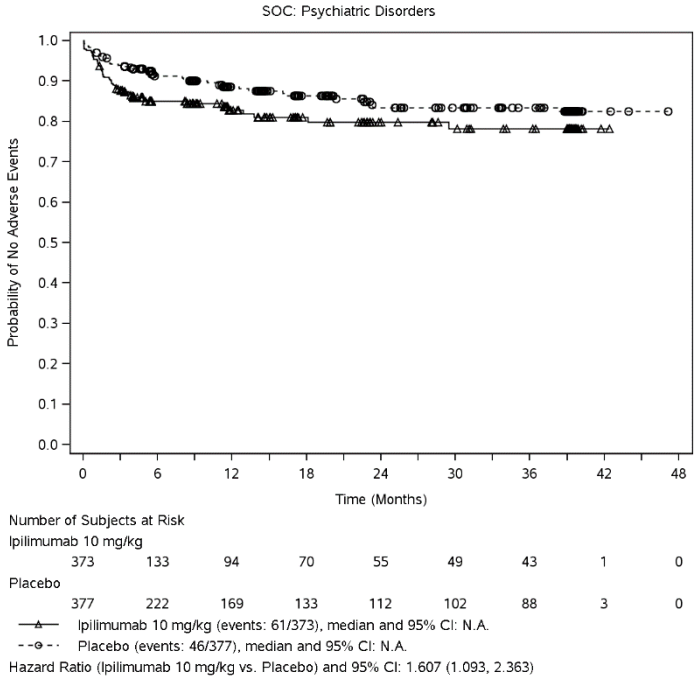


Abbildung 4-430 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Psychiatrische Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

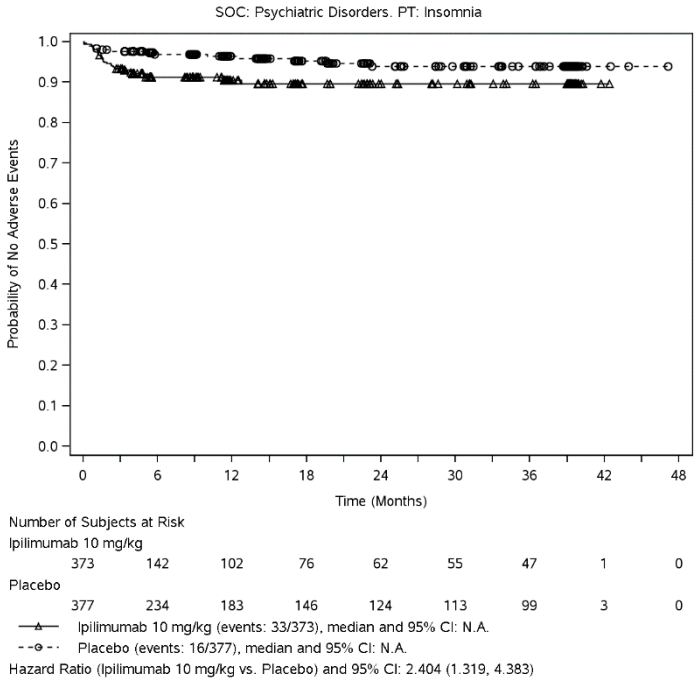


Abbildung 4-431 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Schlaflosigkeit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

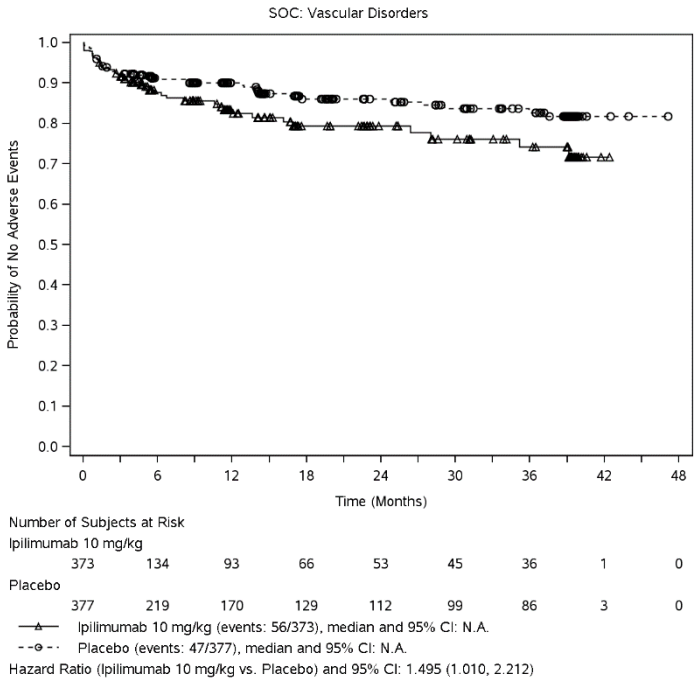


Abbildung 4-432 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gefäßerkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

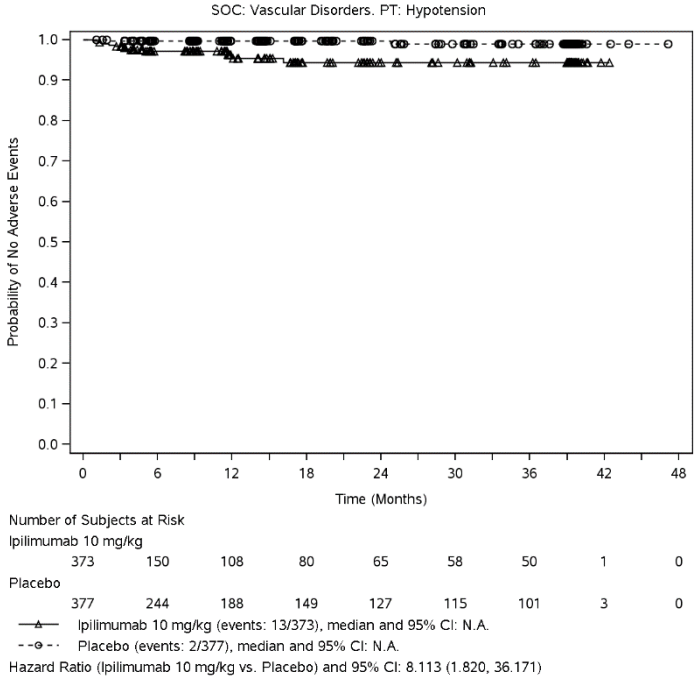


Abbildung 4-433 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Hypotonie aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

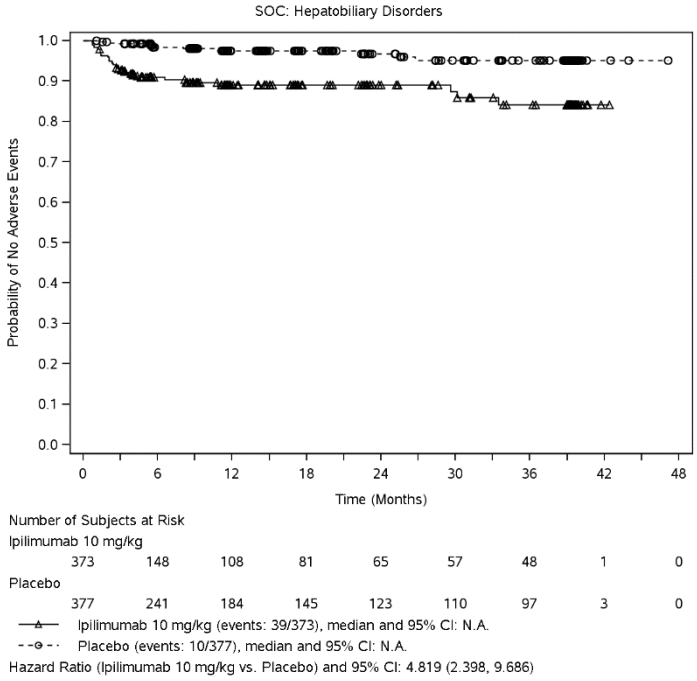


Abbildung 4-434 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

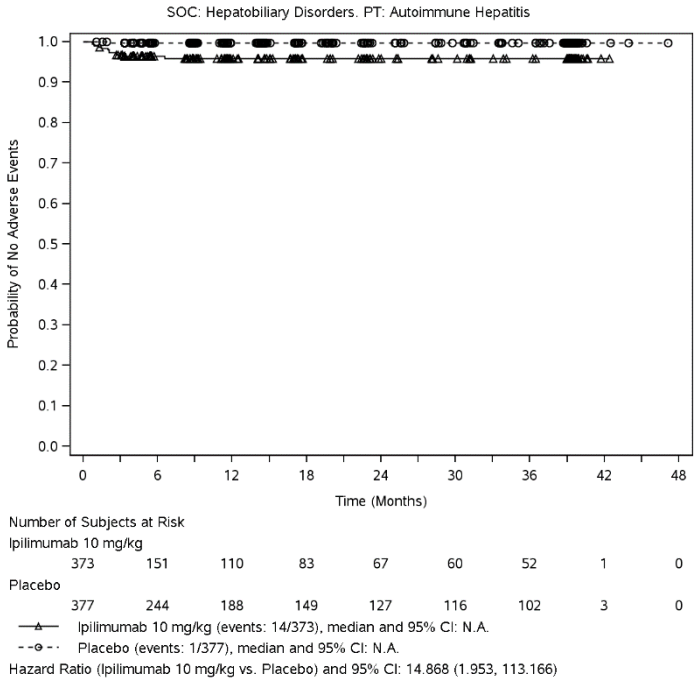


Abbildung 4-435 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

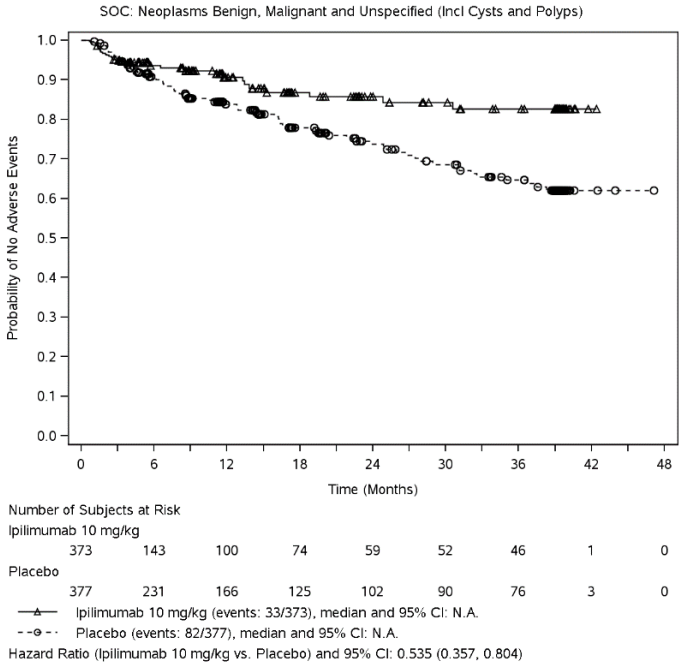


Abbildung 4-436 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

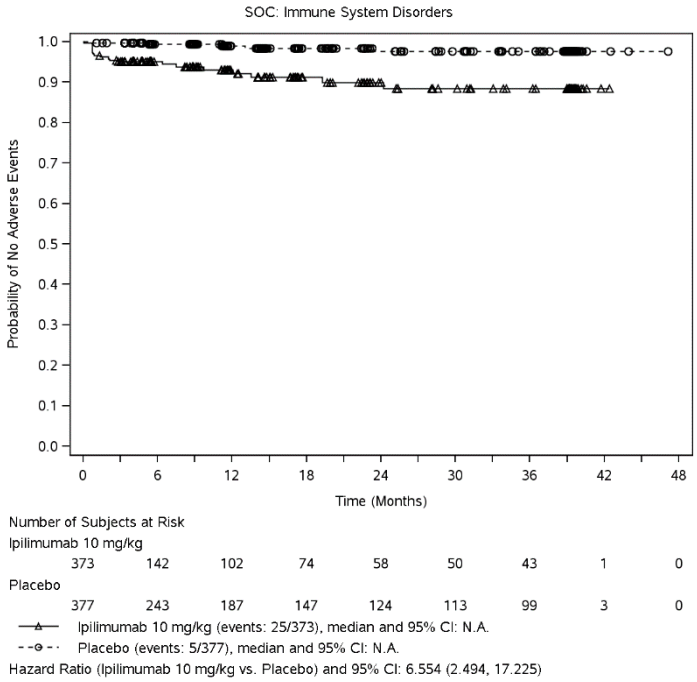


Abbildung 4-437 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE der SOC Erkrankungen des Immunsystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

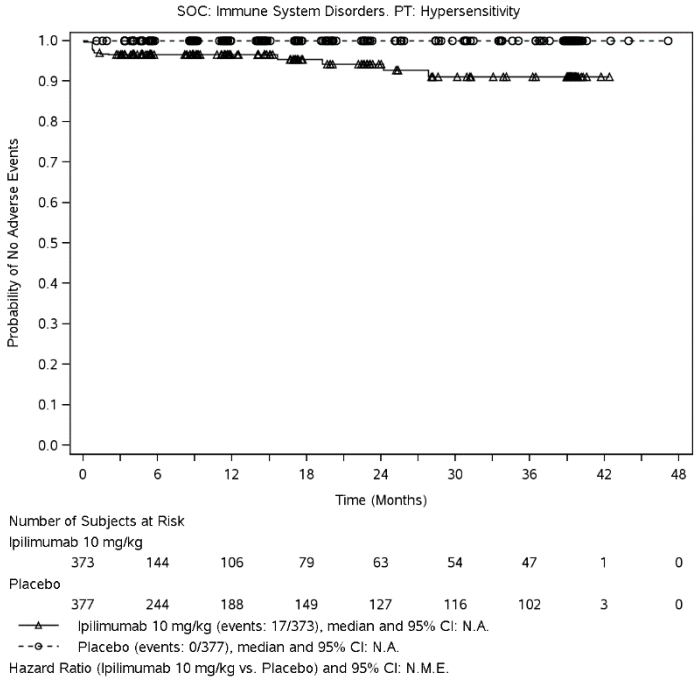


Abbildung 4-438 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE des PT Überempfindlichkeit aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Schwerwiegende UE – CA184-029 (Gesamtpopulation)

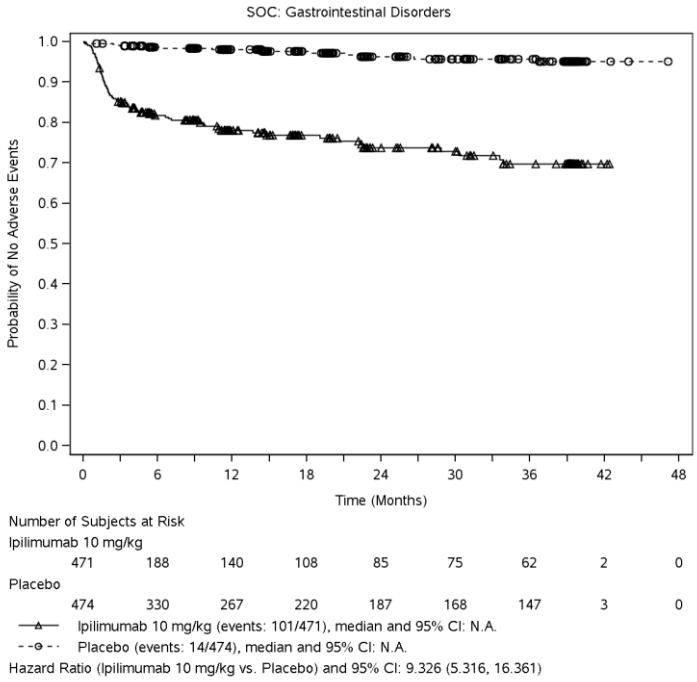


Abbildung 4-439 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

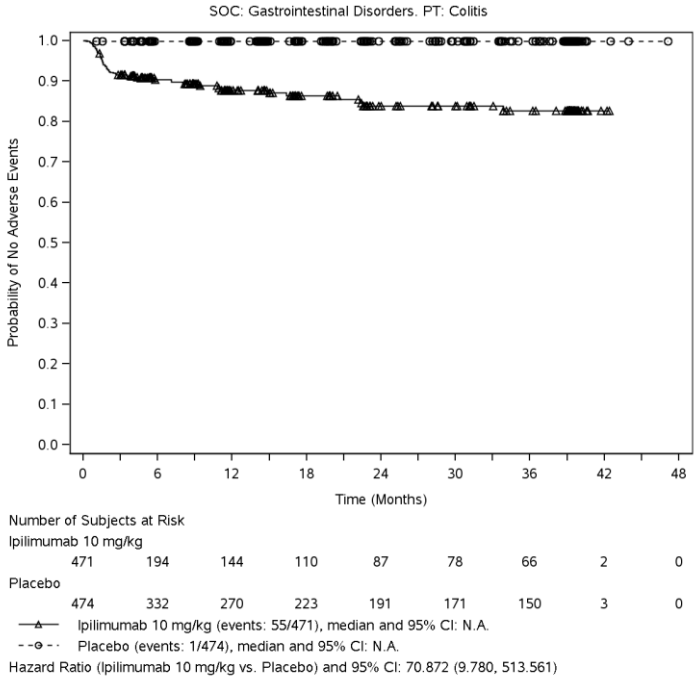


Abbildung 4-440 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Kolitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

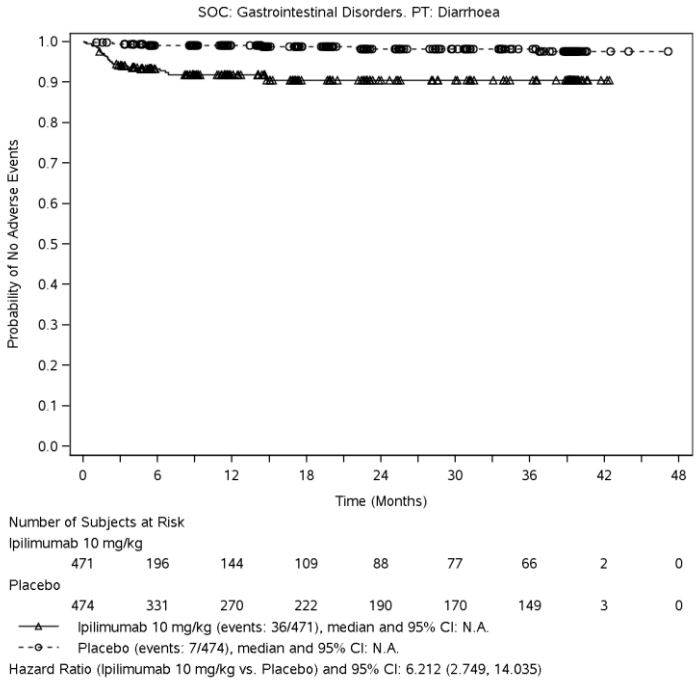


Abbildung 4-441 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

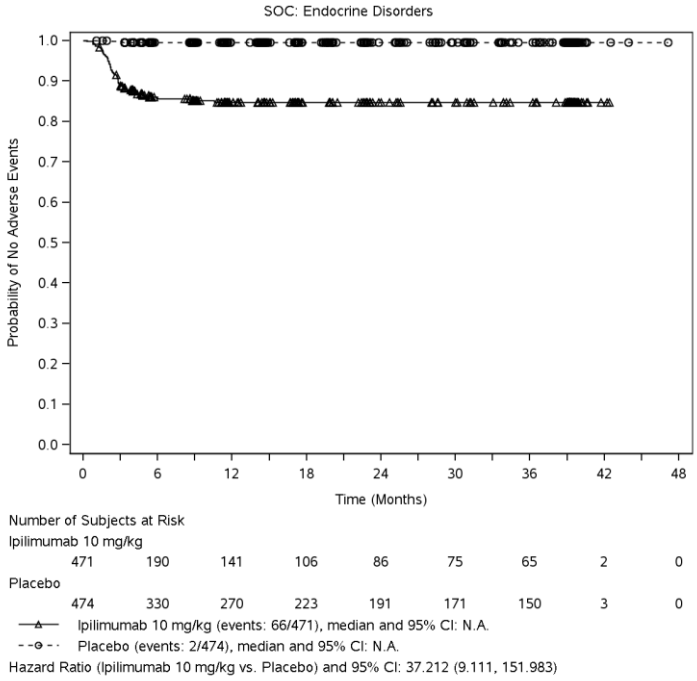


Abbildung 4-442 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

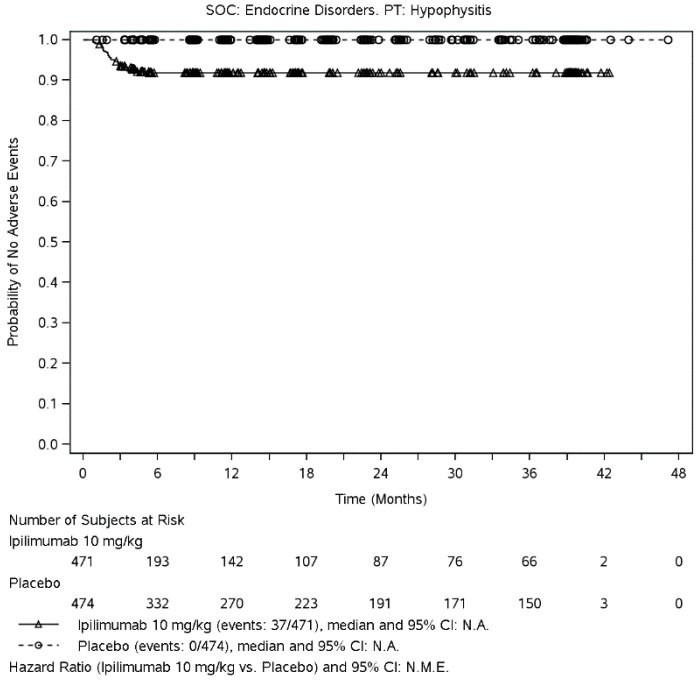


Abbildung 4-443 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

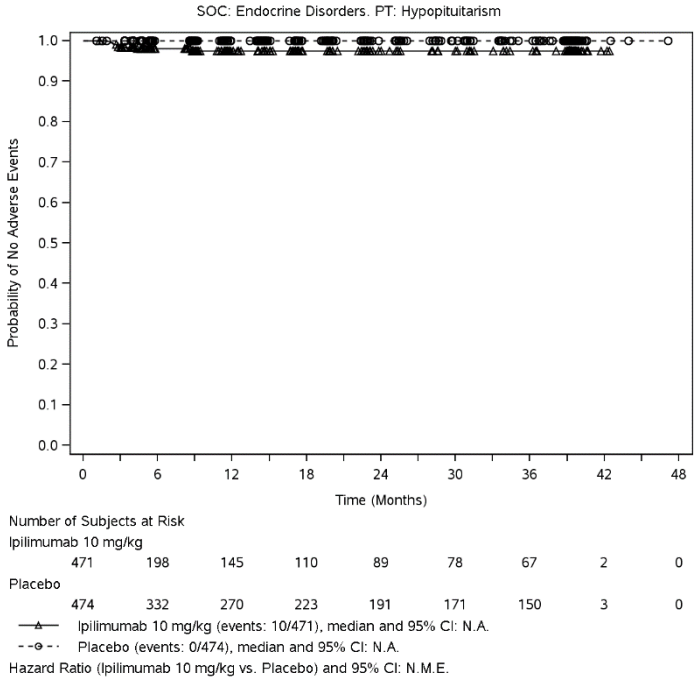


Abbildung 4-444 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypopituitarismus aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

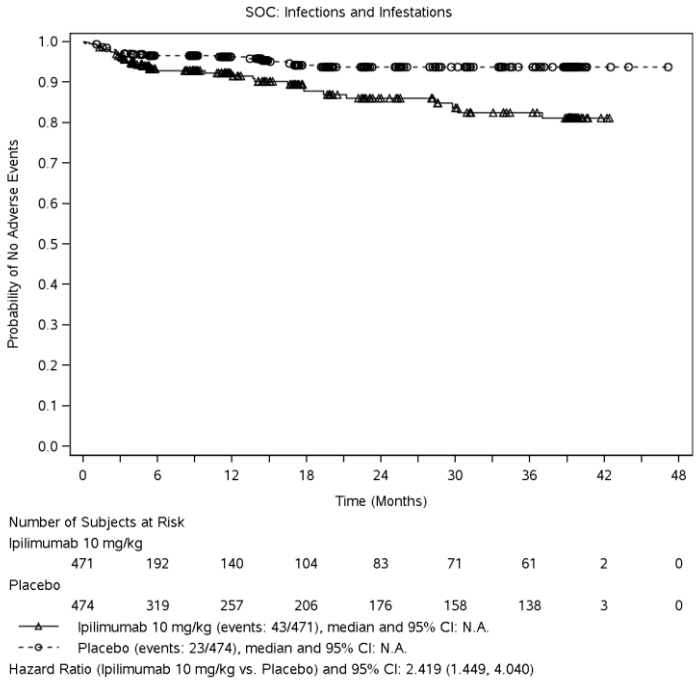


Abbildung 4-445 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

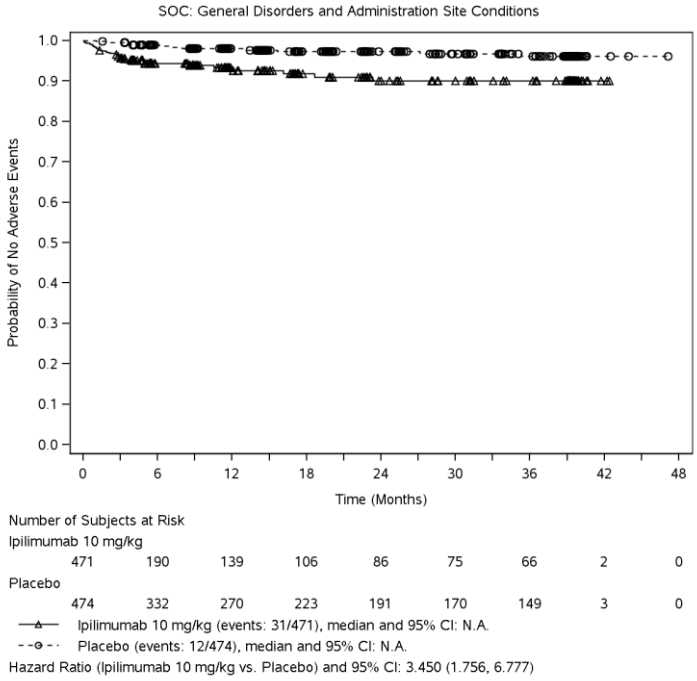


Abbildung 4-446 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

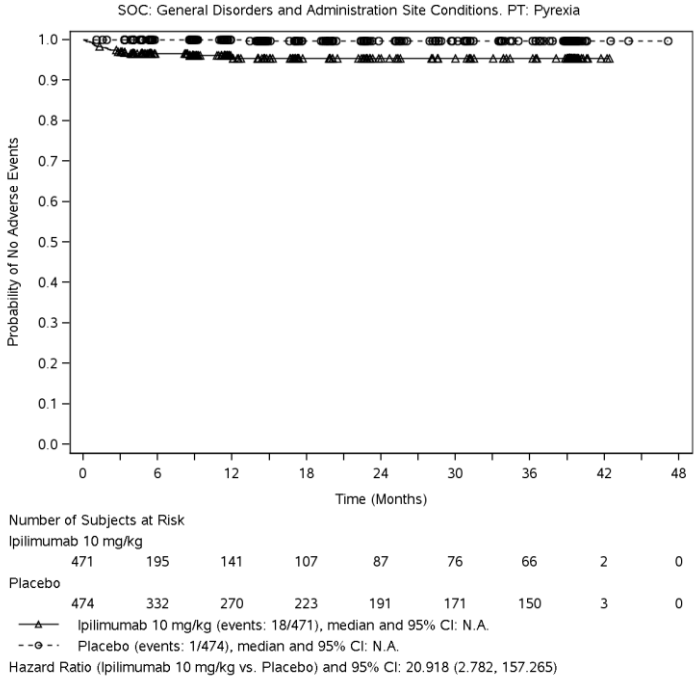


Abbildung 4-447 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Fieber aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

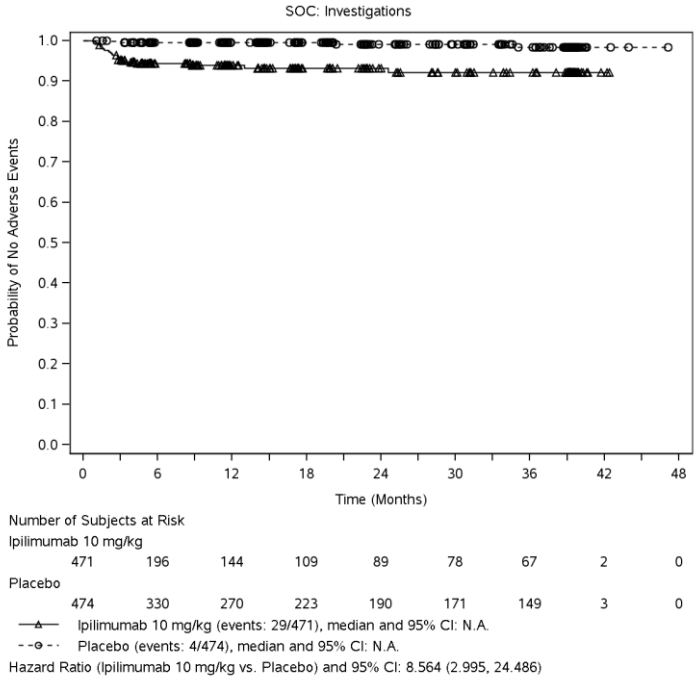


Abbildung 4-448 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

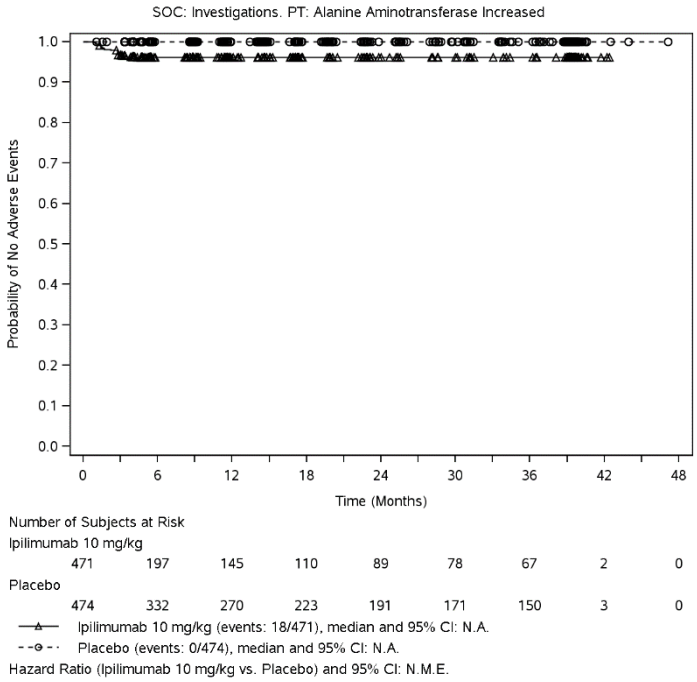


Abbildung 4-449 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Alanin- Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

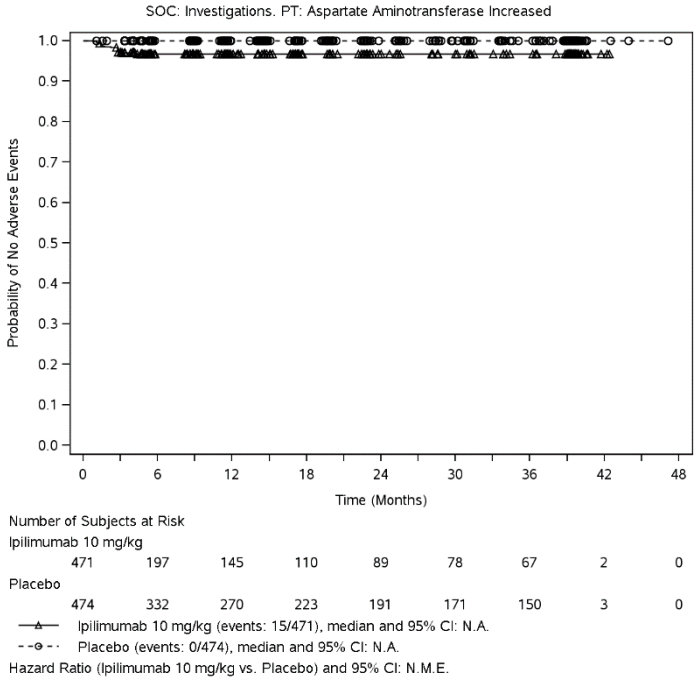


Abbildung 4-450 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

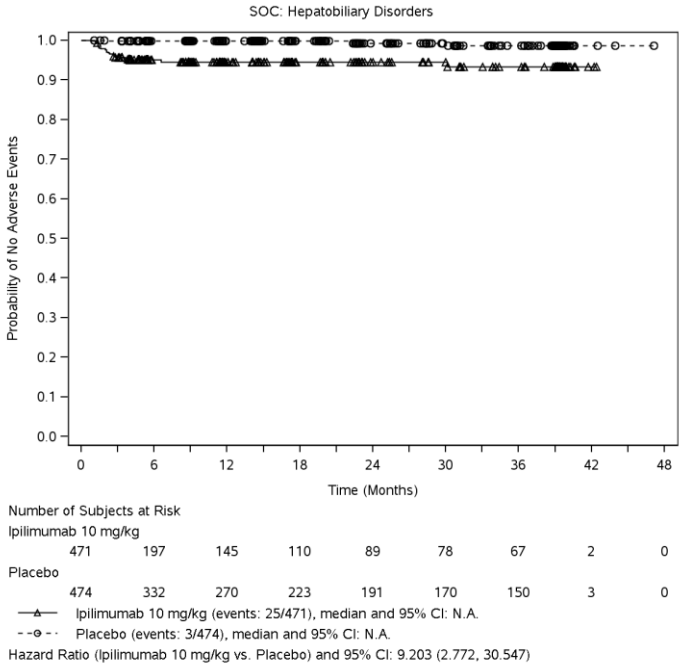


Abbildung 4-451 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

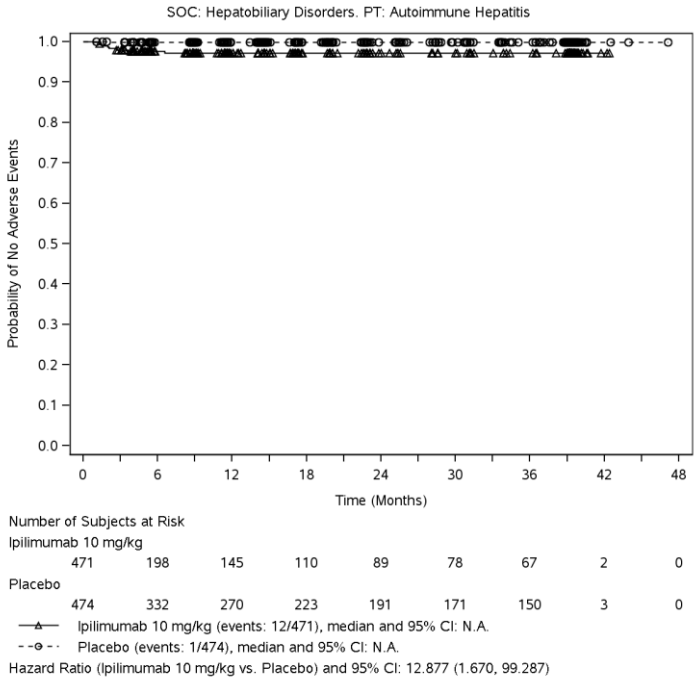


Abbildung 4-452 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

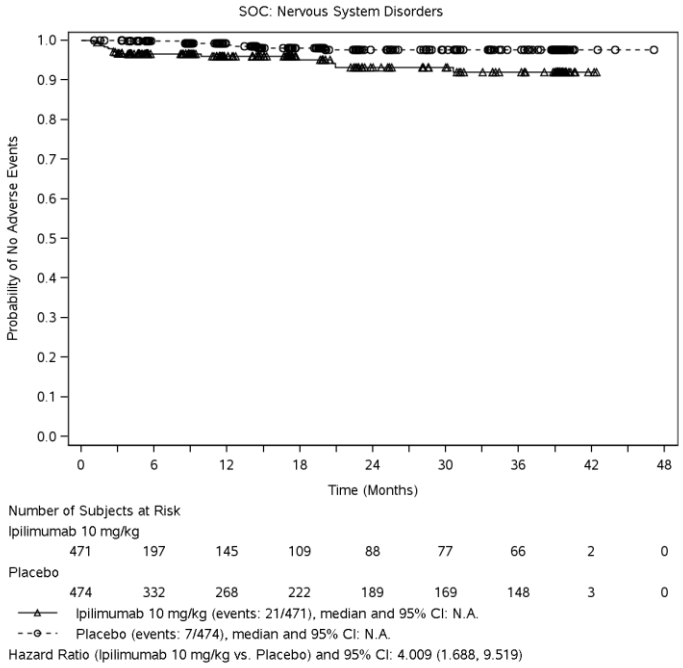


Abbildung 4-453 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

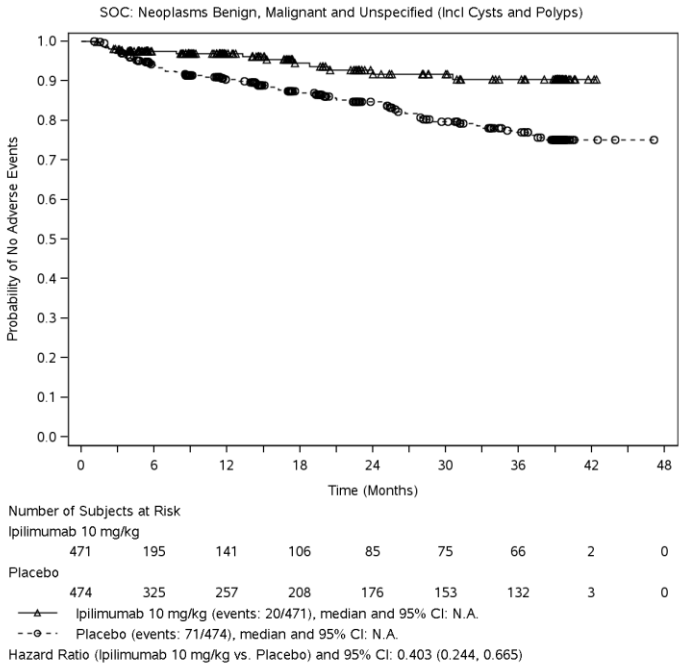


Abbildung 4-454 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) t aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

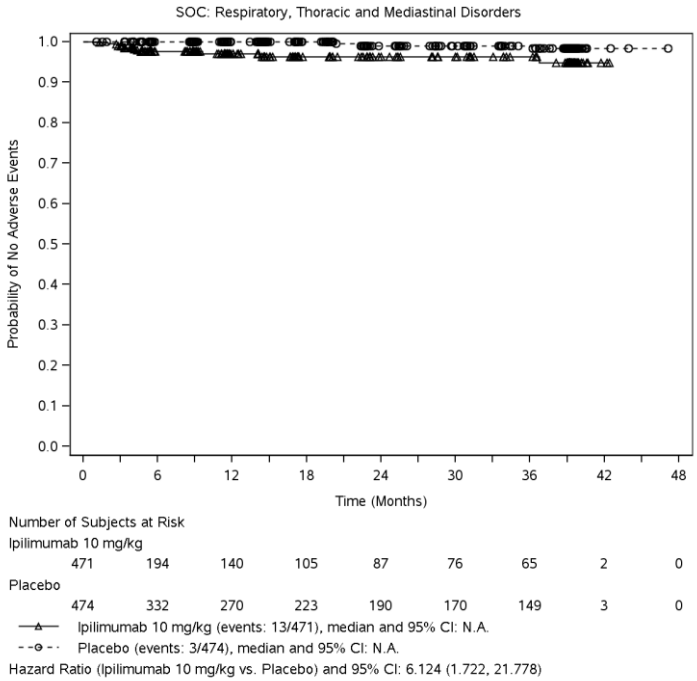


Abbildung 4-455 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

Schwerwiegende UE – CA184-029 (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

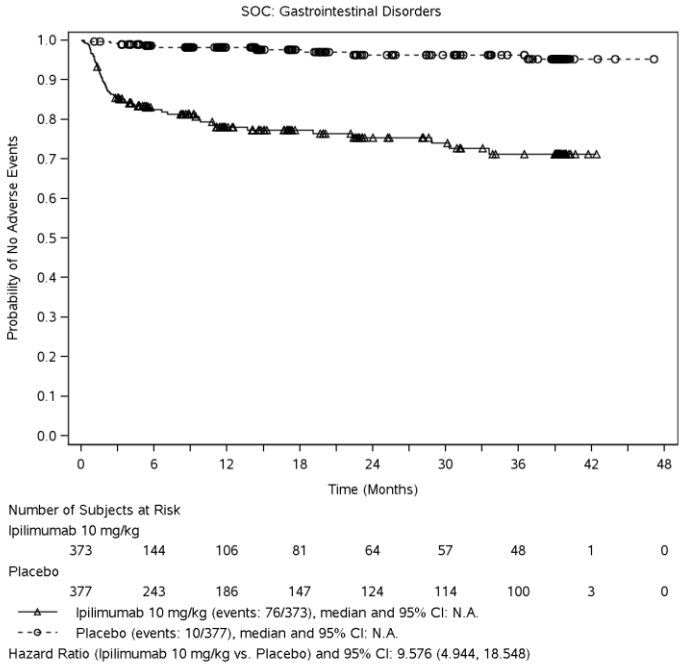


Abbildung 4-456: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

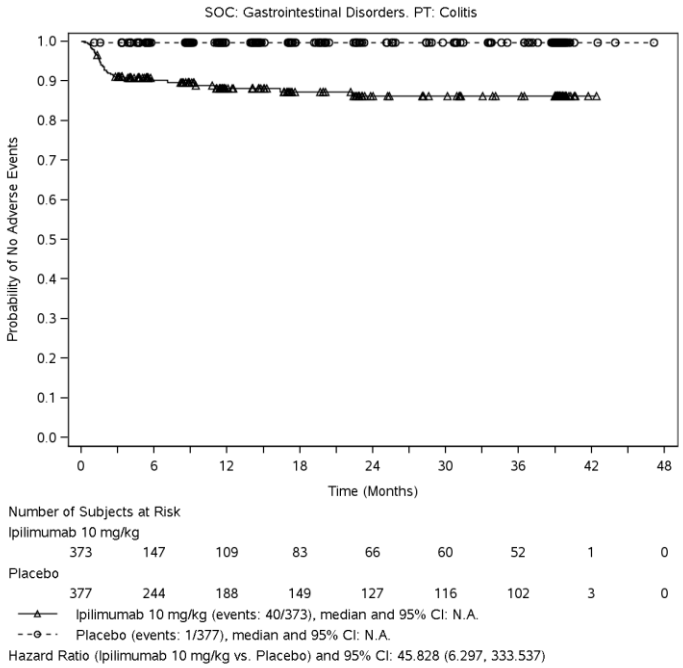


Abbildung 4-457 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Kolitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

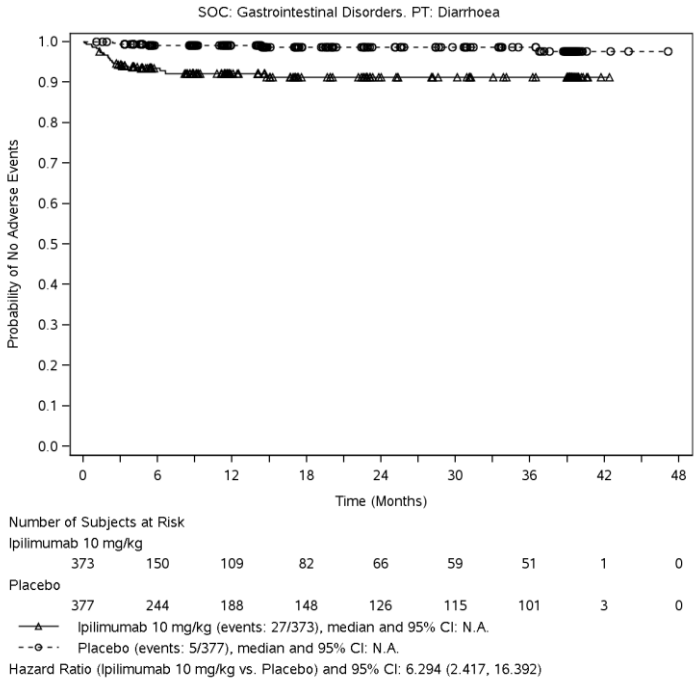


Abbildung 4-458 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

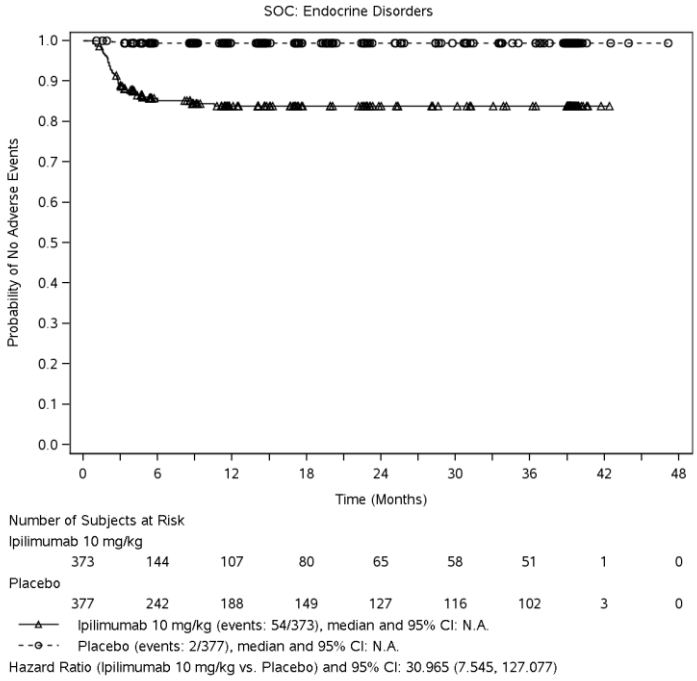


Abbildung 4-459 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

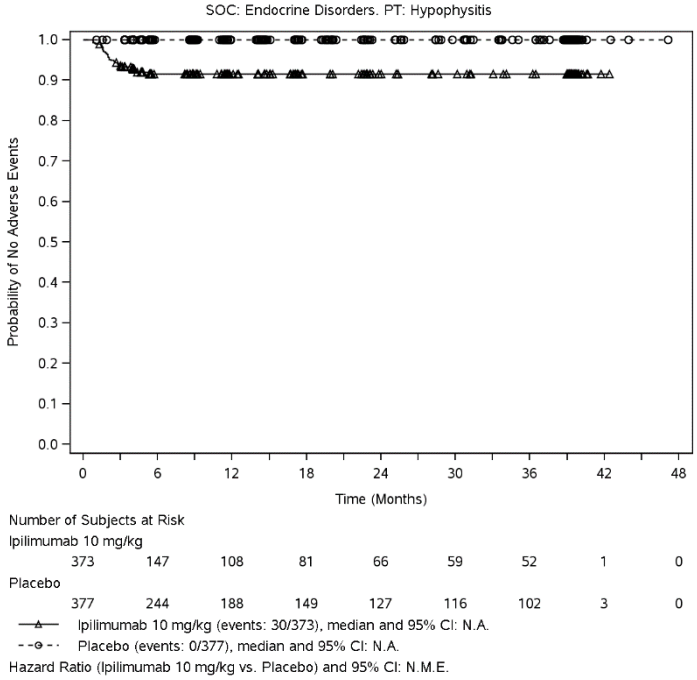


Abbildung 4-460 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

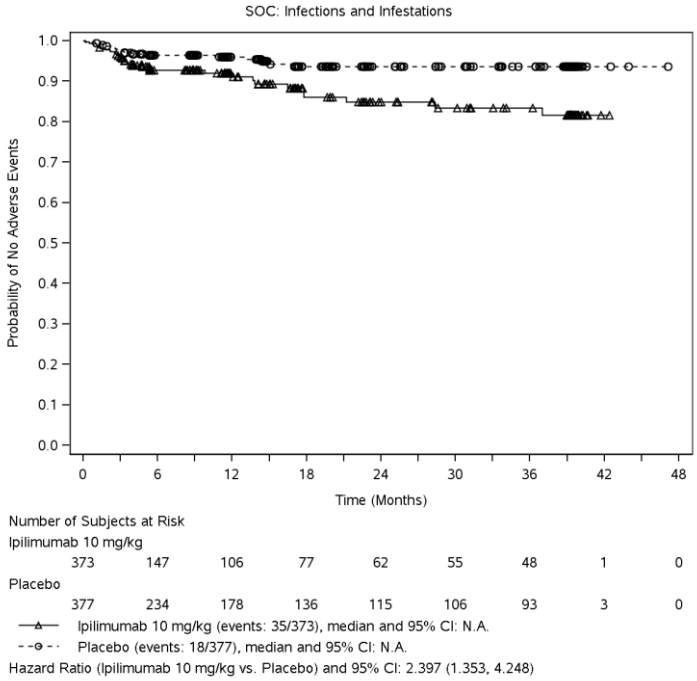


Abbildung 4-461 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

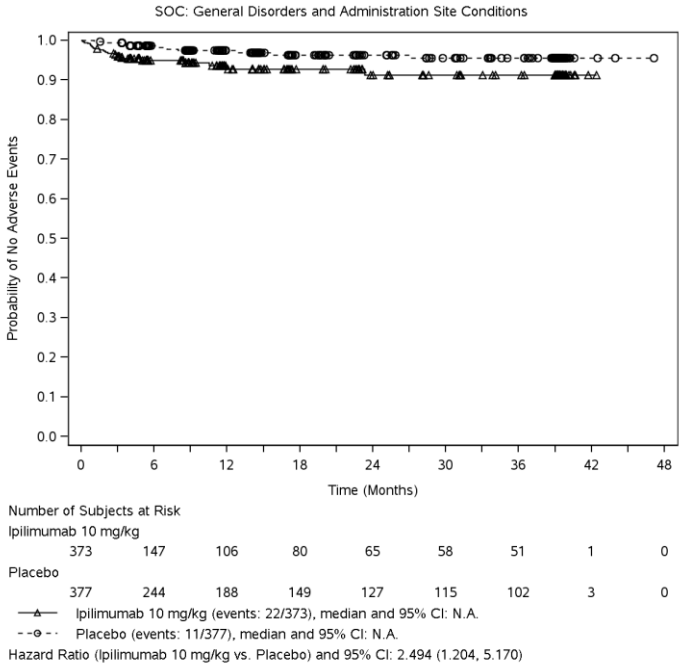


Abbildung 4-462 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

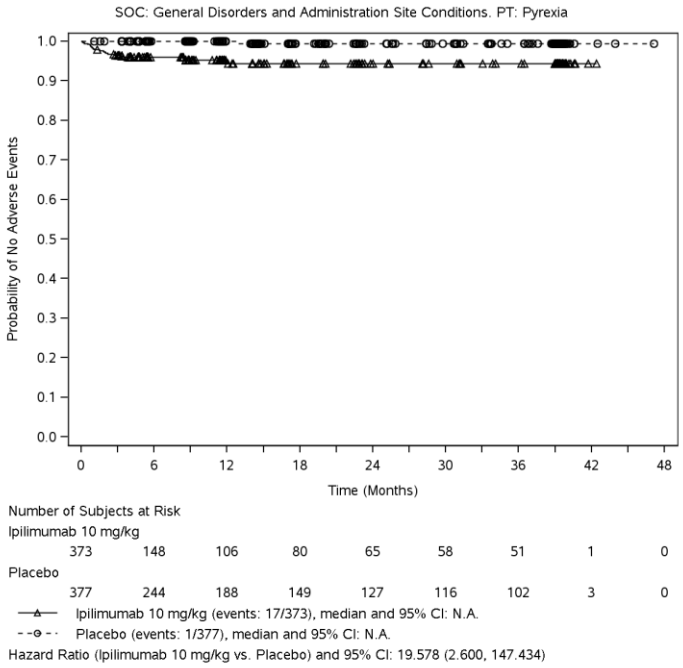


Abbildung 4-463 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Fieber aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

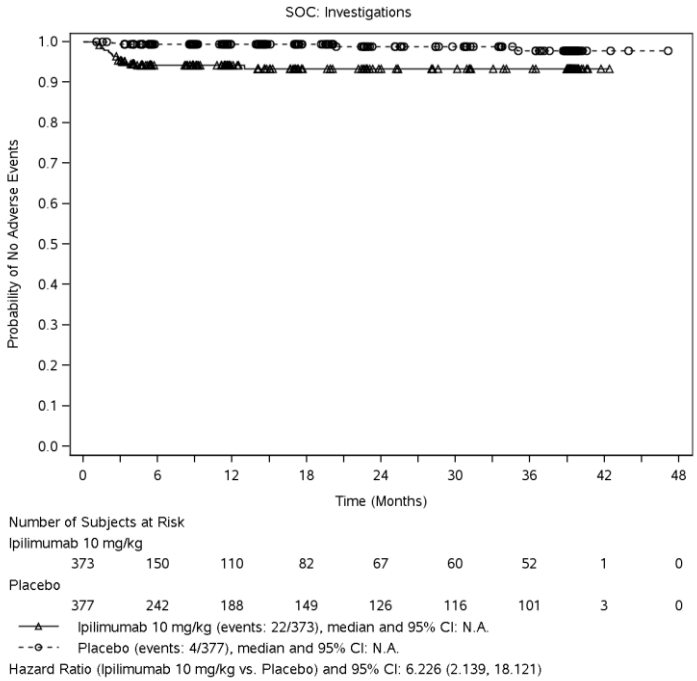


Abbildung 4-464 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

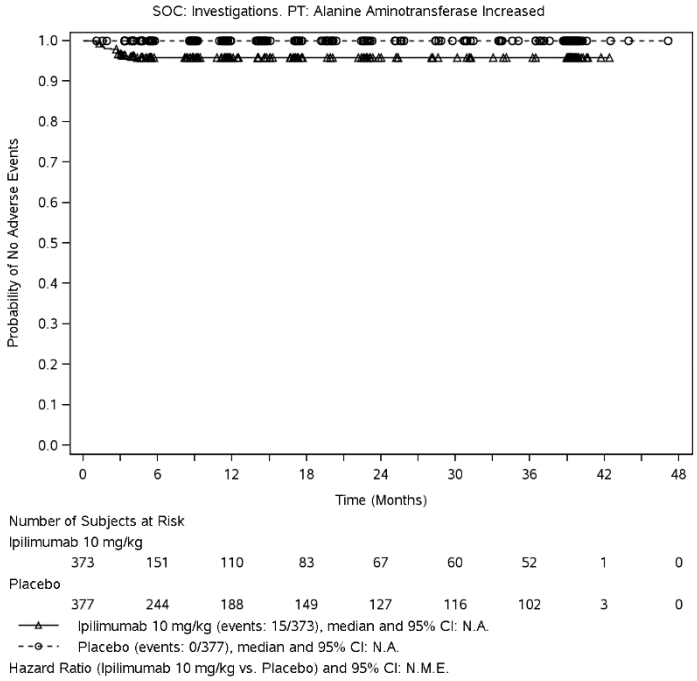


Abbildung 4-465 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

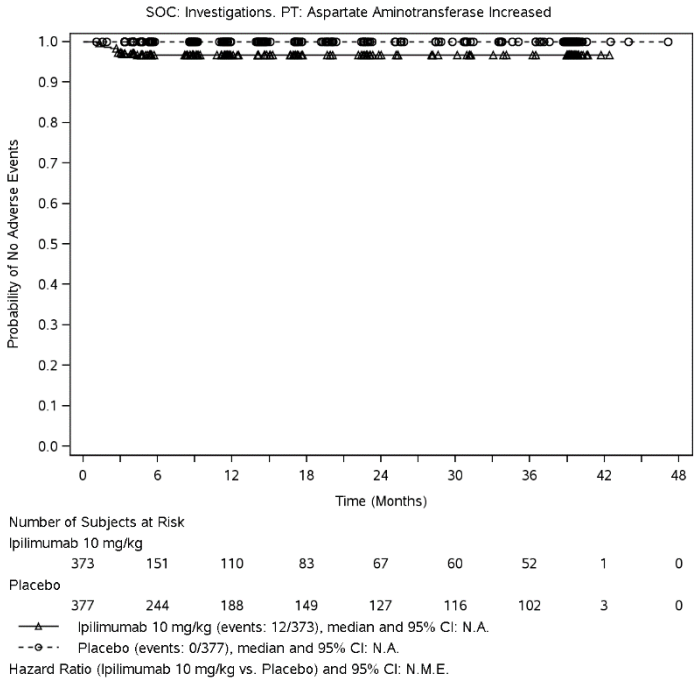


Abbildung 4-466 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

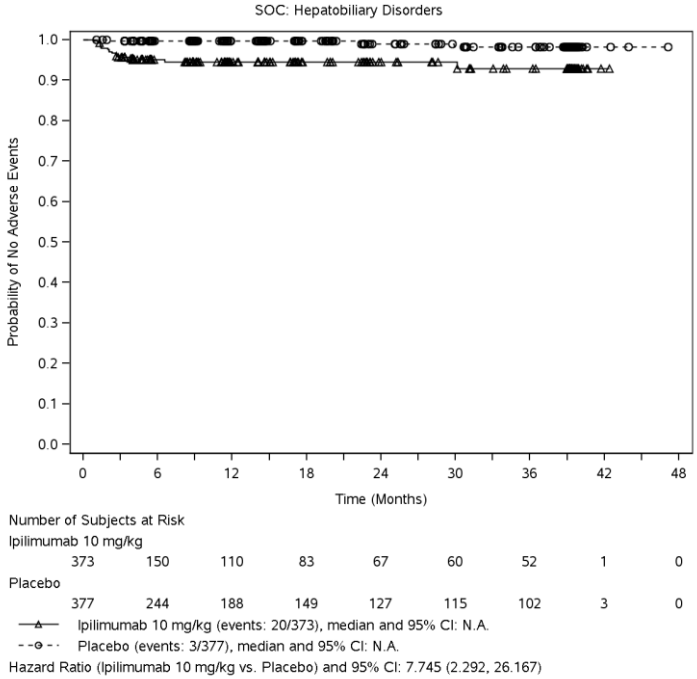


Abbildung 4-467 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

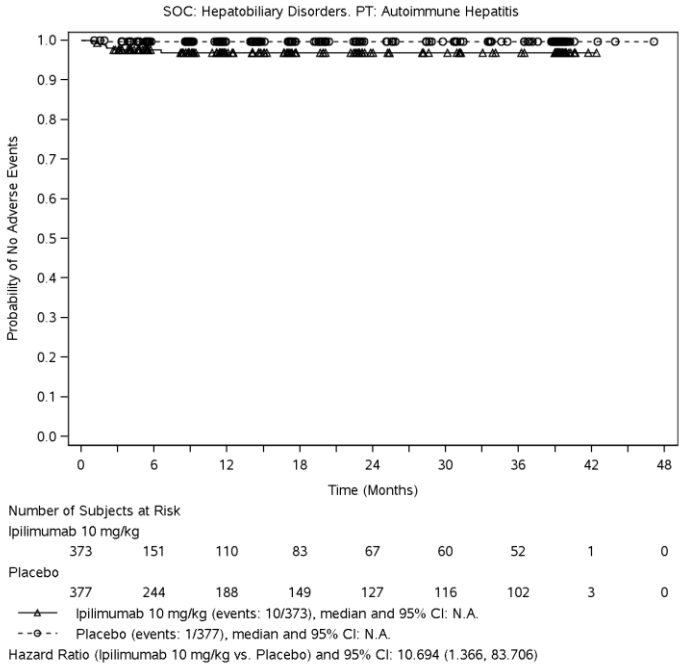


Abbildung 4-468 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

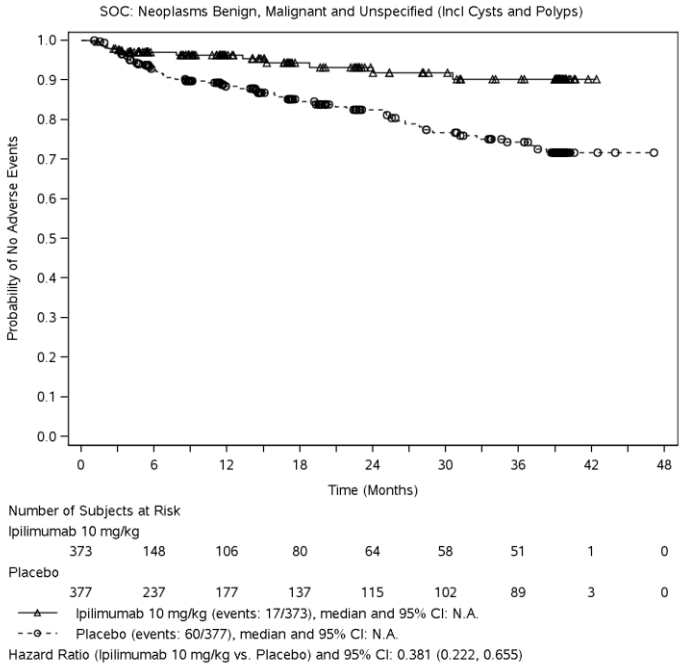


Abbildung 4-469 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC: Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

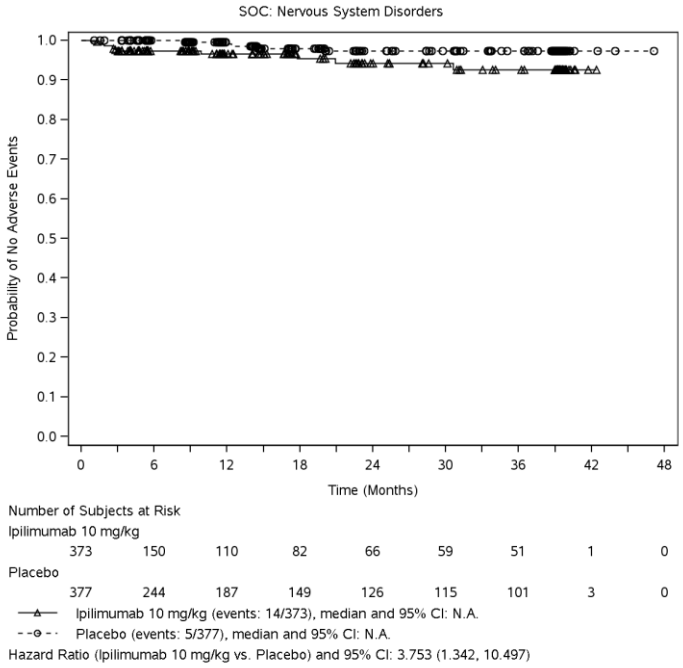


Abbildung 4-470 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

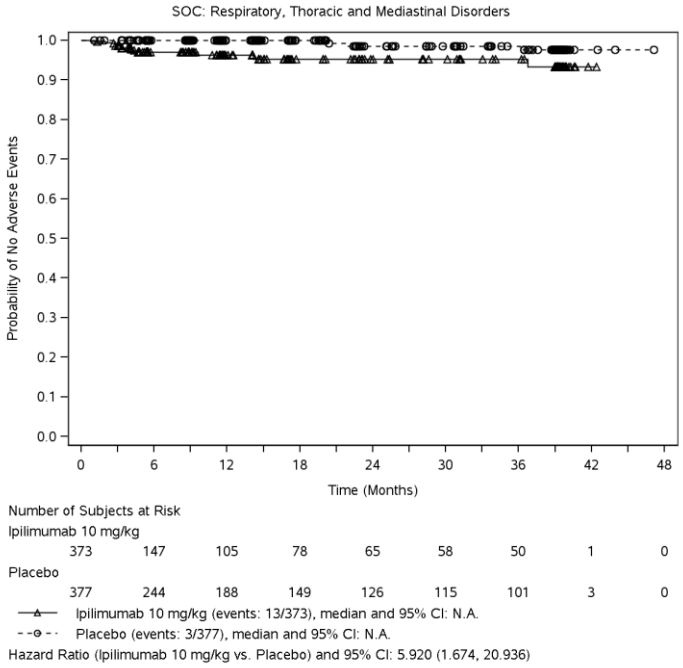


Abbildung 4-471 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE der SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – CA184-029 (Gesamtpopulation)

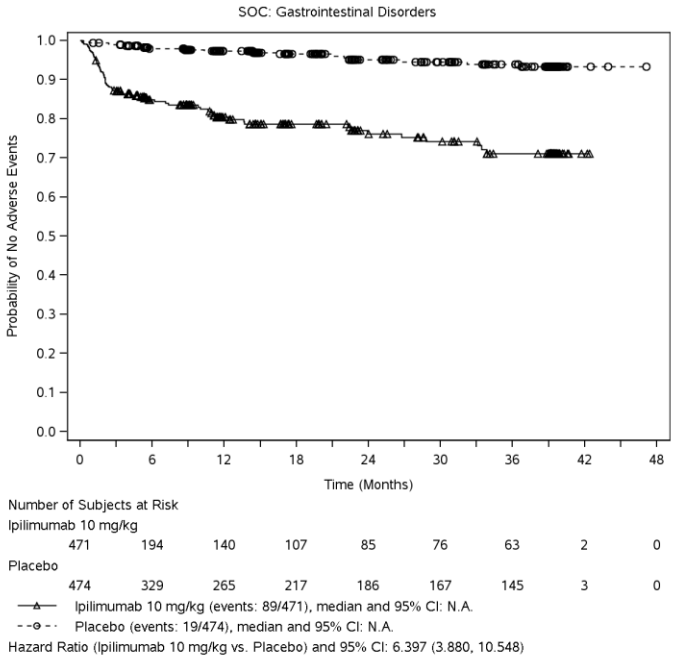


Abbildung 4-472 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

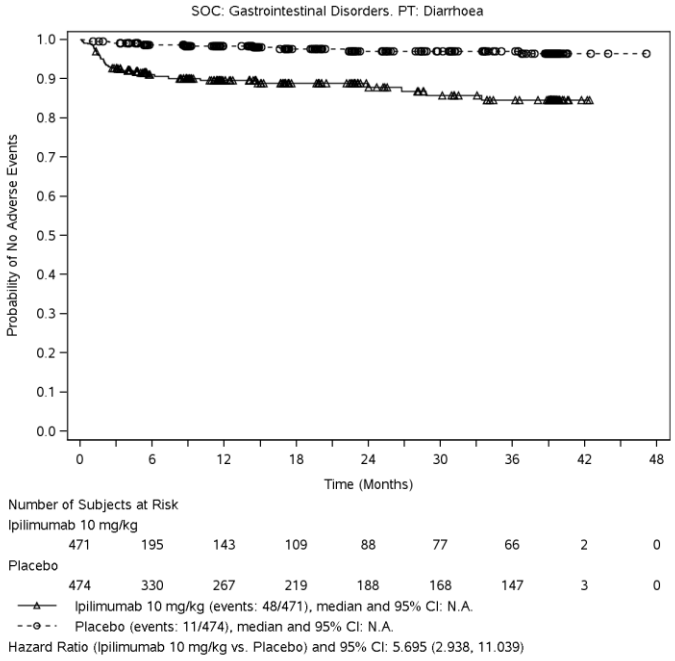


Abbildung 4-473 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

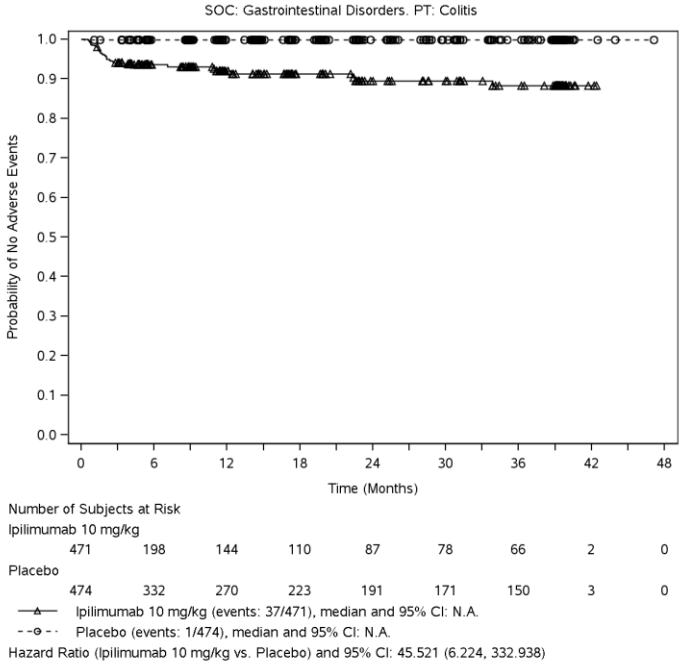


Abbildung 4-474 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kolitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

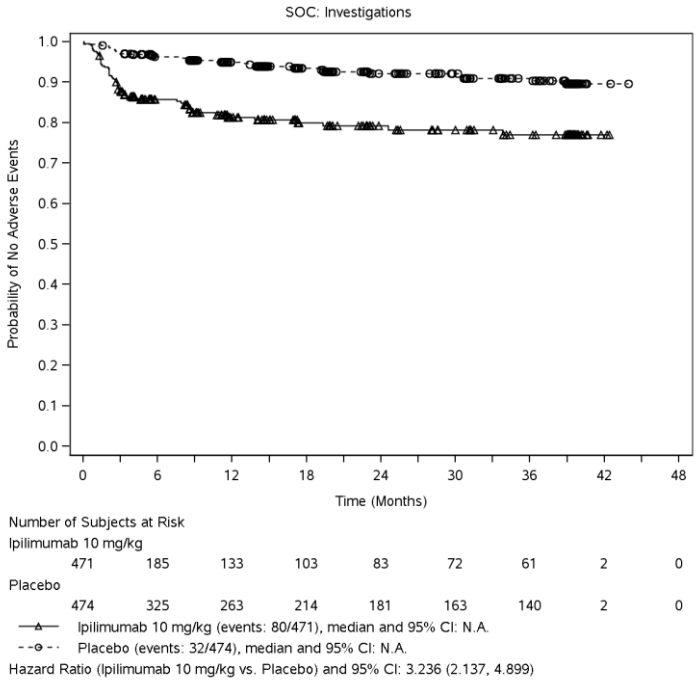


Abbildung 4-475 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

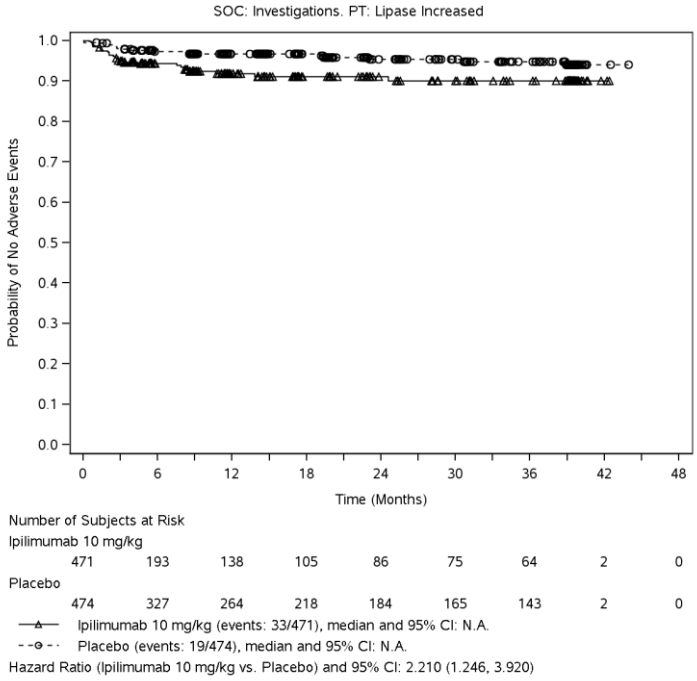


Abbildung 4-476 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Lipase erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

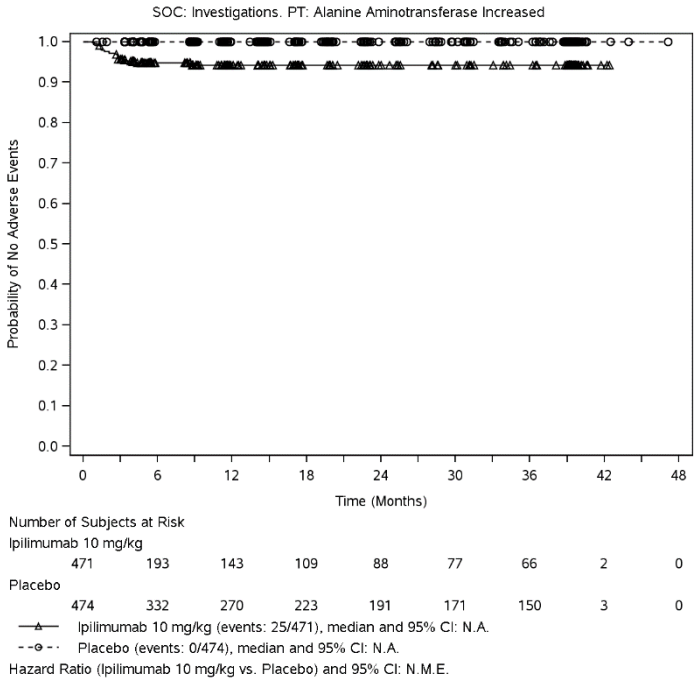


Abbildung 4-477 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Alanin-Aminotransferase erhöht CA184-029 für die Gesamtpopulation

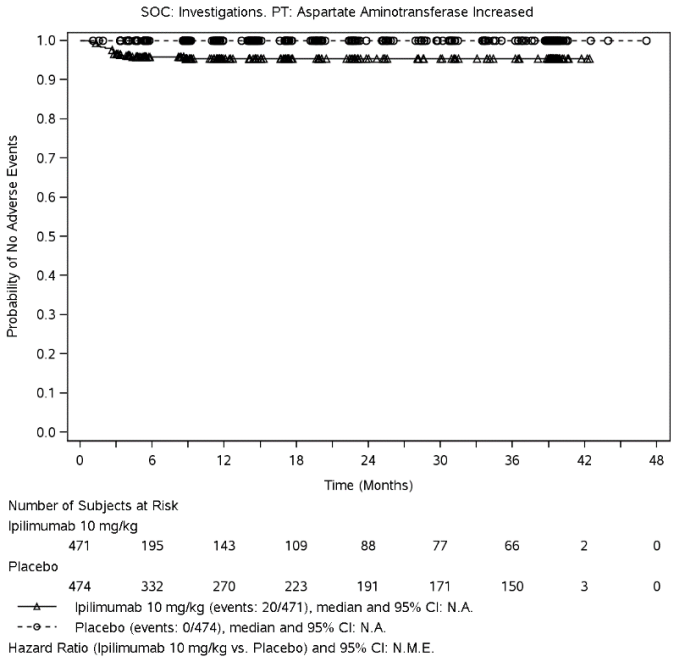


Abbildung 4-478 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht CA184-029 für die Gesamtpopulation

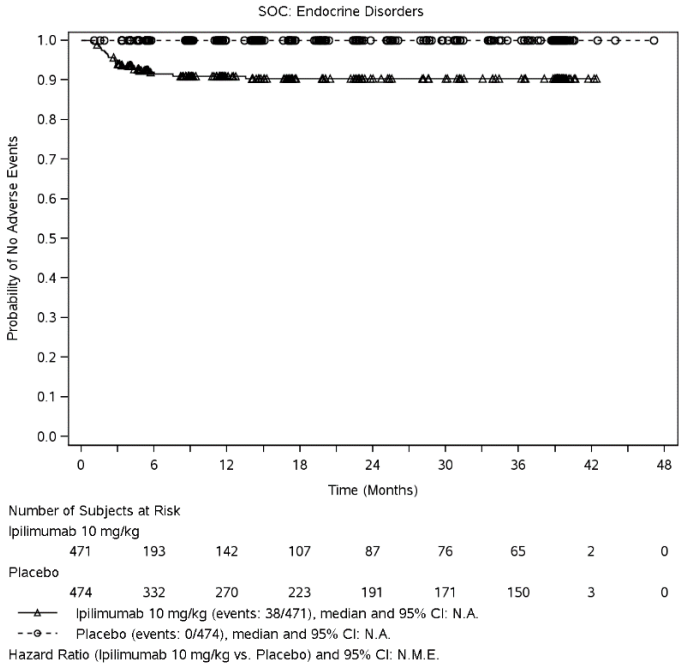


Abbildung 4-479 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

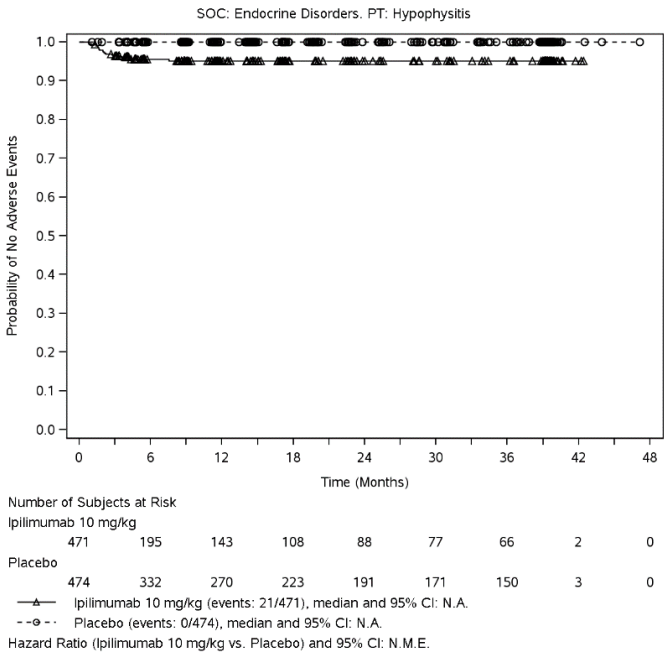


Abbildung 4-480 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

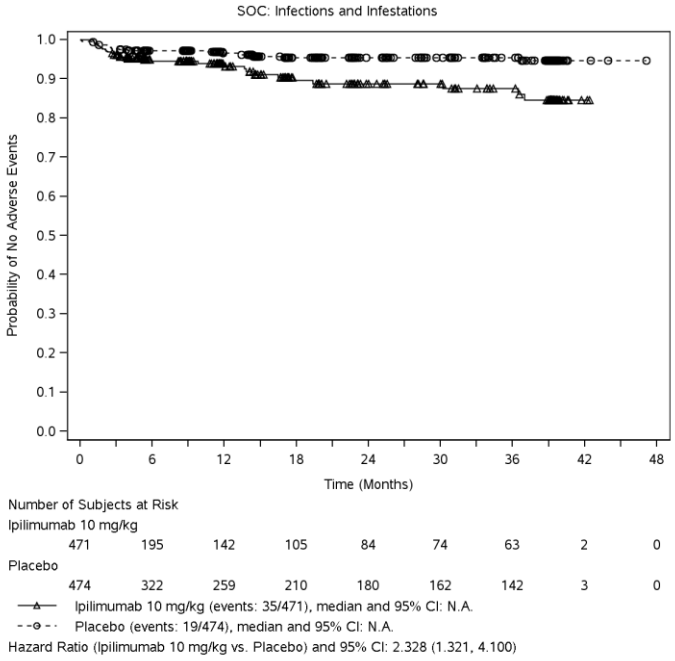


Abbildung 4-481 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen erhöht aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

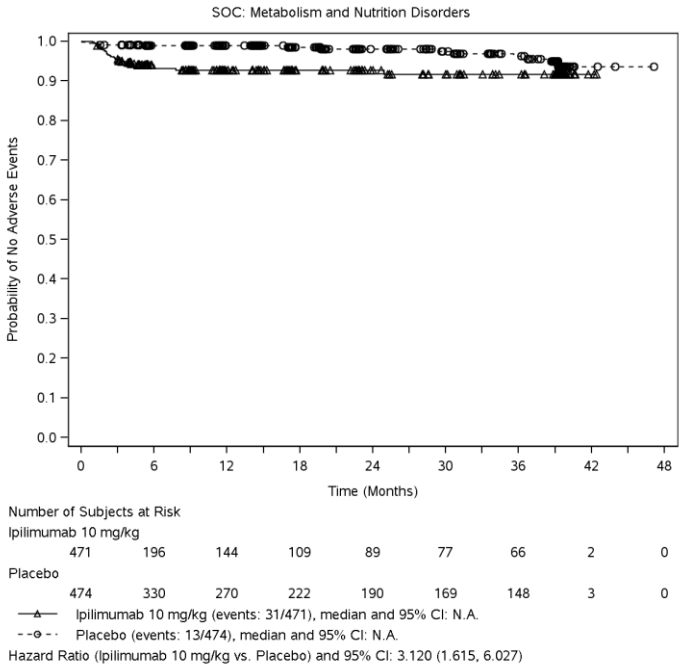


Abbildung 4-482 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

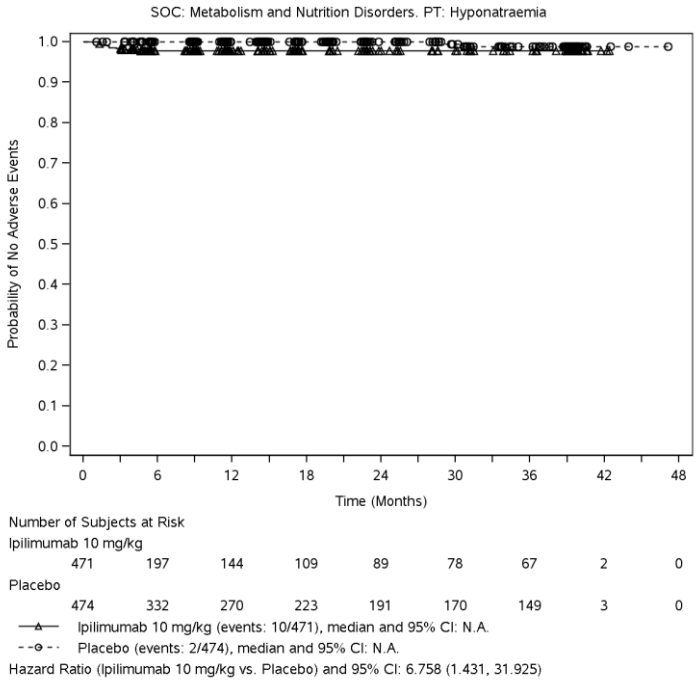


Abbildung 4-483 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hyponatriämie aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

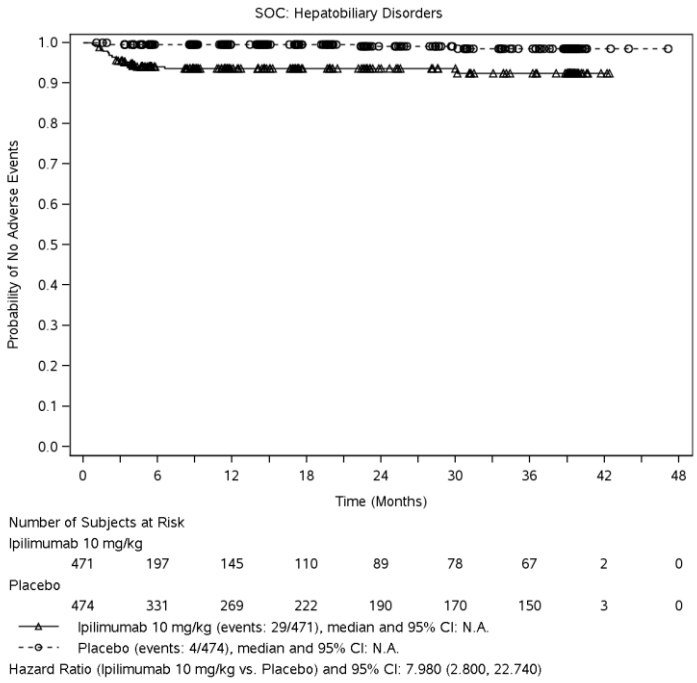


Abbildung 4-484 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Leber – und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

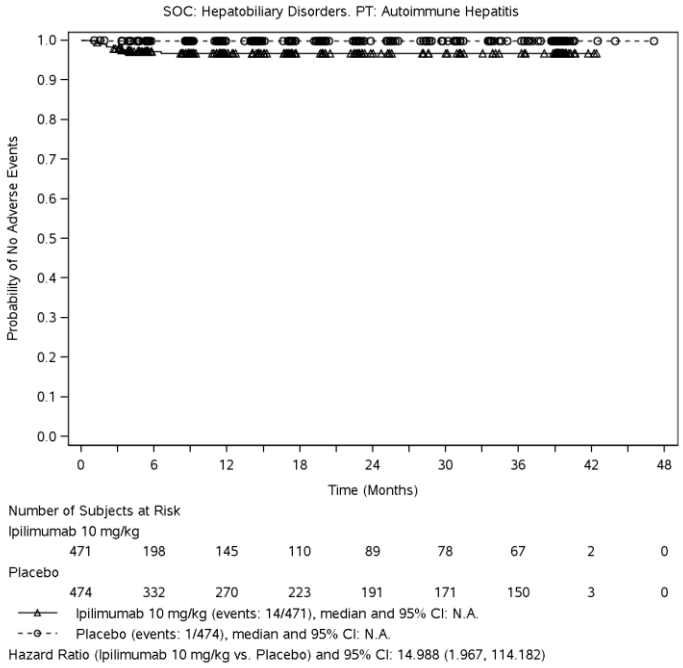


Abbildung 4-485 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

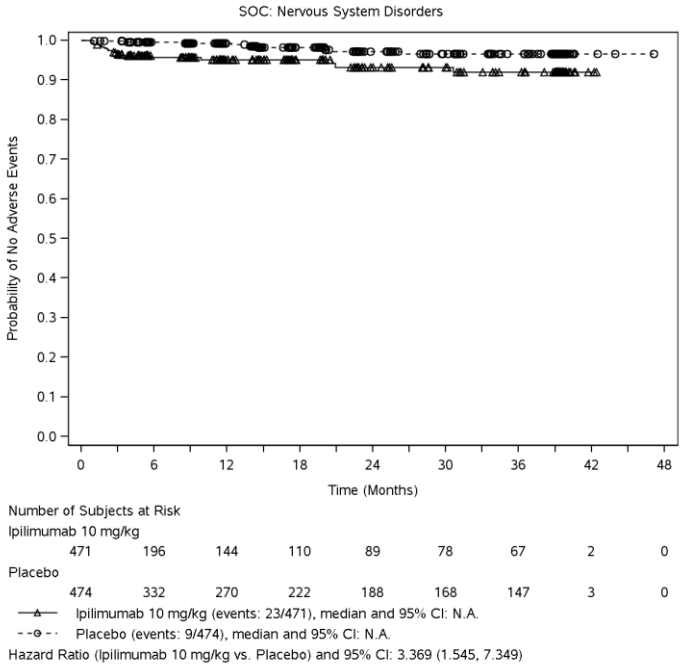


Abbildung 4-486 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Nervensystems aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

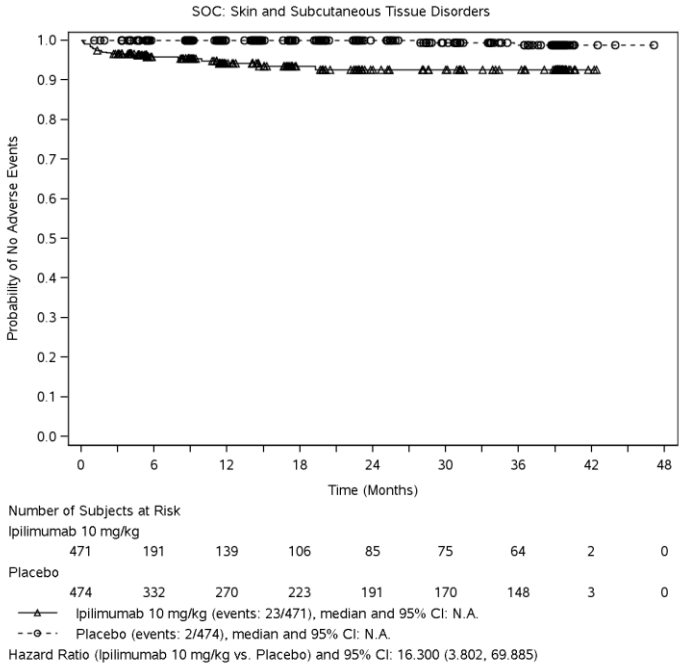


Abbildung 4-487 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

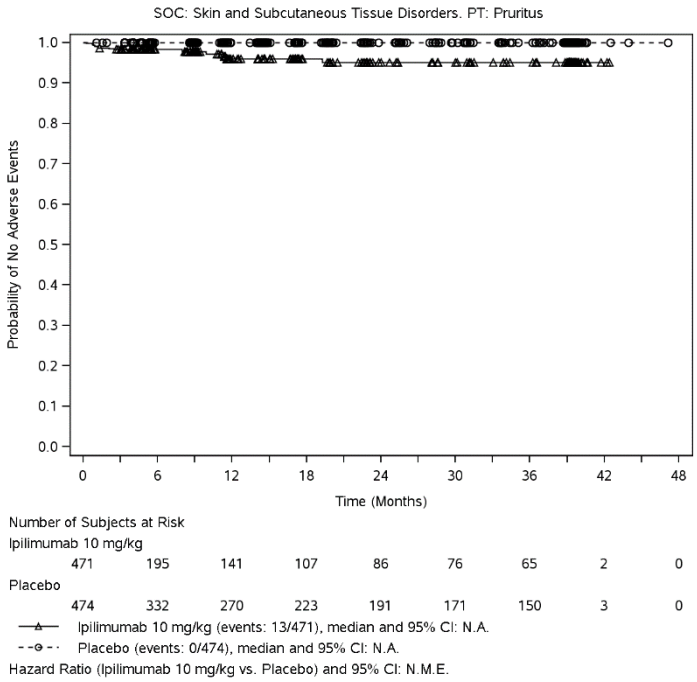


Abbildung 4-488 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Pruritus aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

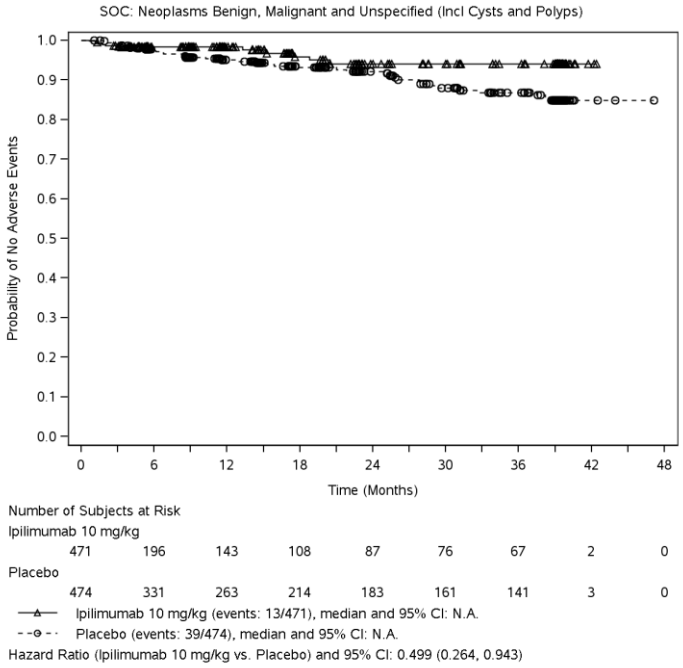


Abbildung 4-489 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

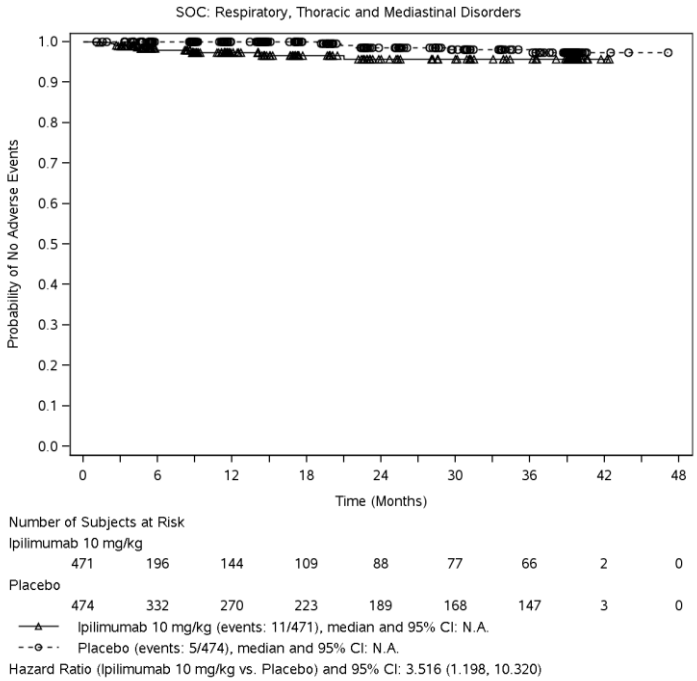


Abbildung 4-490 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) – CA184-029 (Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

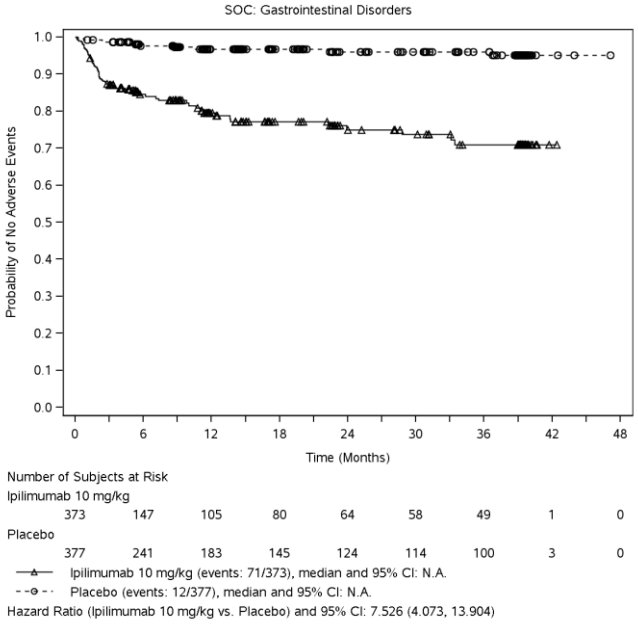


Abbildung 4-491 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gastrointestinale Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

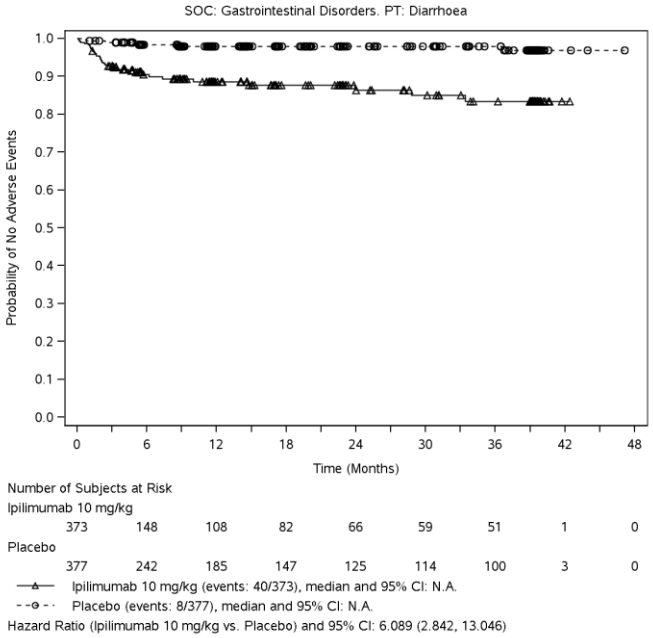


Abbildung 4-492 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Diarrhoe aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

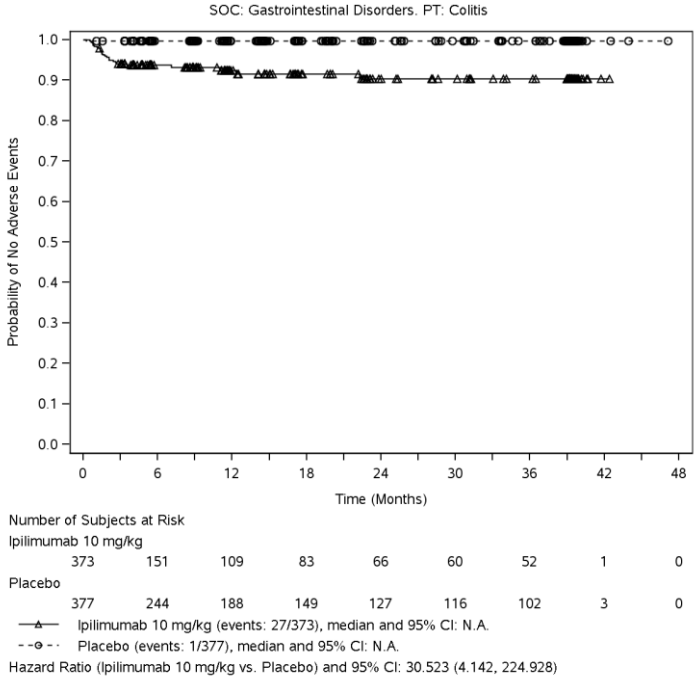


Abbildung 4-493 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Kolitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

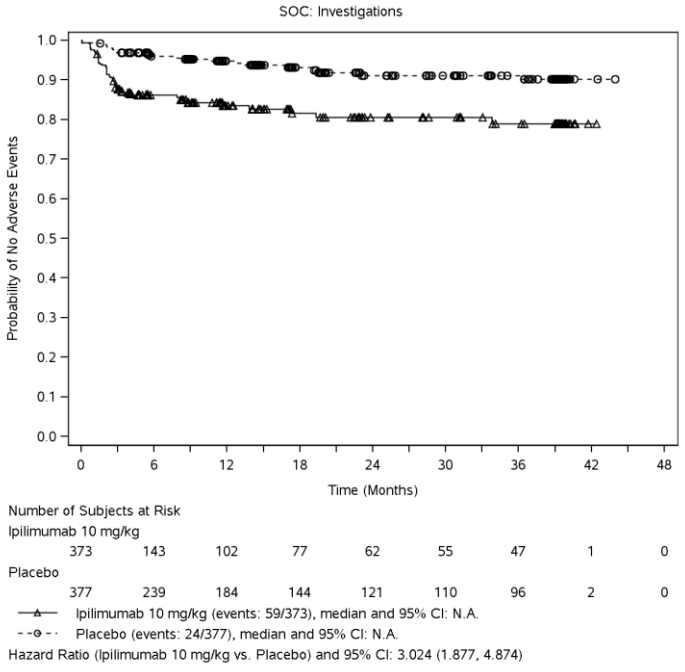


Abbildung 4-494 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Untersuchungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

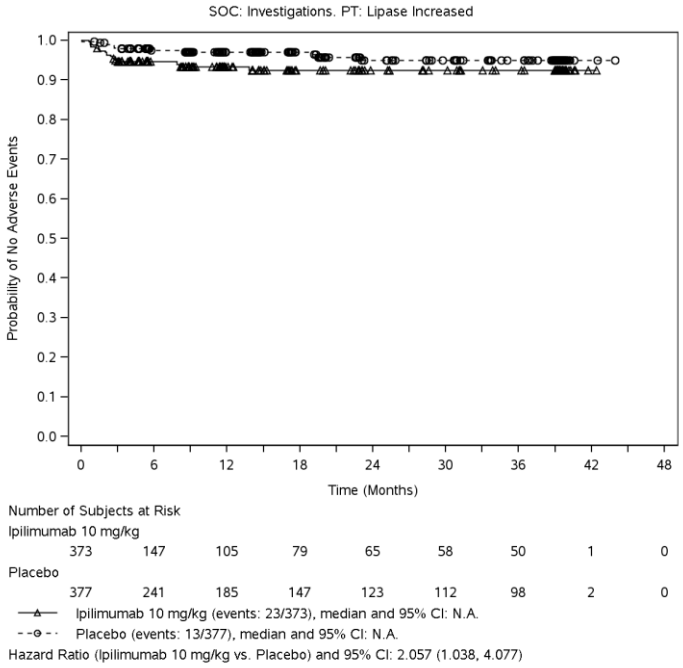


Abbildung 4-495 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Lipase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

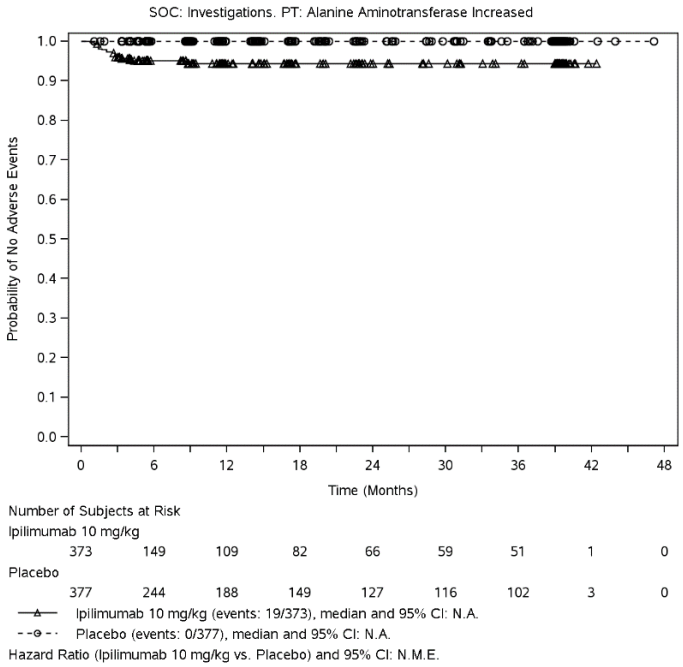


Abbildung 4-496 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Alanin-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

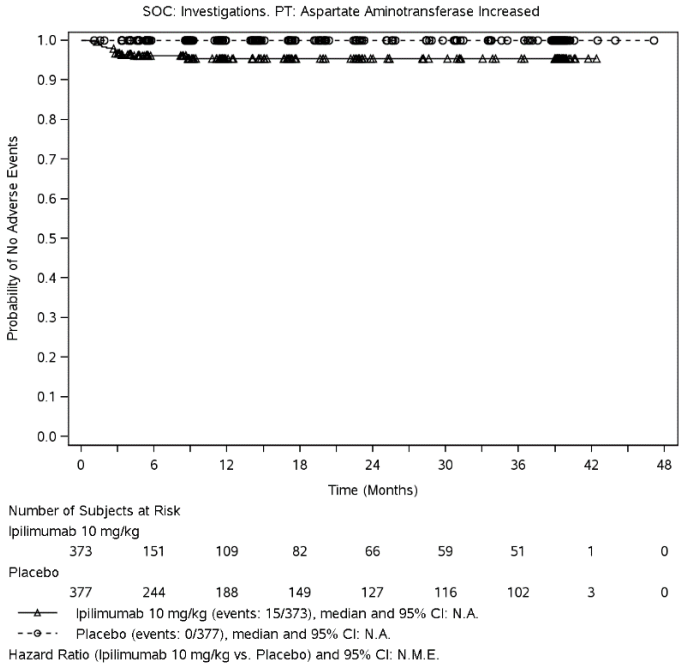


Abbildung 4-497 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Aspartat-Aminotransferase erhöht aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

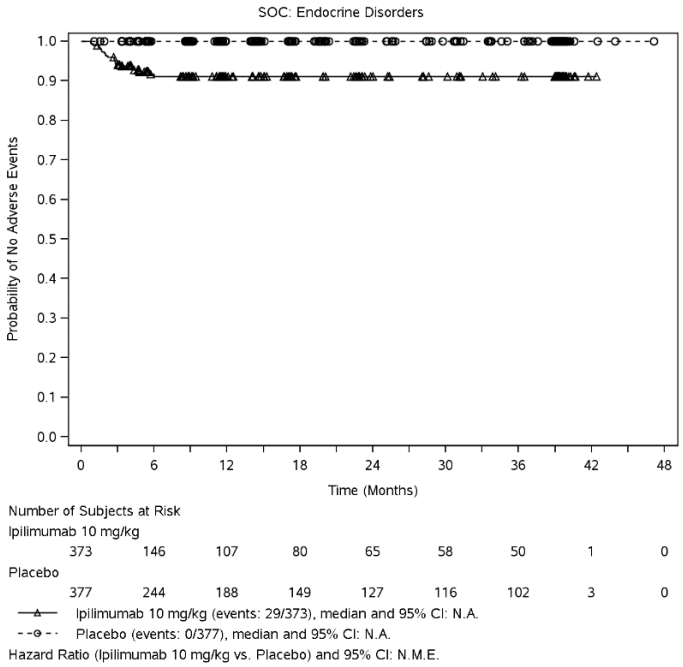


Abbildung 4-498 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Endokrine Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

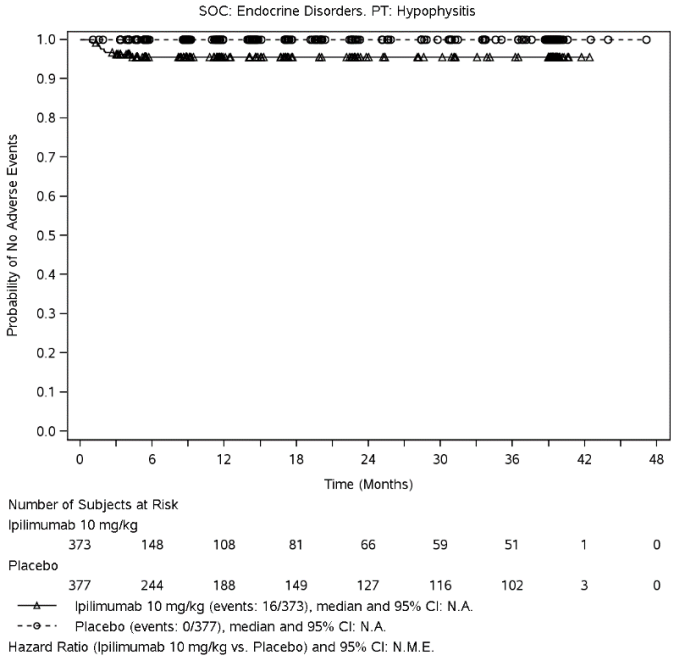


Abbildung 4-499 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Hypophysitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

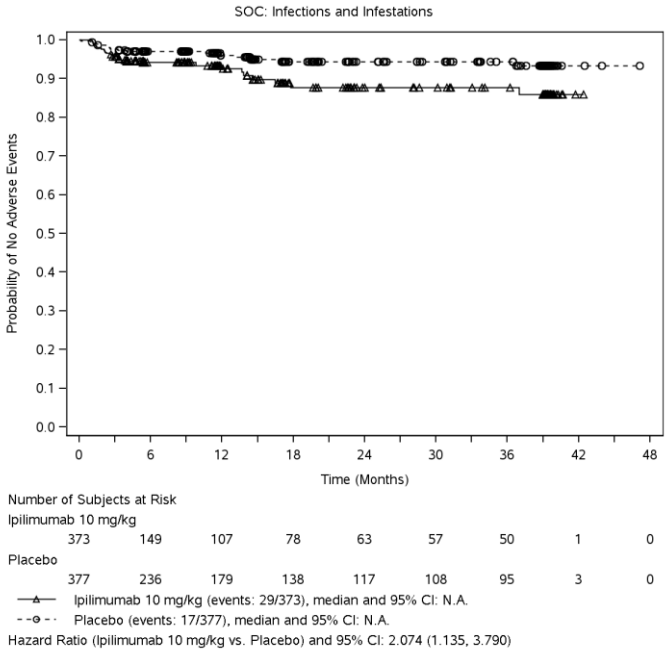


Abbildung 4-500 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

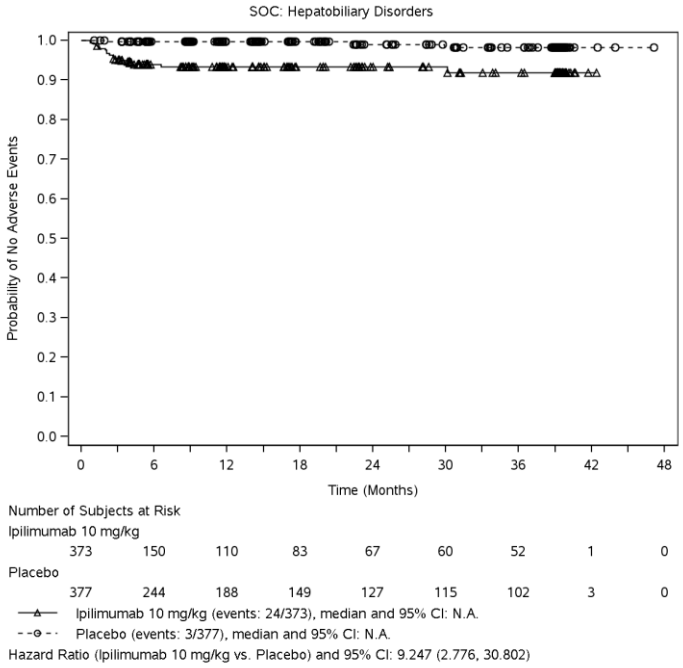


Abbildung 4-501 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Leber- und Gallenerkrankungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

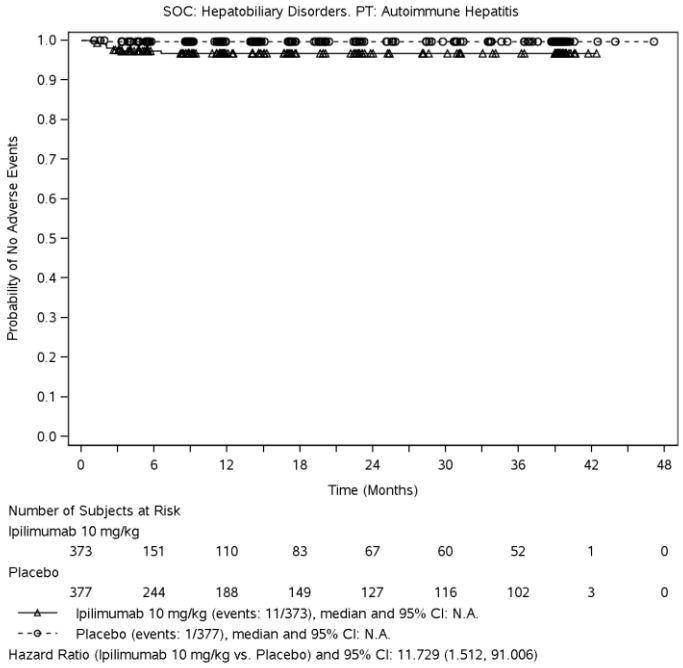


Abbildung 4-502 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) des PT Autoimmun-vermittelte Hepatitis aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

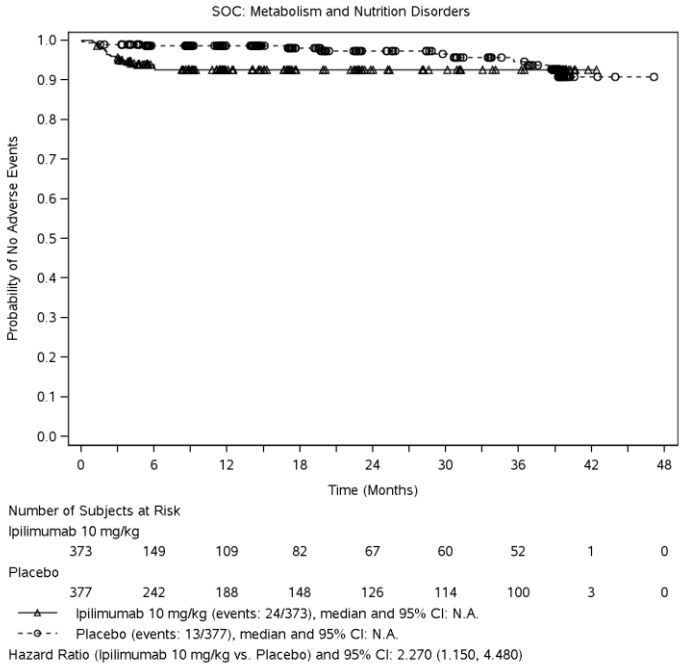


Abbildung 4-503 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Stoffwechsel und Ernährungsstörungen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

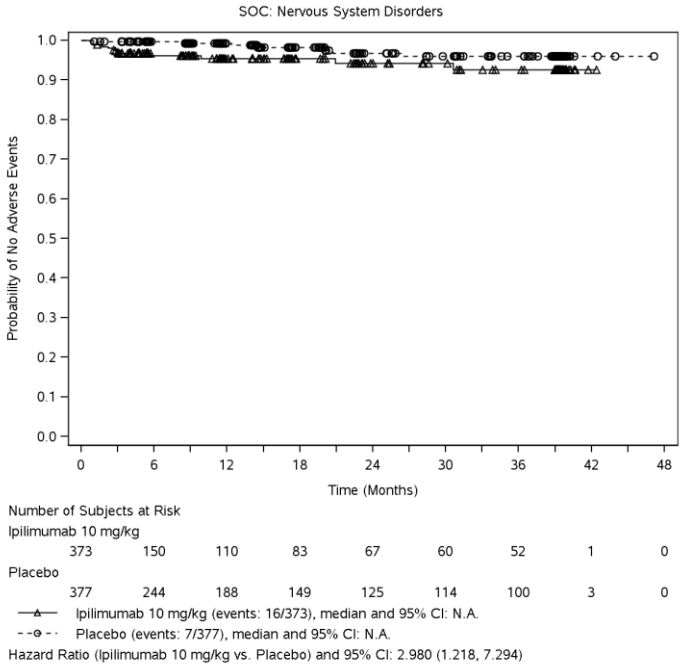


Abbildung 4-504 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung des Nervensystems aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

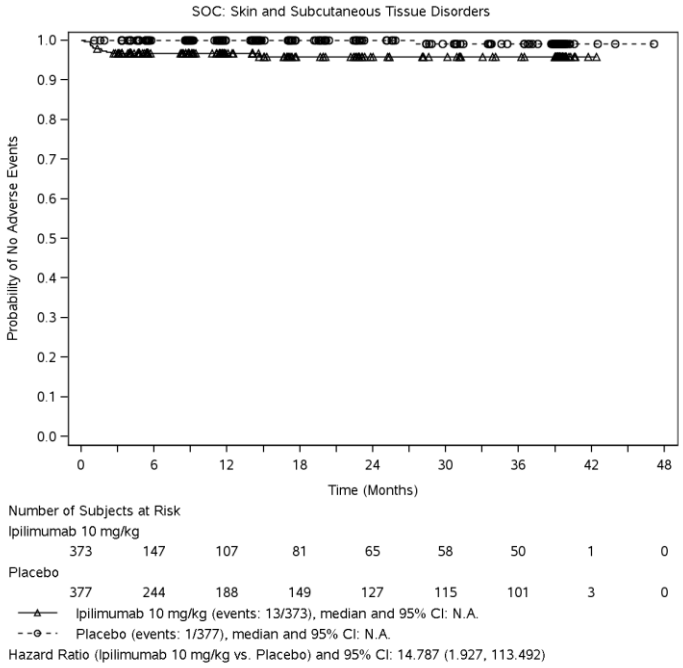


Abbildung 4-505 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

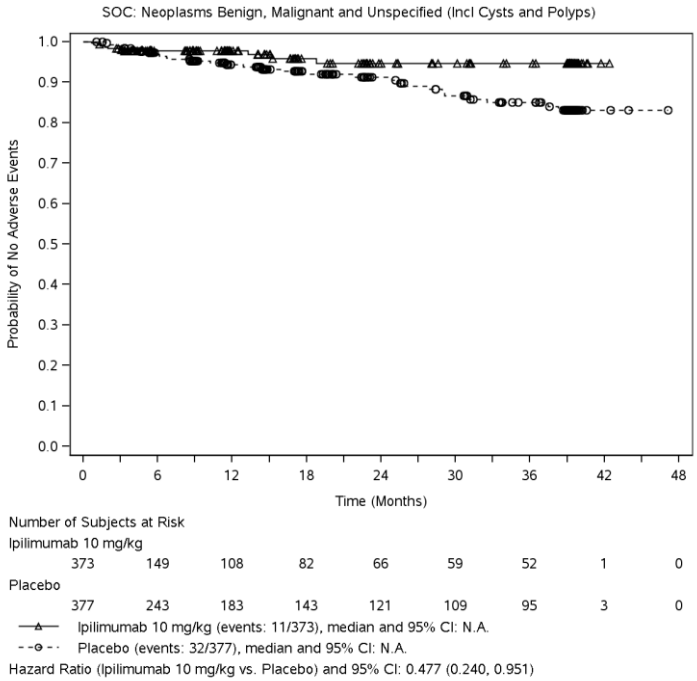


Abbildung 4-506 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE ≥ 3) der SOC Gutartige; bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl, Zysten und Polypen) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Selektierte UE – CA209-238 (Gesamtpopulation)

Jegliche UE

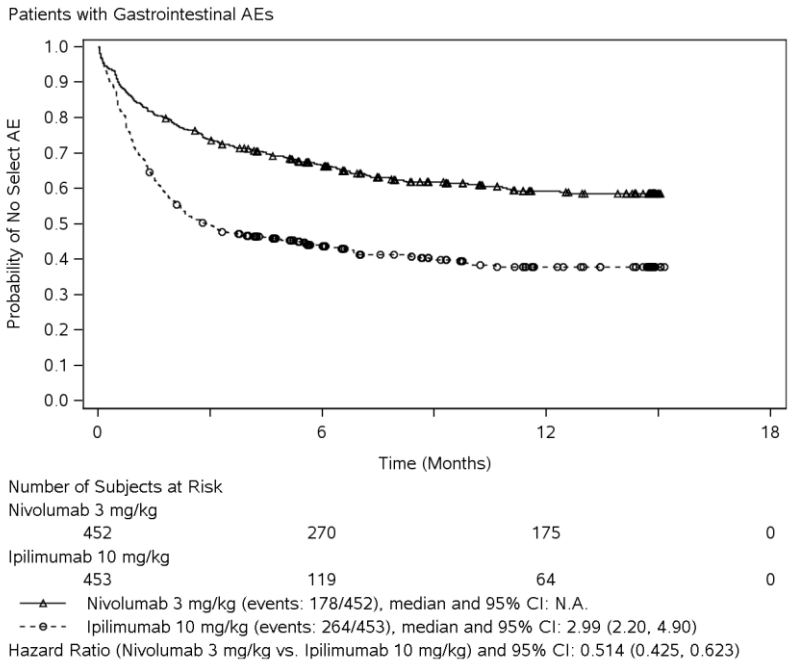


Abbildung 4-507 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

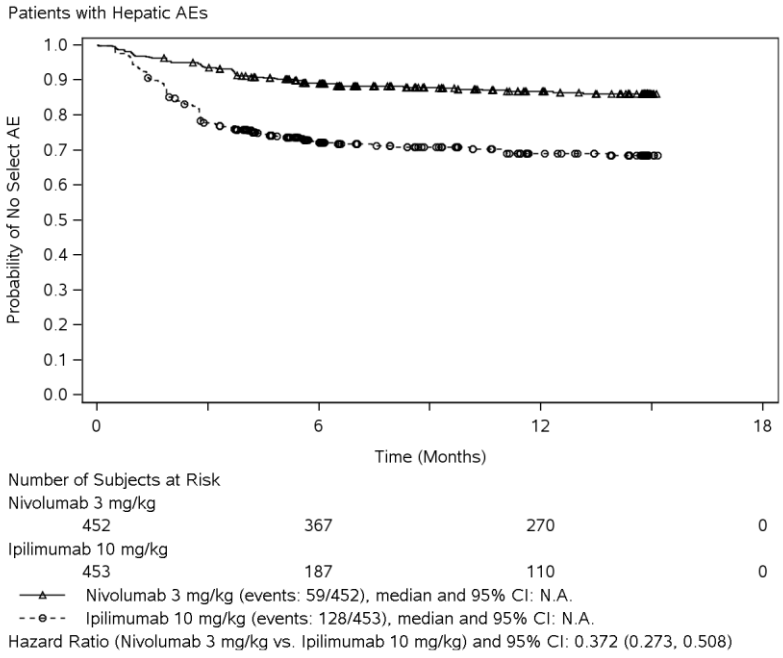


Abbildung 4-508 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten hepatischen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

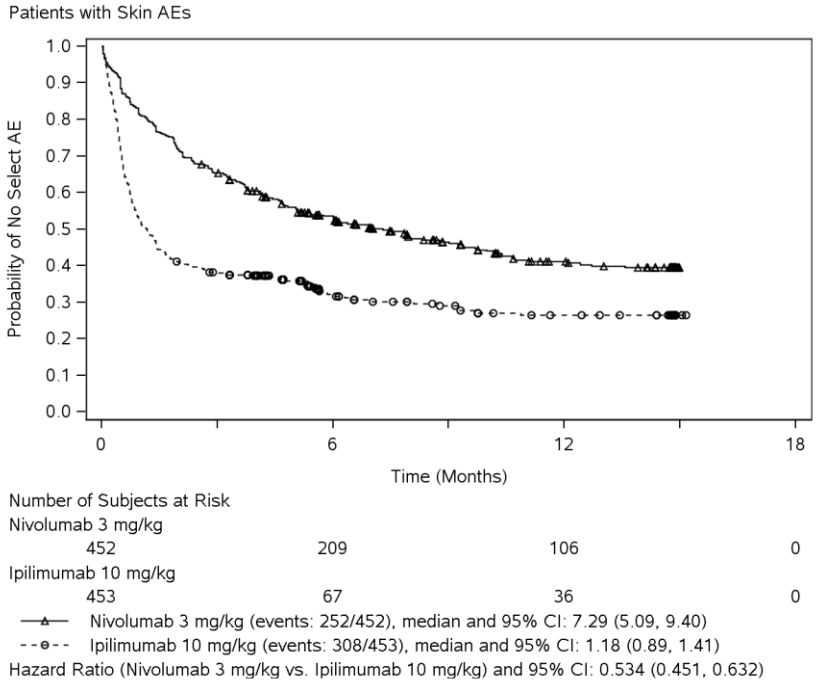


Abbildung 4-509 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE der Haut aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

Schwerwiegende UE

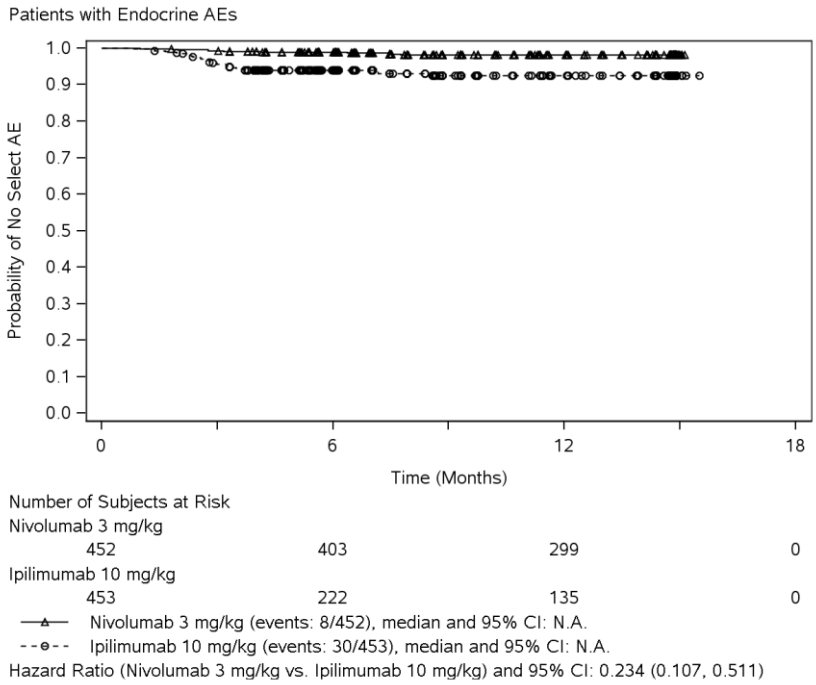


Abbildung 4-510 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

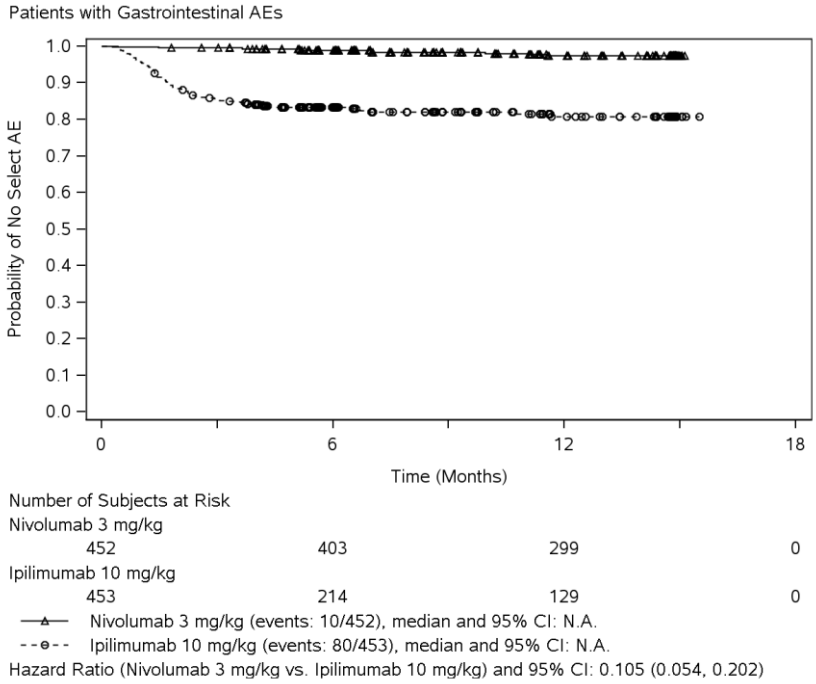


Abbildung 4-511 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

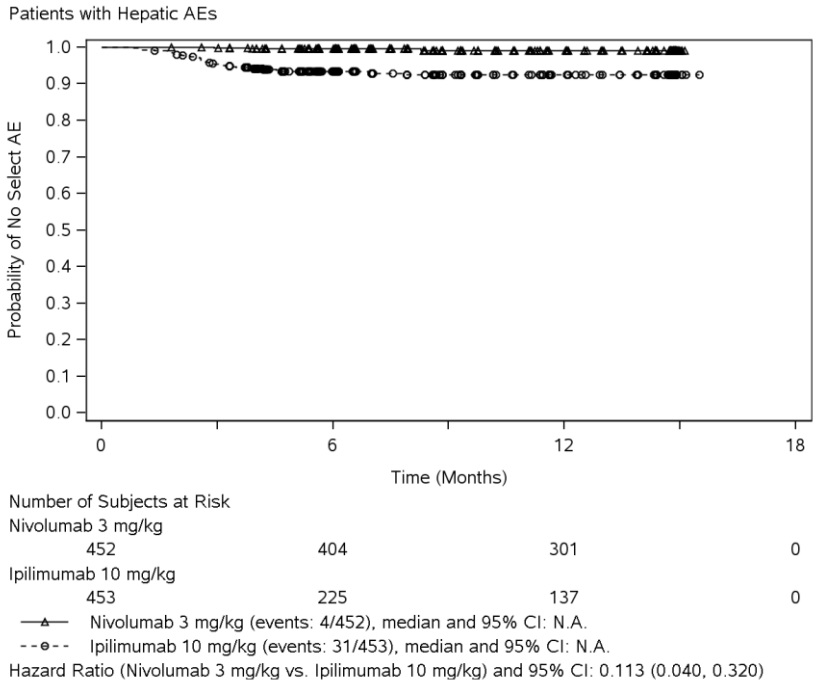


Abbildung 4-512 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

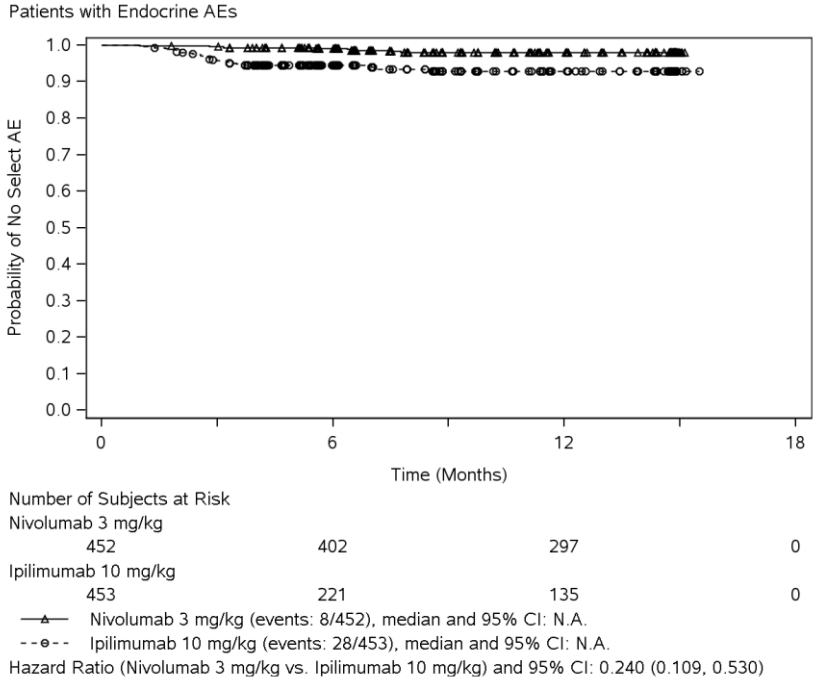


Abbildung 4-513 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

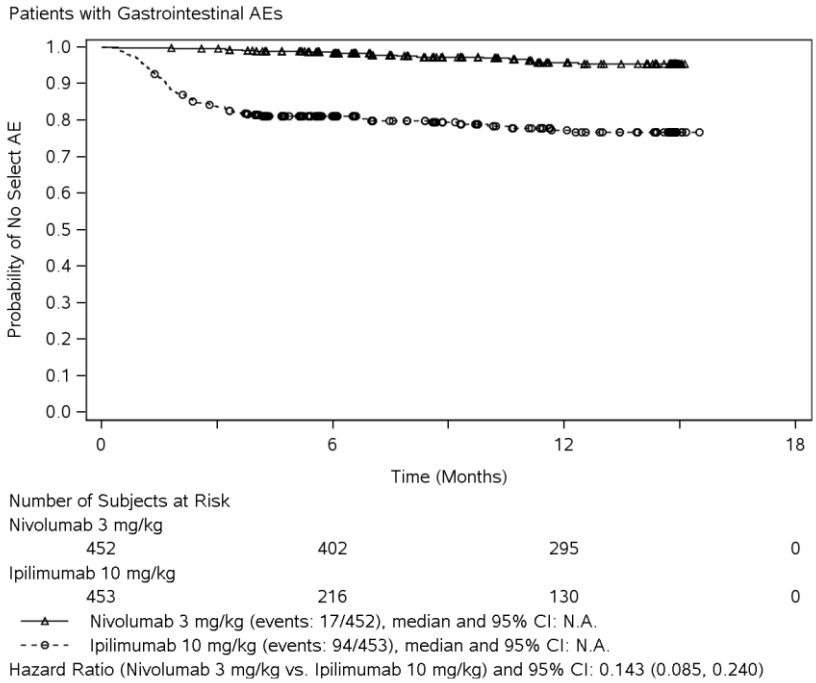


Abbildung 4-514 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

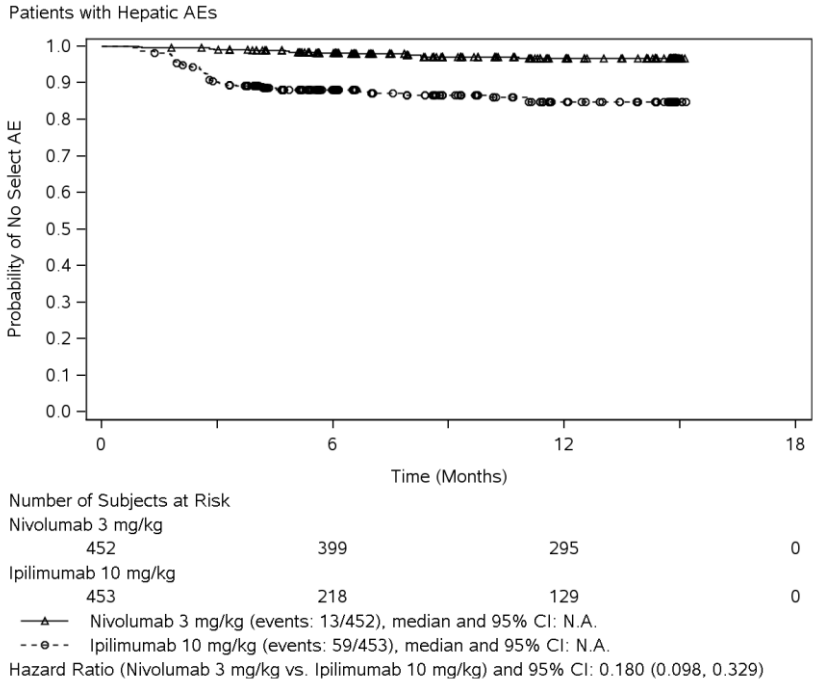


Abbildung 4-515 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

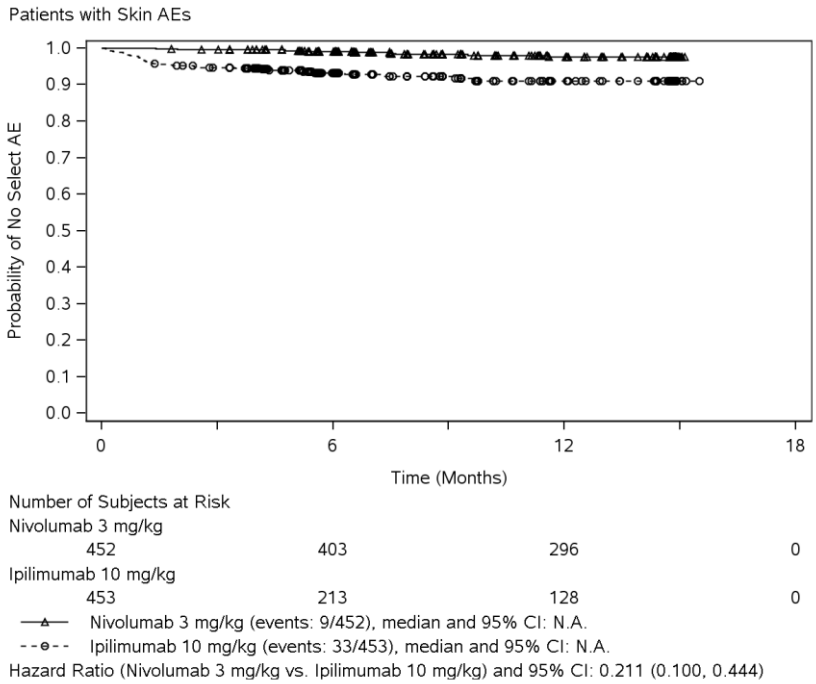


Abbildung 4-516 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE der Haut (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Gesamtpopulation

Selektierte UE – CA209-238 (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

Jegliche UE

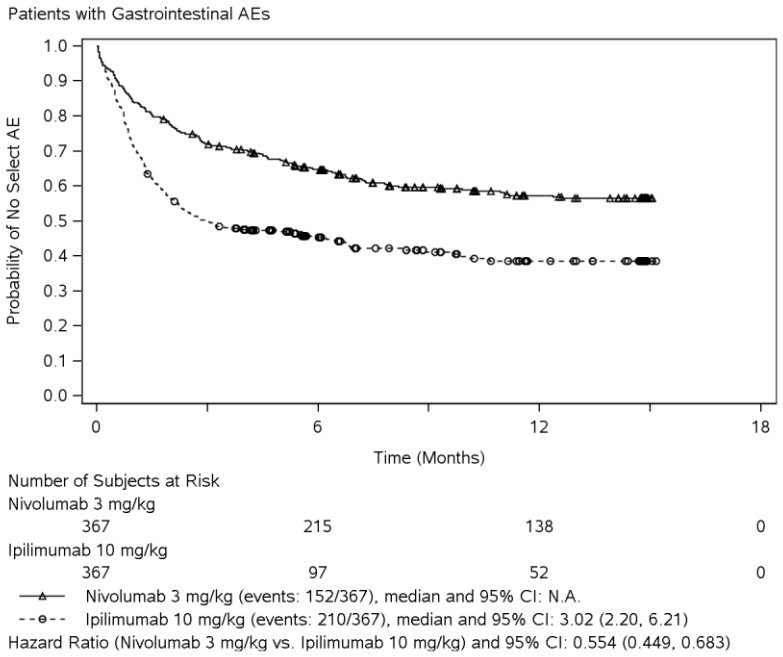


Abbildung 4-517 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

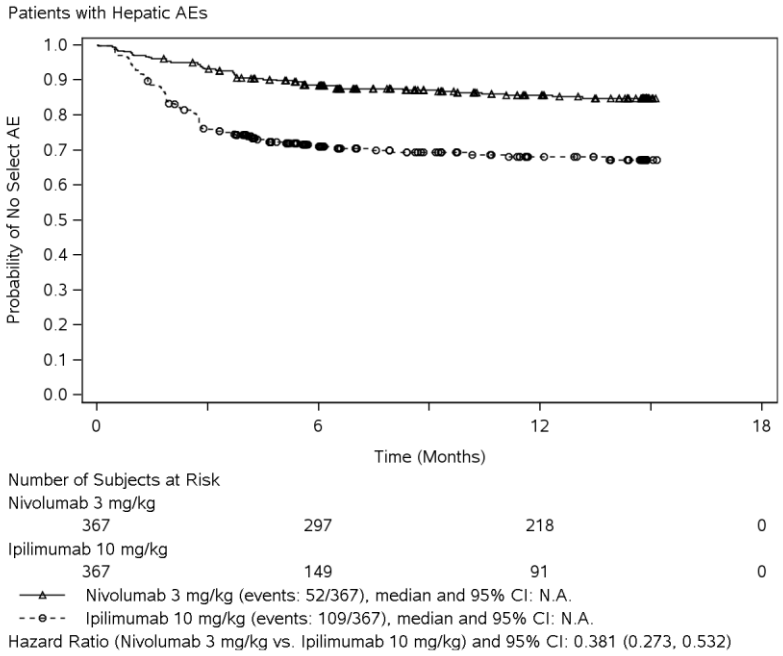


Abbildung 4-518 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten hepatischen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

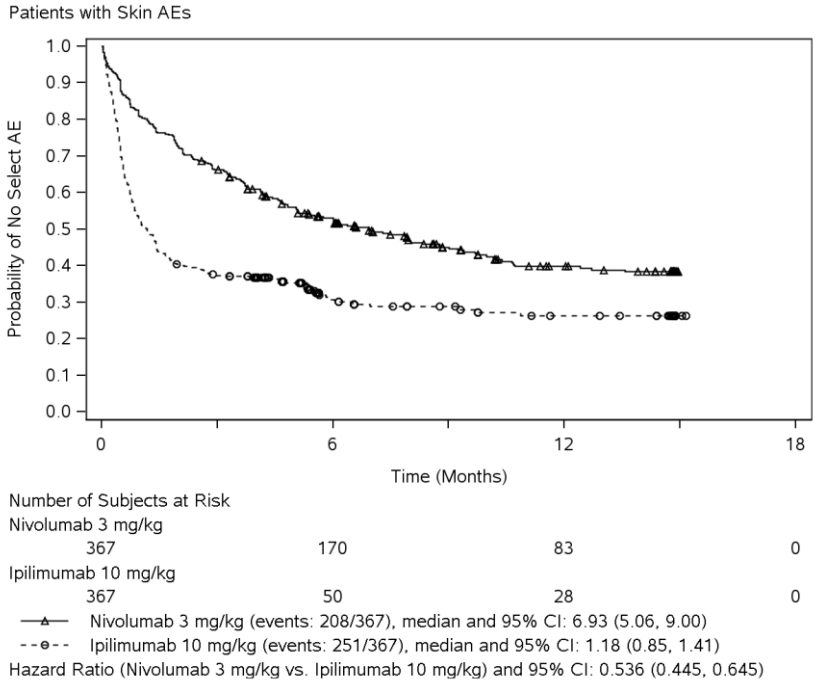


Abbildung 4-519 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE der Haut aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Schwerwiegende UE

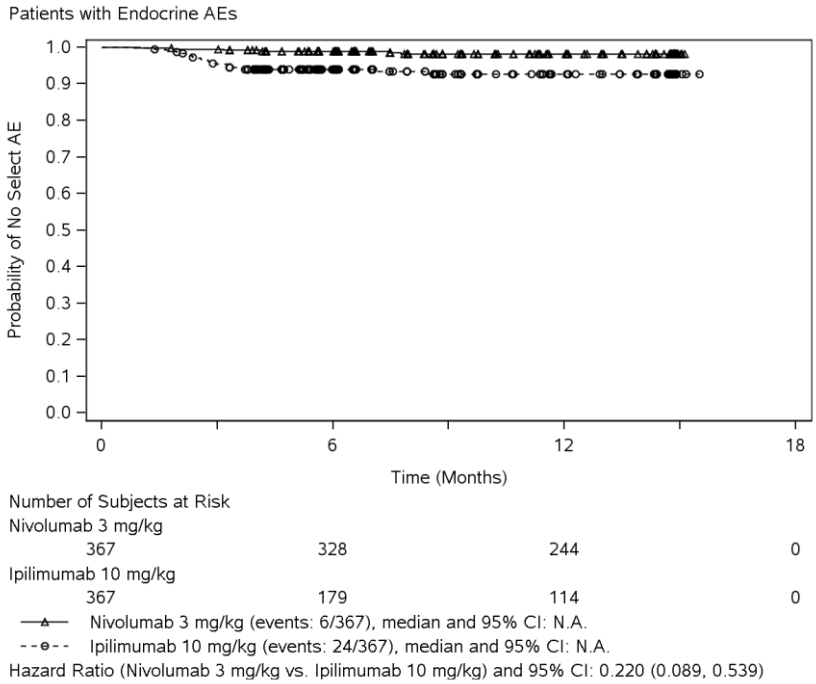


Abbildung 4-520 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

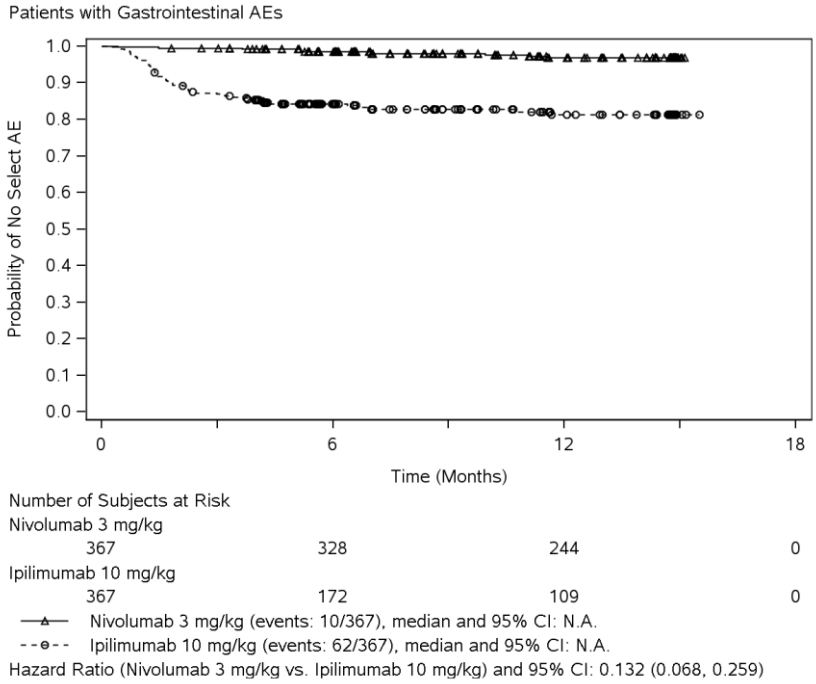


Abbildung 4-521 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

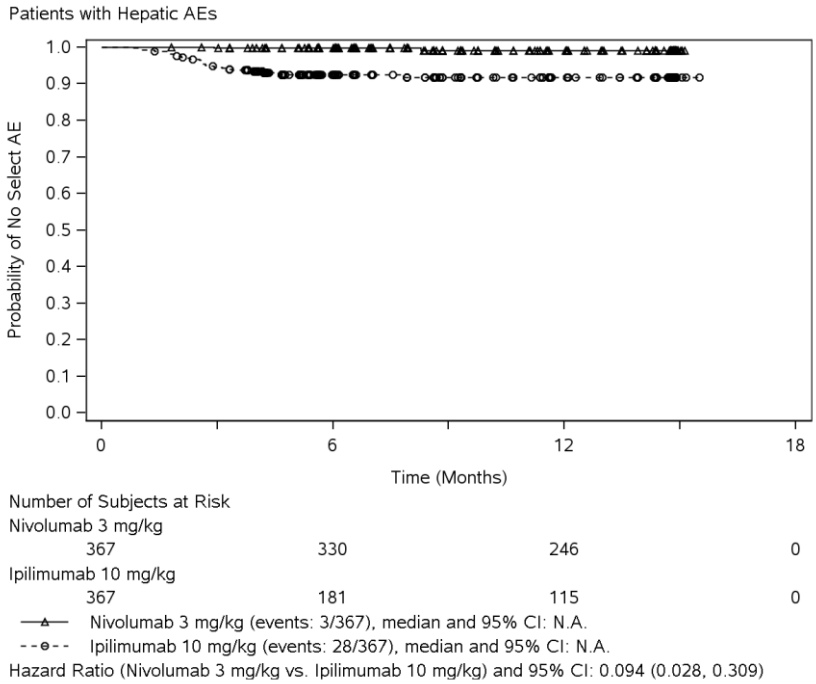


Abbildung 4-522 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

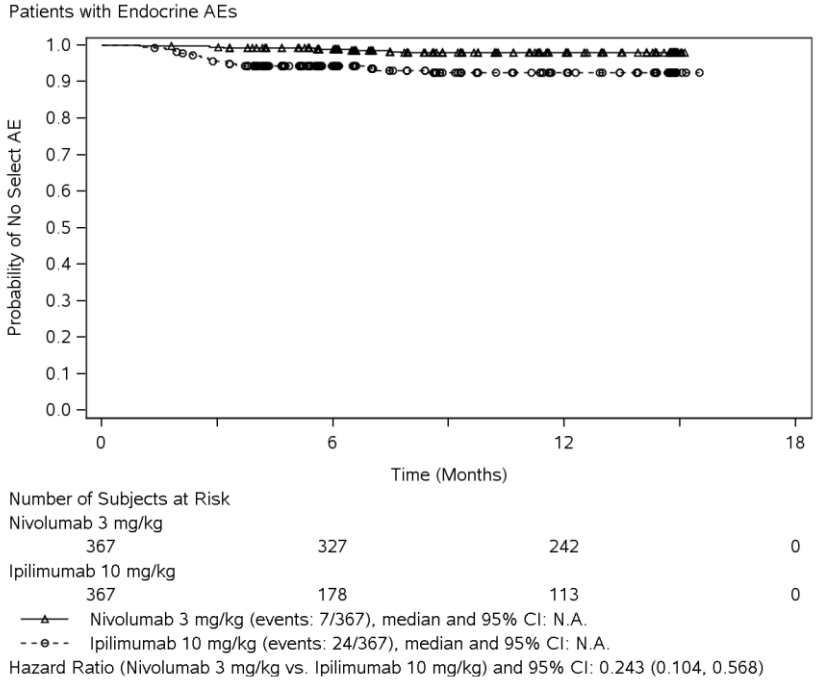


Abbildung 4-523 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

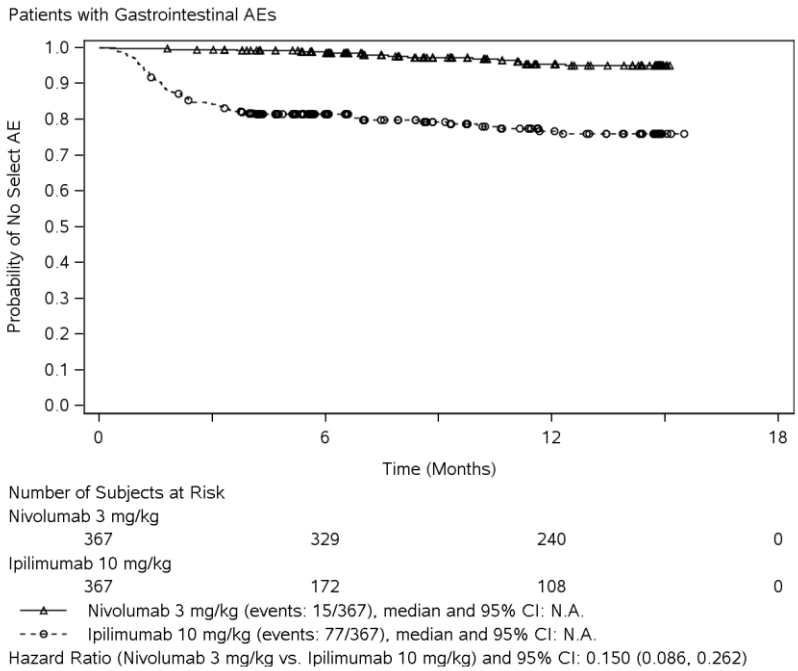


Abbildung 4-524 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

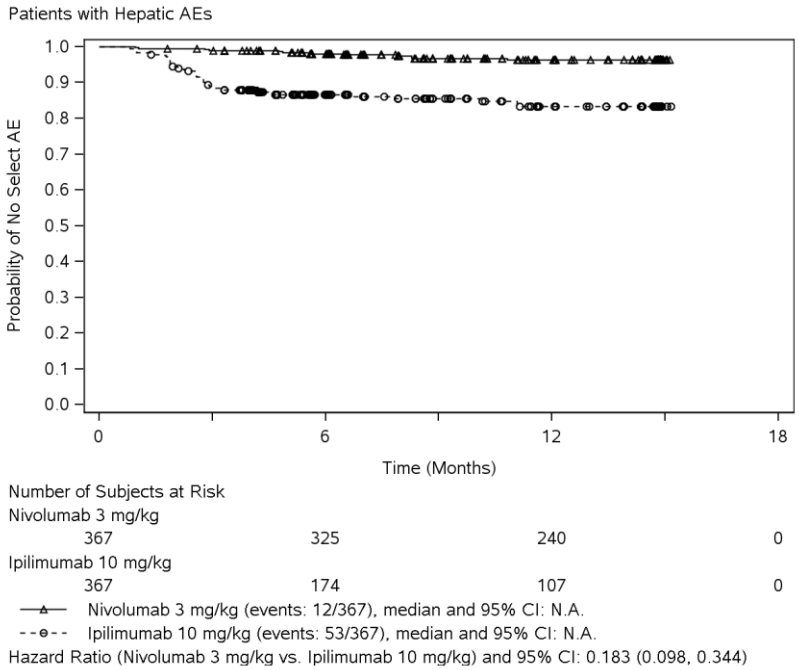


Abbildung 4-525 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

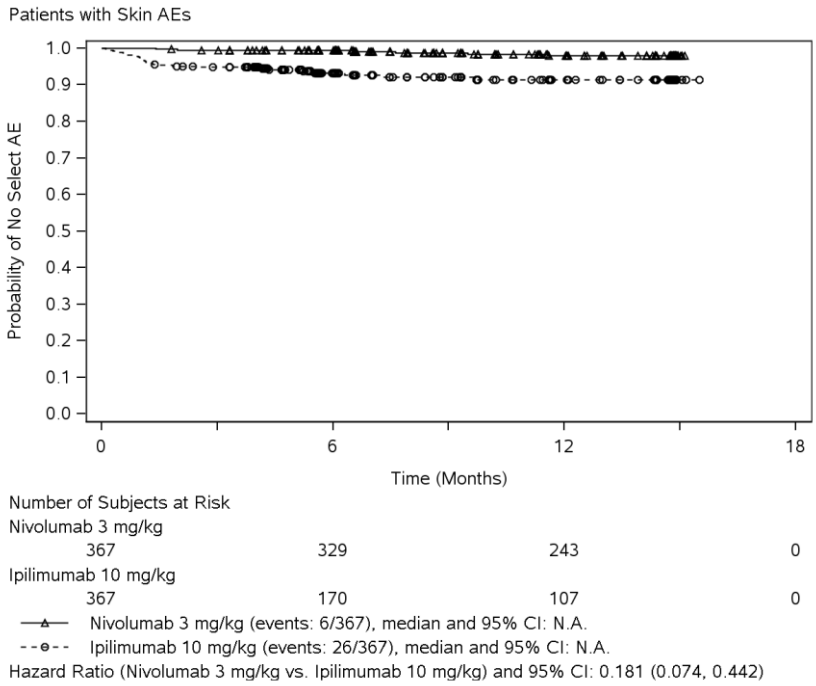


Abbildung 4-526 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE der Haut (CTCAE ≥ 3) aus CA209-238 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Selektierte UE – CA184-029 (Gesamtpopulation)

Jegliche UE

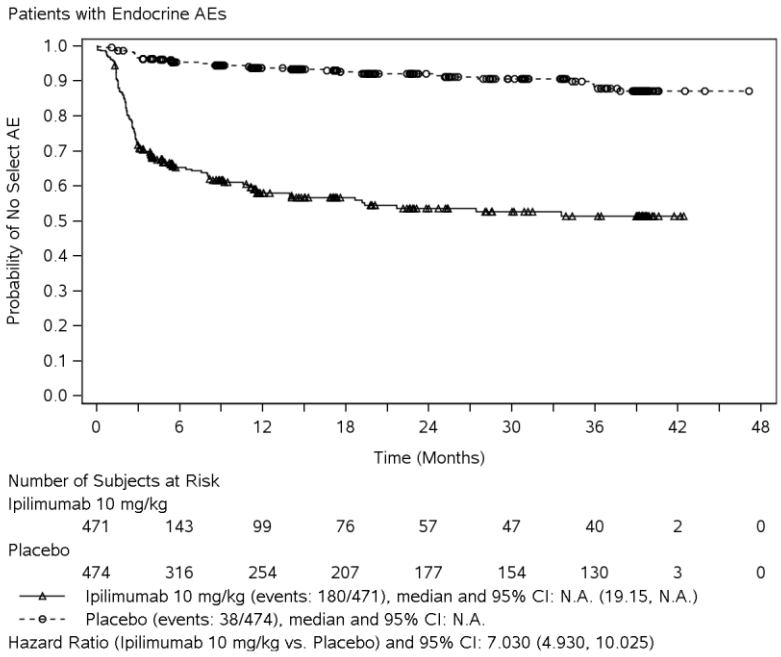


Abbildung 4-527 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten endokrinen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

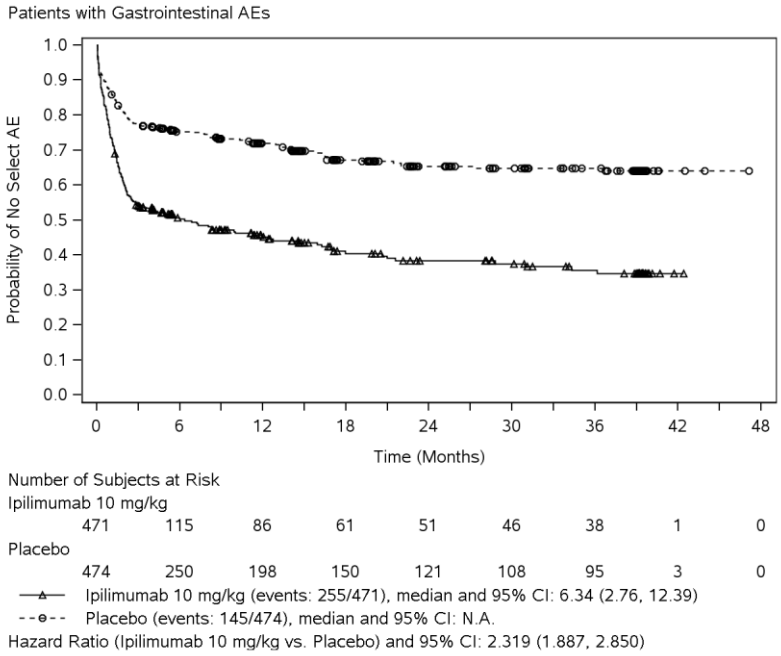


Abbildung 4-528 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

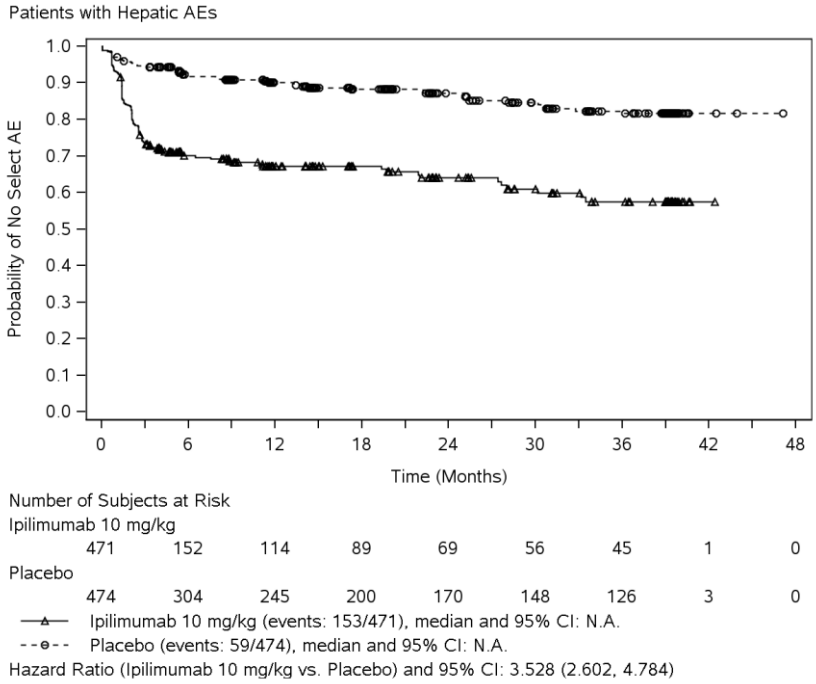


Abbildung 4-529 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten hepatischen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

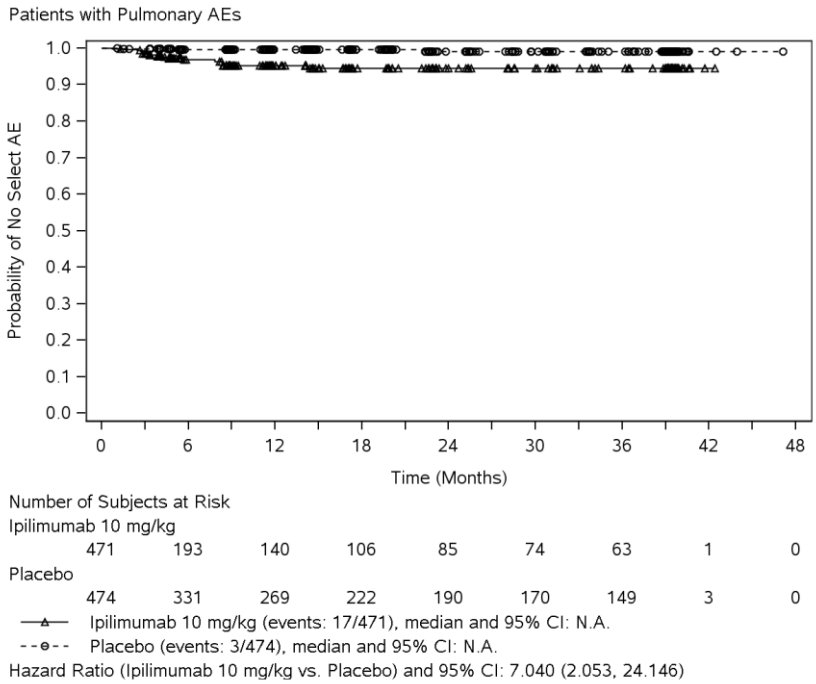


Abbildung 4-530 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten pulmonalen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

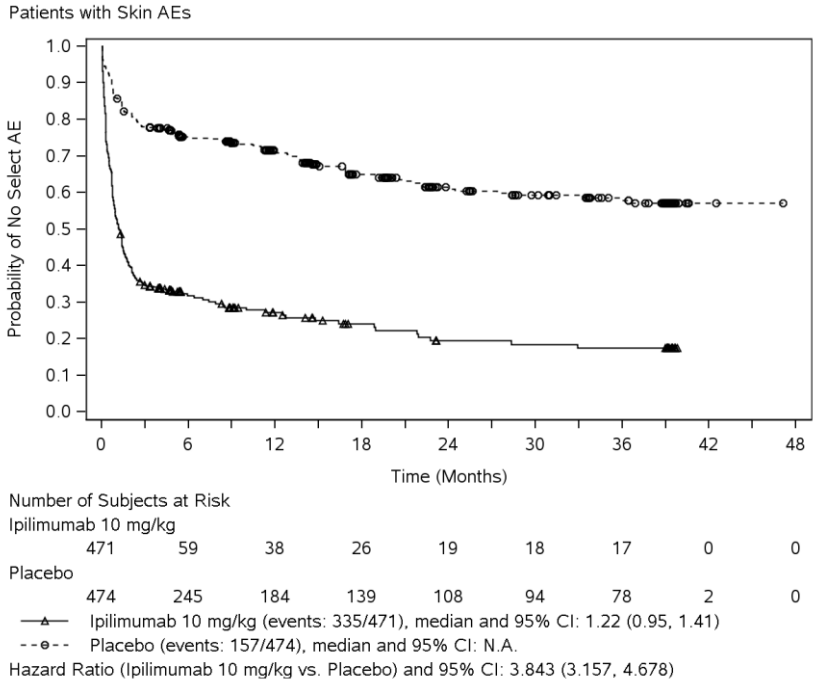


Abbildung 4-531 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE der Haut aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

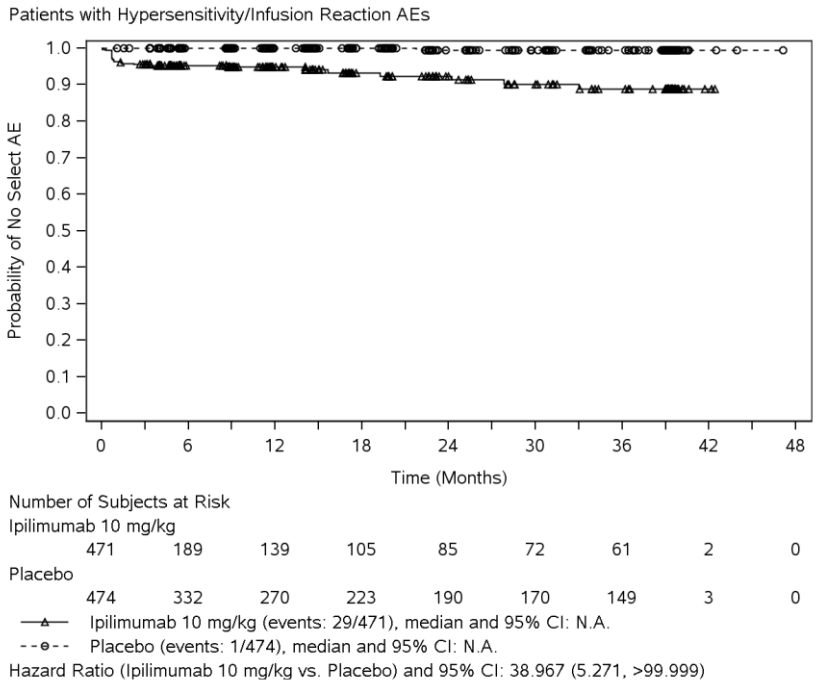


Abbildung 4-532 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

Schwerwiegende UE

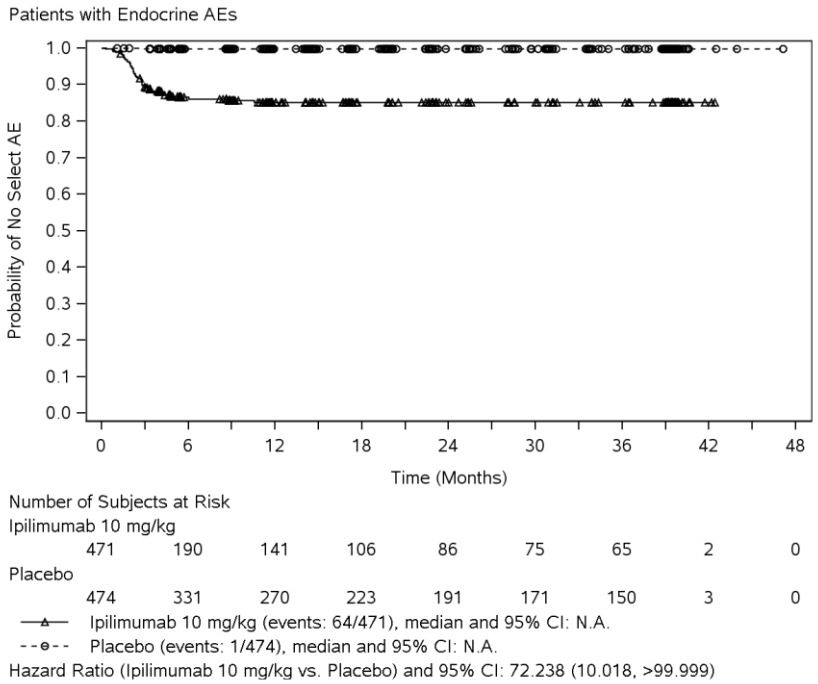


Abbildung 4-533 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

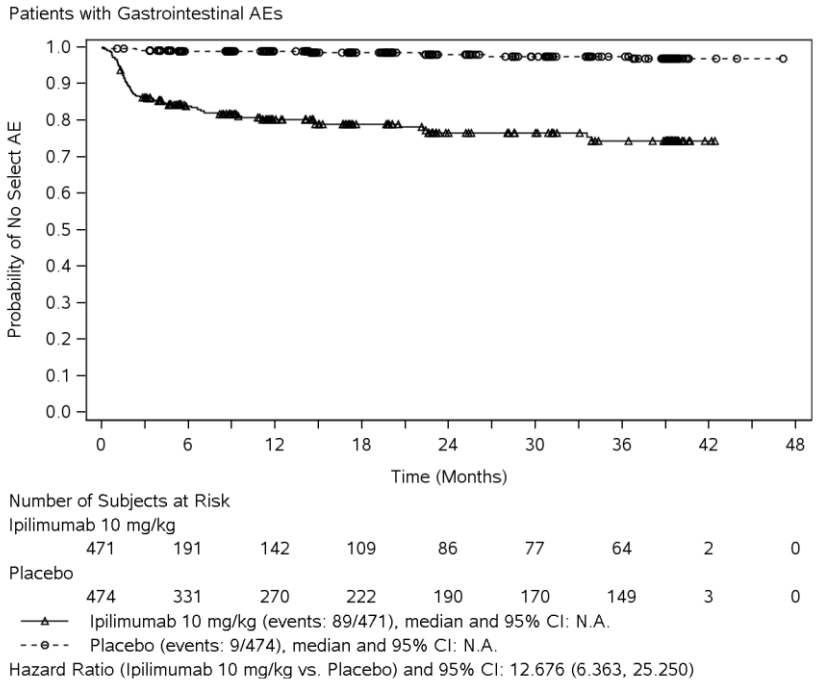


Abbildung 4-534 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

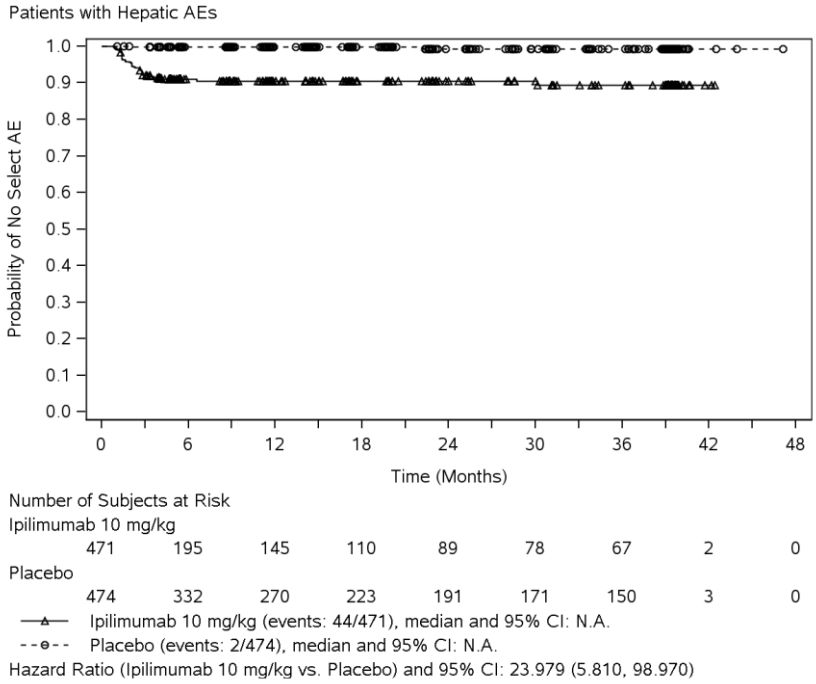


Abbildung 4-535 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE aus CA184-029 für die Gesamtpopulation

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

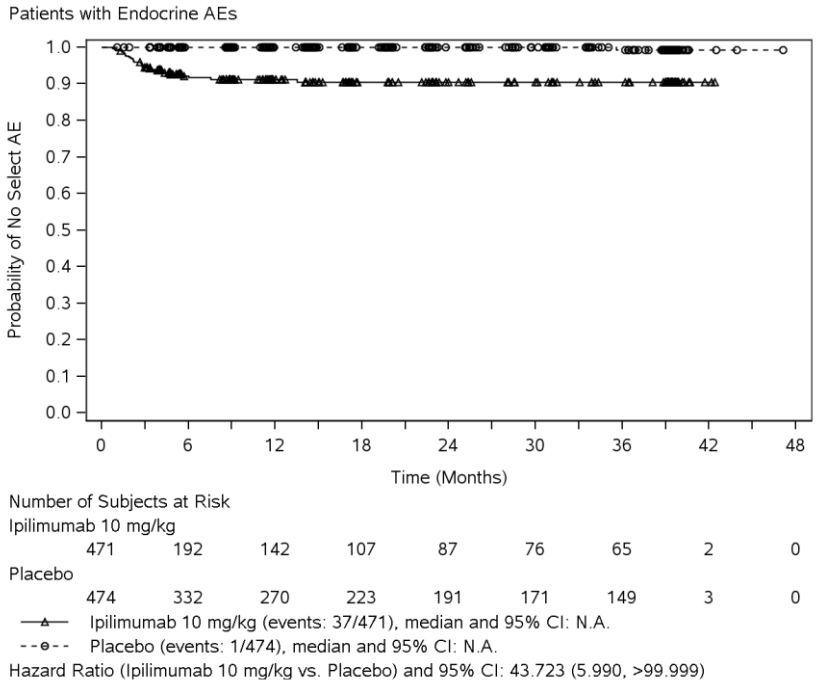


Abbildung 4-536 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Gesamtpopulation

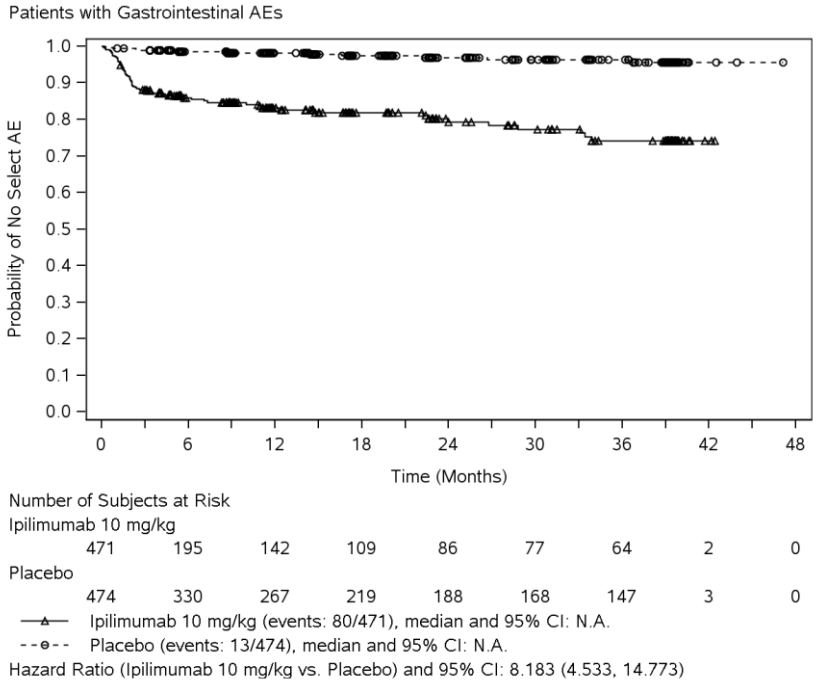


Abbildung 4-537 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Gesamtpopulation

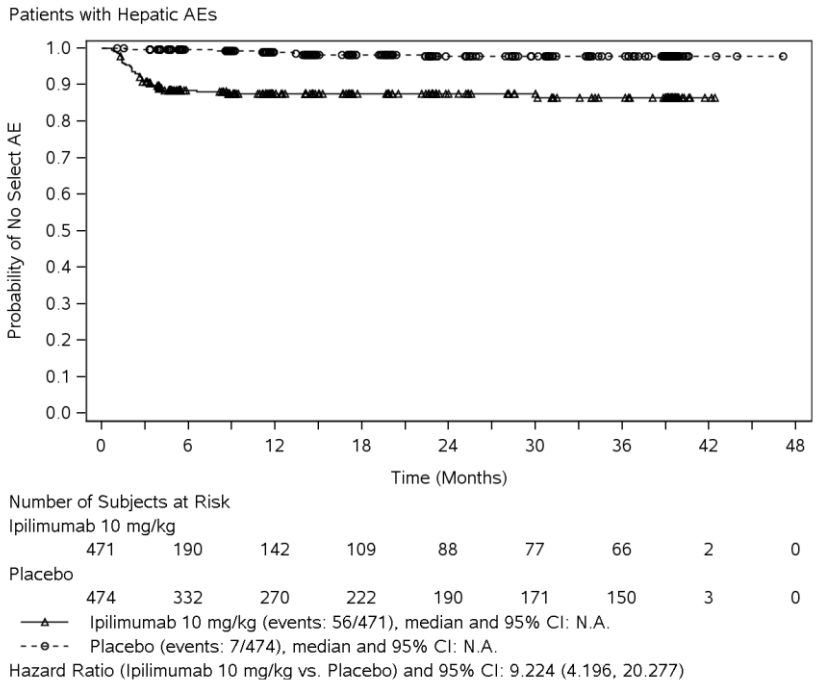


Abbildung 4-538 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Gesamtpopulation

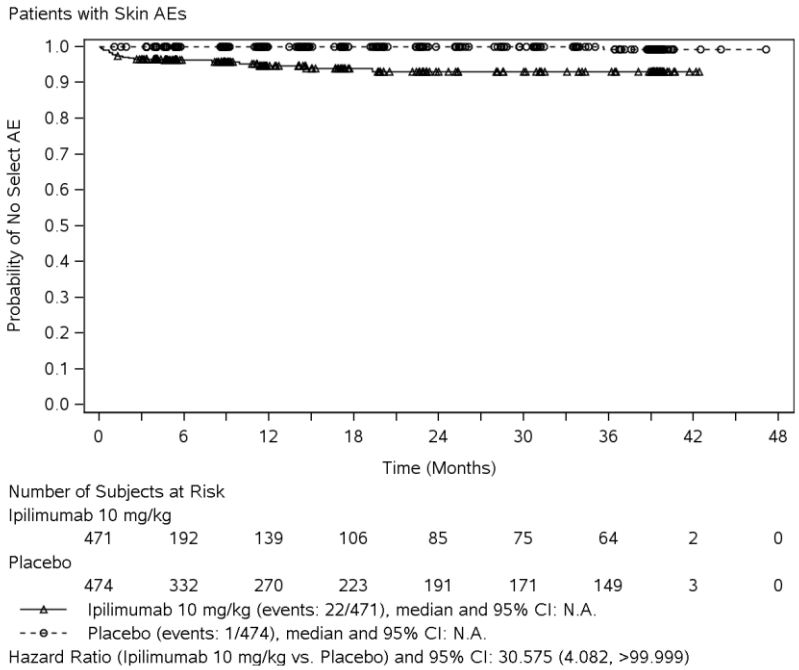


Abbildung 4-539 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren UE der Haut (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Gesamtpopulation

Selektierte UE – CA184-029 (Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC)

Jegliche UE

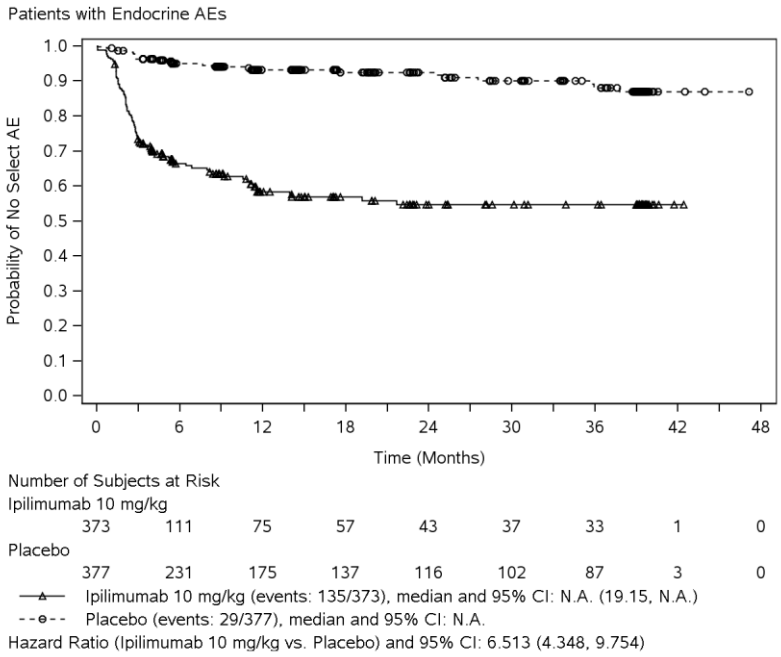


Abbildung 4-540 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten endokrinen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

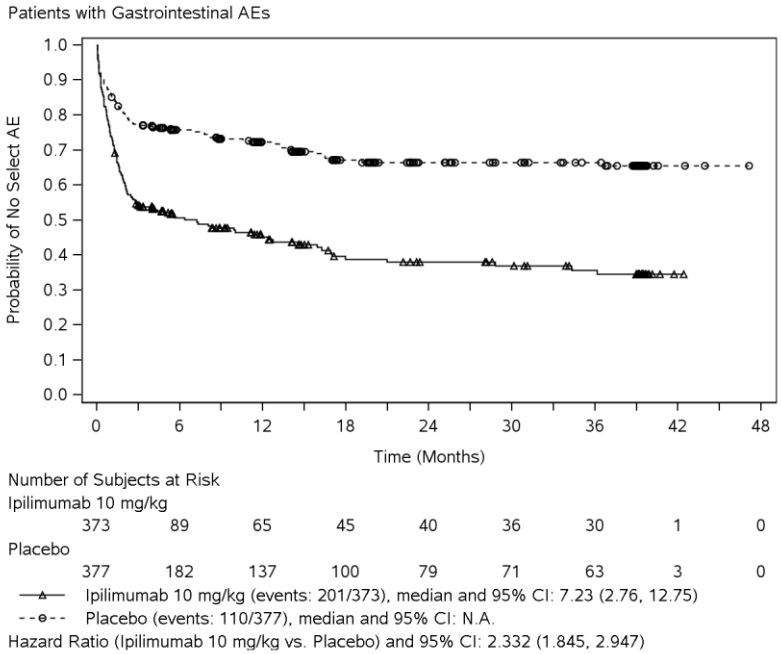


Abbildung 4-541 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten gastrointestinalen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

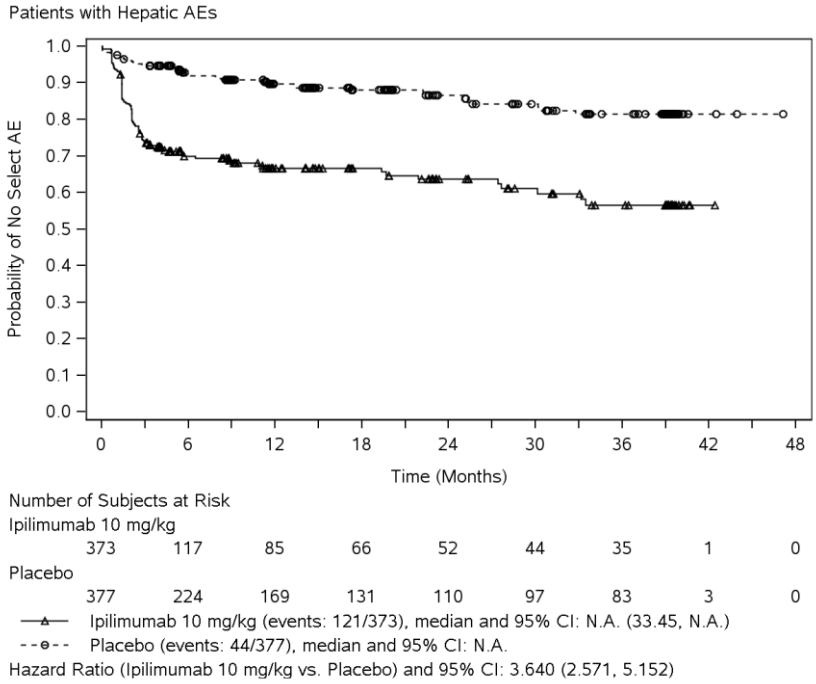


Abbildung 4-542 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten hepatischen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

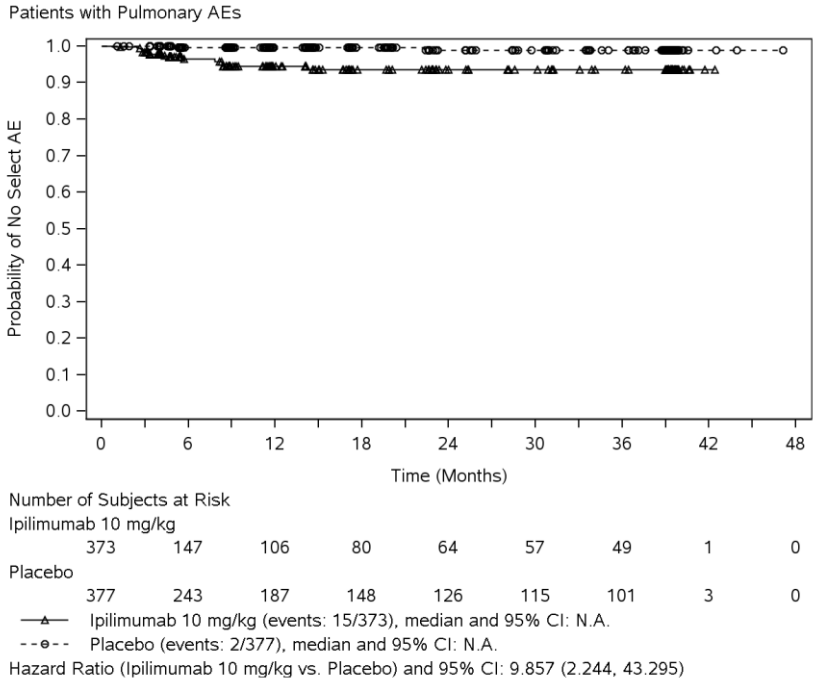


Abbildung 4-543 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten pulmonalen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

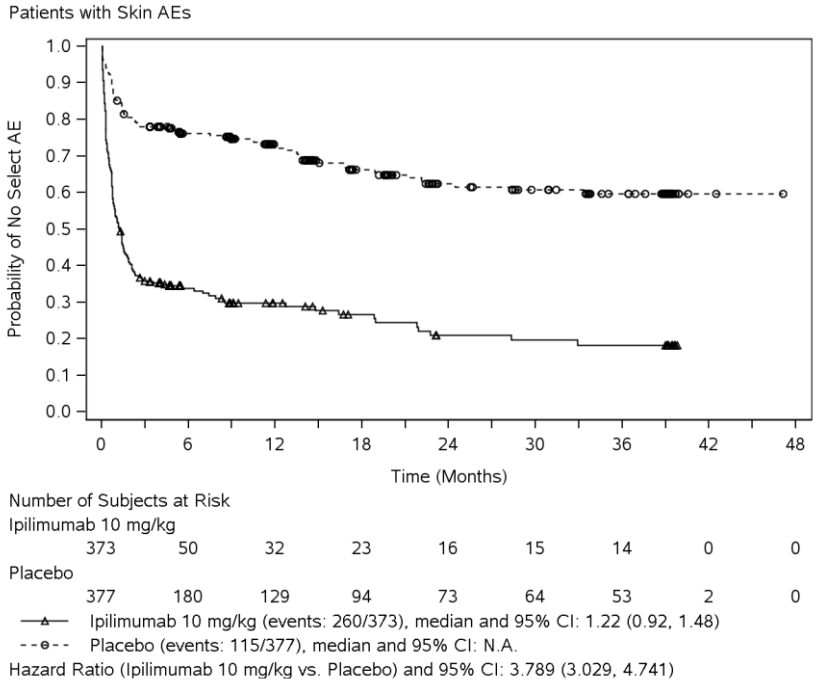


Abbildung 4-544 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten UE der Haut aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

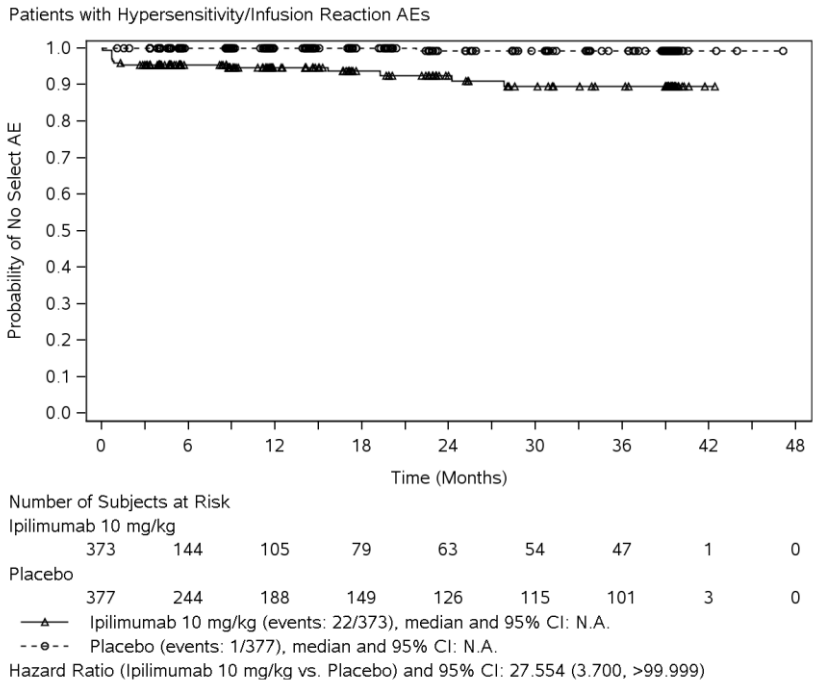


Abbildung 4-545 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zu ersten Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Schwerwiegende UE

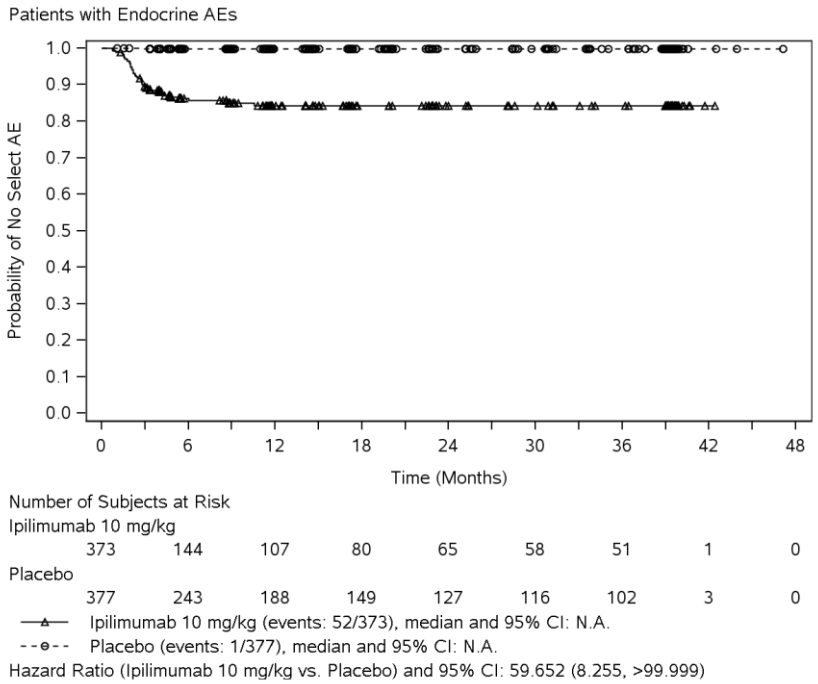


Abbildung 4-546 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden endokrinen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

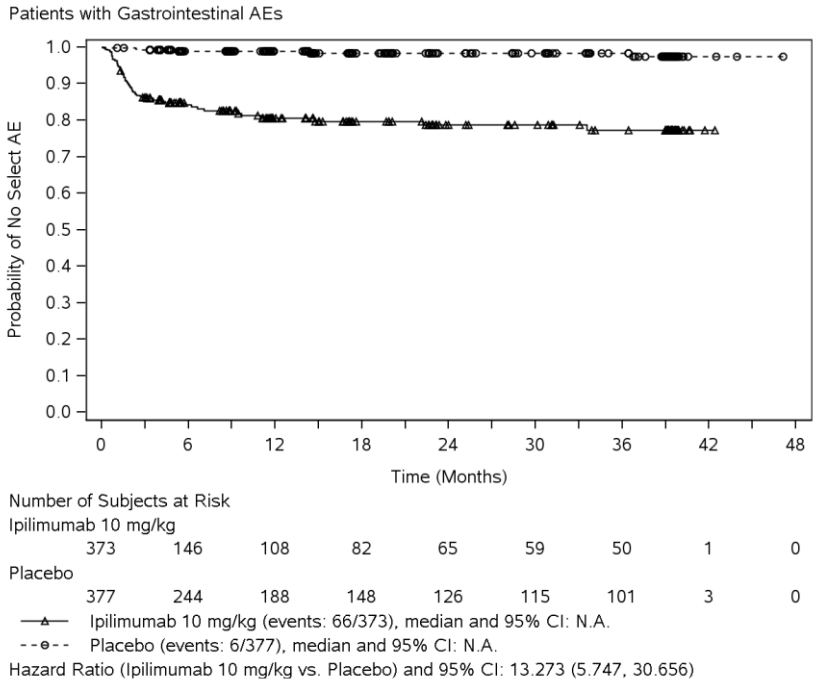


Abbildung 4-547 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden gastrointestinalen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

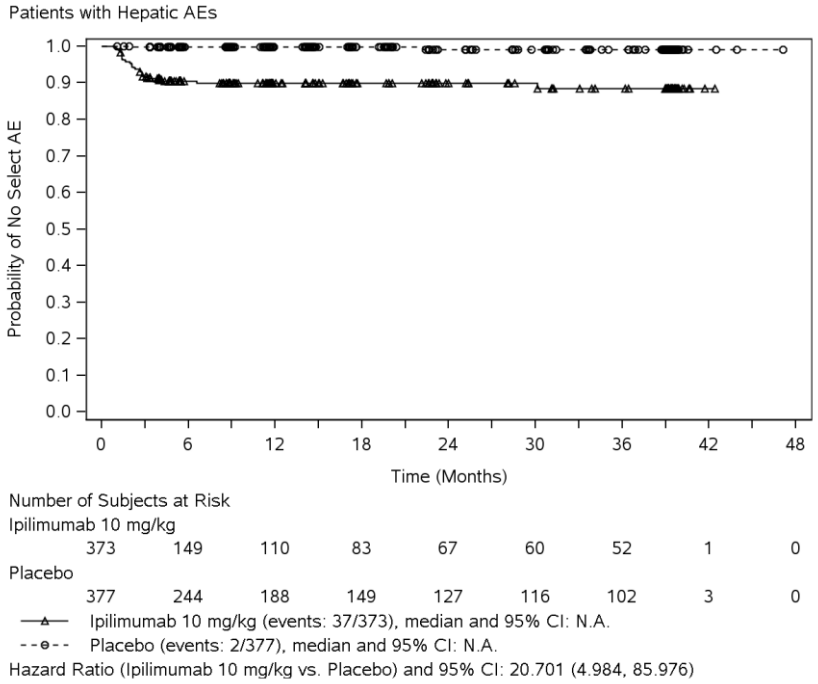


Abbildung 4-548 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schwerwiegenden hepatischen UE aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Schwere UE (CTCAE ≥ 3)

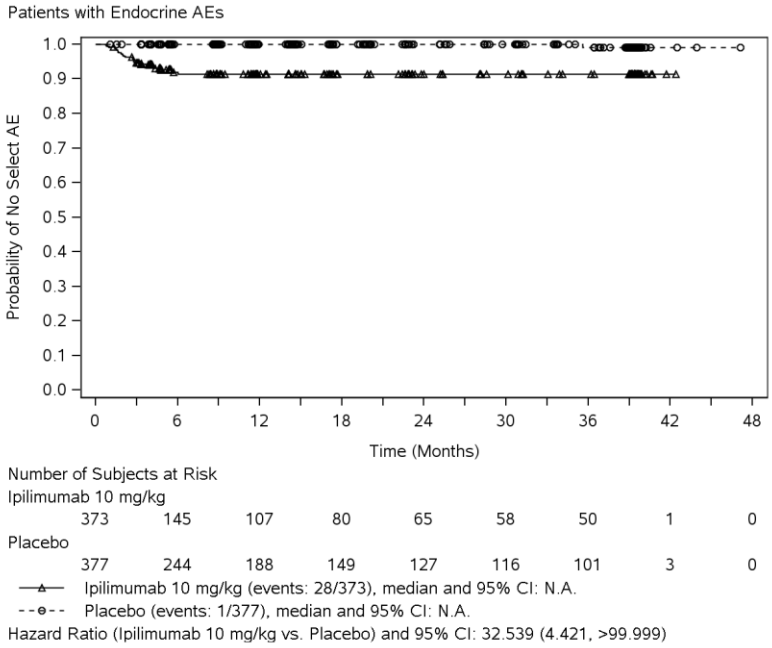


Abbildung 4-549 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren endokrinen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

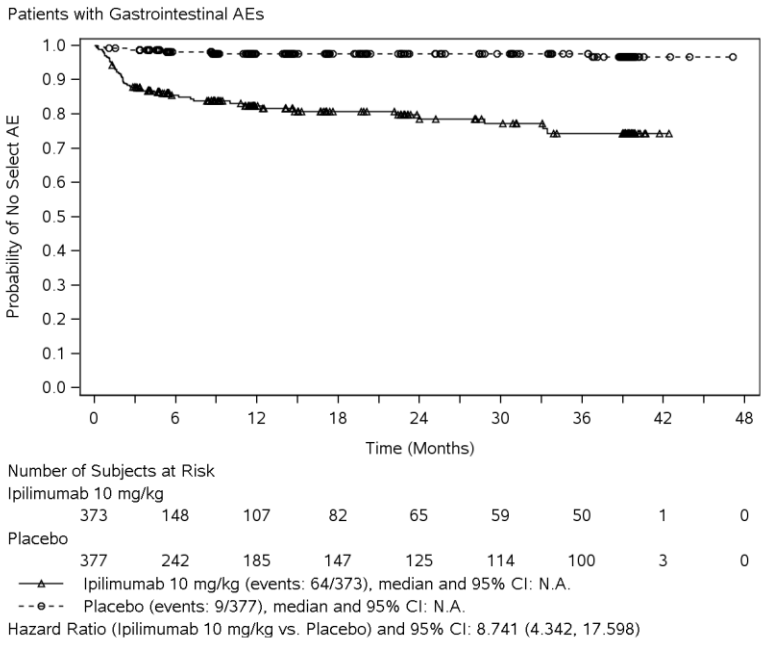


Abbildung 4-550 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren gastrointestinalen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

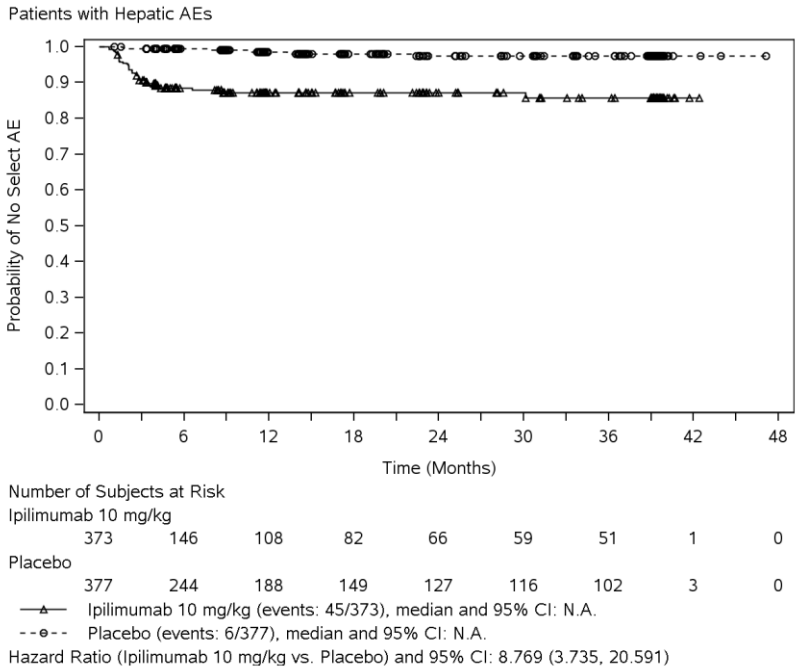


Abbildung 4-551 (Anhang): Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zum ersten schweren hepatischen UE (CTCAE ≥ 3) aus CA184-029 für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Anhang 4-N: Indirekter Vergleich - UE auf Ebene der SOC und PT und Zusatzanalyse von selektierten UE

Inzidenzen von UE auf Ebene der SOC und PT – Indirekter Vergleich

Jegliche UE

Tabelle 4-158 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Gesamtpopulation nach Bucher et al. **–** Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SOC: Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems	1,39 [0,78; 2,51]	0,2791
PT: Anämie	3,18 [0,89; 11,32]	0,0748
PT: Lymphadenopathie	1,24 [0,36; 4,25]	0,7274
SOC: Herzerkrankungen	1,64 [0,72; 3,75]	0,2394
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,79 [0,32; 1,93]	0,6047
SOC: Endokrine Erkrankungen	9,58 [5,52; 16,61]	< 0,0001
PT: Nebenniereninsuffizienz	2,44 [0,53; 11,21]	0,2519
PT: Hyperthyreose	N.M.E.	0,9896
PT: Hypophysitis	5,64 [1,15; 27,64]	0,0330
PT: Hypothyreose	13,50 [5,49; 33,19]	< 0,0001
SOC: Erkrankung der Augen	0,99 [0,63; 1,54]	0,9475
PT: trockene Augen	1,58 [0,48; 5,27]	0,4555
PT: getrübte Sicht	0,94 [0,34; 2,65]	0,9120
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	1,17 [0,92; 1,47]	0,1967
PT: Bauschmerzen	0,96 [0,58; 1,62]	0,8898
PT: Oberbauchschmerzen	1,91 [0,69; 5,33]	0,2160
PT: Kolitis	3,52 [1,28; 9,66]	0,0146
PT: Obstipation	1,09 [0,57; 2,08]	0,7947
PT: Diarrhoe	1,07 [0,81; 1,43]	0,6358
PT: Dyspepsie	1,25 [0,48; 3,25]	0,6483
PT: Flatulenzen	1,78 [0,49; 6,51]	0,3862
PT: gastrooephasogale Refluxkrankheit	1,34 [0,42; 4,33]	0,6240
PT: Hämorrhoiden	2,26 [0,51; 9,98]	0,2821

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
PT: Übelkeit	1,10 [0,76; 1,61]	0,6114
PT: Stomatitis	1,60 [0,42; 6,07]	0,4889
PT: Erbrechen	1,38 [0,76; 2,50]	0,2906
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,35 [1,07; 1,71]	0,0115
PT: Asthenie	0,86 [0,49; 1,53]	0,6160
PT: Schüttelfrost	0,52 [0,19; 1,43]	0,2048
PT: Fatigue	1,51 [1,13; 2,03]	0,0059
PT: Grippesymptome	1,03 [0,52; 2,03]	0,9306
PT: peripheres Ödem	0,71 [0,33; 1,55]	0,3906
PT: Schmerzen	1,39 [0,43; 4,51]	0,5818
PT: Fieber	1,31 [0,74; 2,32]	0,3610
SOC: Erkrankung der Leber und Gallenwege	1,32 [0,56; 3,09]	0,5269
SOC: Erkrankung des Immunsystems	11,28 [3,93; 32,38]	< 0,0001
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,61 [1,21; 2,14]	0,0011
PT: Bronchitis	1,61 [0,49; 5,36]	0,4350
PT: Cellulitis	1,851 [0,50; 6,82]	0,3549
PT: Influenza	1,08 [0,34; 3,46]	0,8922
PT: Nasopharyngitis	1,72 [0,83; 3,59]	0,1464
PT: Pneumonie	1,74 [0,38; 7,90]	0,4727
PT: Sinusitis	2,90 [1,03; 8,07]	0,0430
PT: Infektion der oberen Atemwege	1,88 [0,81; 4,36]	0,1402
PT: Harnwegsinfektionen	5,99 [1,60; 22,43]	0,0079
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,18 [0,60; 2,32]	0,6387
SOC: Untersuchungen	1,27 [0,96; 1,67]	0,1002
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	1,71 [0,97; 3,02]	0,0621
PT: Amylase erhöht	2,12 [0,90; 4,98]	0,0839
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	1,29 [0,71; 2,36]	0,4087

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,44 [0,12; 1,59]	0,2093
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt	N,.M.E.	0,9895
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erhöht	5,96 [1,39; 25,50]	0,0161
PT: Gamma-Glutamyltransferase erhöht	1,07 [0,25; 4,64]	0,9273
PT: Lipase erhöht	1,23 [0,64; 2,35]	0,5374
PT: Gewichtsabnahme	1,39 [0,65; 2,99]	0,3940
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,48 [0,99; 2,21]	0,0581
PT: Appetitminderung	2,57 [1,31; 5,02]	0,0059
PT: Dehydration	2,35 [0,40; 13,91]	0,3481
PT: Hyperglykämie	0,67 [0,24; 1,84]	0,4307
PT: Hypoalbuminämie	1,67 [0,13; 20,86]	0,6901
PT: Hypokaliämie	0,86 [0,27; 2,81]	0,8048
PT: Hyponatriämie	2,57 [0,74; 8,98]	0,1397
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,91 [0,68; 1,23]	0,5514
PT: Arthralgie	1,12 [0,65; 1,92]	0,6916
PT: Rückenschmerzen	0,80 [0,43; 1,49]	0,4820
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0,86 [0,36; 2,09]	0,7418
PT: Myalgie	1,57 [0,76; 3,23]	0,2224
PT: Nackenschmerzen	0,53 [0,19; 1,50]	0,2329
PT: Schmerzen in den Extremitäten	0,726 [0,36; 1,47]	0,3712
SOC: Erkrankung des Nervensystems	1,41 [1,05; 1,89]	0,0208
PT: Schwindel	2,08 [1,01; 4,29]	0,0472
PT: Kopfschmerzen	1,43 [0,99; 2,05]	0,0536
PT: Sensibilitätsstörungen	1,14 [0,39; 3,31]	0,8099
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	1,29 [0,82; 2,02]	0,2743
PT: Angst	1,05 [0,46; 2,38]	0,9171
PT: Depression	0,74 [0,24; 2,30]	0,6054

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
PT: Schlaflosigkeit	1,82 [0,92; 3,59]	0,0857
SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege	1,89 [0,84; 4,24]	0,1248
SOC: Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	1,07 [0,48; 2,38]	0,8622
SOC: Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1,79 [1,27; 2,51]	0,0008
PT: Husten	1,51 [0,94; 2,42]	0,0908
PT: Dyspnoe	1,66 [0,80; 3,45]	0,1728
PT: Schmerzen im Oropharynx	1,94 [0,74; 5,10]	0,1785
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	1,88 [1,47; 2,39]	< 0,0001
PT: Alopezie	1,53 [0,42; 5,51]	0,5187
PT: Dermatitis akneiform	3,22 [0,95; 10,93]	0,0612
PT: trockene Haut	1,04 [0,37; 2,92]	0,9353
PT: Ekzeme	6,40 [1,88; 21,82]	0,0030
PT: Erythem	1,52 [0,60; 3,81]	0,3771
PT: Hyperhidrosis	1,67 [0,44; 6,27]	0,4505
PT: Pruritus	2,37 [1,66; 3,37]	< 0,0001
PT: Ausschlag	1,90 [1,34; 2,71]	0,0004
PT: juckender Ausschlag	N.M.E.	0,9895
PT: Urtikaria	2,19 [0,44; 10,86]	0,3356
SOC: Gefäßerkrankungen	1,12 [0,70; 1,78]	0,6406
PT: Hypertonie	1,42 [0,63; 3,22]	0,4012
PT: Hypotonie	3,88 [0,85; 17,78]	0,0812
PT: Lymphödem	1,24 [0,43; 3,61]	0,6914
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen	0,74 [0,43;1,28]	0,2746

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall; N.M.E. = *Not meaningful estimate*, PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf SOC- und PT-Ebene für die **Gesamtpopulation** liefern folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab (s. Tabelle 4-158):

- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 9,58 (95 %-KI: [5,52; 16,61]), p < 0,0001
    - PT: Hypophysitis: HR = 5,64 (95 %-KI: [1,15; 27,64]), p = 0,0330
    - PT: Hypothyreose: HR = 13,50 (95 %-KI: [5,49; 33,190]), p < 0,0001
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: HR = 1,35 (95 %-KI: [1,07; 1,71]), p = 0,0115
    - PT: Fatigue: HR = 1,51 (95 %-KI: [1,13; 2,03]), p = 0,0059
- SOC: Erkrankung des Immunsystems: HR = 11,28 (95 %-KI: [3,93; 32,38]), p < 0,0001
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 1,61 (95 %-KI: [1,21; 2,14]), p = 0,0011
    - PT: Sinusitis: HR = 2,89 (95 %-KI: [1,03; 8,07]), p = 0,0340
    - PT: Harnwegsinfektionen: HR = 5,99 (95 %-KI: [1,60; 22,43]), p = 0,0079
- SOC: Erkrankung des Nervensystems: HR = 1,41 (95 %-KI: [1,05; 1,89]), p = 0,0208
    - PT: Schwindel: HR = 2,08 (95 %-KI: [1,01; 4,29]), p = 0,0472
- SOC: Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: HR = 1,79 (95 %-KI: [1,27; 2,51]), p = 0,008
- SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes: HR = 1,88 (95 %-KI: [1,47; 2,39]), p < 0,0001
    - PT: Ekzeme: HR = 6,40 (95 %-KI: [1,88; 21,82]), p = 0,0030
    - PT: Pruritus: HR = 2,37 (95 %-KI: [1,66; 3,37]), p < 0,0001
    - PT: Ausschlag: HR = 1,90 (95 %-KI: [1,34; 2,71]), p = 0,0004

Tabelle 4-159 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf Ebene der SOC und PT

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SOC: Erkrankung des Blut und des Lymphsystems	1,03 [0,53; 2,00]	0,9354
PT: Anämie	2,22 [0,59; 8,38]	0,2393

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SOC: Herzerkrankungen	1,59 [0,63; 3,99]	0,3251
SOC: Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	0,68 [0,25; 1,81]	0,4341
SOC: Endokrine Erkrankungen	8,51 [4,51; 16,05]	< 0,0001
PT: Nebenniereninsuffizienz	2,77 [0,44; 17,41]	0,2766
PT: Hyperthyreose	N.M.E.	0,9910
PT: Hypophysitis	4,80 [0,95; 24,37]	0,0584
PT: Hypothyreose	15,67 [5,01; 49,05]	< 0,0001
SOC: Erkrankung der Augen	0,93 [0,56; 1,57]	0,7858
PT: getrübte Sicht	1,06 [0,30; 3,66]	0,9331
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	1,22 [0,94; 1,59]	0,1299
PT: Bauschmerzen	1,09 [0,61; 1,96]	0,7617
PT: Kolitis	2,92 [0,96; 8,90]	0,0601
PT: Obstipation	0,89 [0,43; 1,85]	0,7578
PT: Diarrhoe	1,21 [0,88; 1,67]	0,2430
PT: Dyspepsie	0,89 [0,29; 2,70]	0,8335
PT: Übelkeit	1,05 [0,68; 1,60]	0,8410
PT: Erbrechen	1,46 [0,73; 2,89]	0,2840
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,31 [1,01; 1,71]	0,0451
PT: Asthenie	0,82 [0,43; 1,59]	0,5620
PT: Schüttelfrost	0,58 [0,18; 1,81]	0,3457
PT: Fatigue	1,52 [1,09; 2,12]	0,0128
PT: Grippesymptome	0,81 [0,37; 1,77]	0,5976
PT: peripheres Ödem	1,05 [0,45; 2,43]	0,9098
PT: Fieber	1,94 [0,97; 3,86]	0,0608
SOC: Erkrankung der Leber und Gallenwege	1,48 [0,55; 3,96]	0,4369
SOC: Erkrankung des Immunsystems	10,65 [3,13; 36,28]	0,0002
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,64 [1,19; 2,26]	0,0024
PT: Nasopharyngitis	1,68 [0,73; 3,85]	0,2239
PT: Pneumonie	1,19 [0,22; 6,53]	0,8438

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
PT: Sinusitis	8,16 [2,13; 31,24]	0,0022
PT: Infektion der oberen Atemwege	1,66 [0,67; 4,10]	0,2757
PT: Harnwegsinfektionen	9,35 [1,56; 56,07]	0,0145
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1,23 [0,57; 2,64]	0,5923
SOC: Untersuchungen	1,29 [0,95; 1,76]	0,1063
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	1,47 [0,81; 2,69]	0,2087
PT: Amylase erhöht	1,66 [0,64; 4,31]	0,2973
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	1,42 [0,73; 2,77]	0,3045
PT: Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0,36 [0,08; 1,59]	0,1797
PT: Thyreoidea-stimulierendes Hormon im Blut erniedrigt	N.M.E.	0,9912
PT: Lipase erhöht	1,32 [0,65; 2,70]	0,4460
PT: Gewichtsabnahme	1,55 [0,69; 3,52]	0,2920
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1,36 [0,87; 2,13]	0,1794
PT: Appetitminderung	3,04 [1,40; 6,61]	0,0049
PT: Hyperglykämie	0,45 [0,15; 1,34]	0,1511
PT: Hypoalbuminämie	1,70 [0,13; 21,91]	0,6847
PT: Hypokaliämie	0,56 [0,16; 1,93]	0,3585
PT: Hyponatriämie	1,84 [0,50; 6,72]	0,3579
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,88 [0,63; 1,24]	0,4655
PT: Arthralgie	1,06 [0,56; 2,00]	0,8689
PT: Rückenschmerzen	0,76 [0,37; 1,53]	0,4374
PT: Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	0,75 [0,29; 1,98]	0,5641
PT: Myalgie	1,88 [0,82; 4,31]	0,1376
PT: Nackenschmerzen	0,70 [0,22; 2,18]	0,5372
PT: Schmerzen in den Extremitäten	0,85 [0,38; 1,91]	0,6944

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SOC: Erkrankung des Nervensystems	1,56 [1,11; 2,18]	0,0096
PT: Schwindel	2,53 [1,12; 5,73]	0,0256
PT: Kopfschmerzen	1,48 [0,97; 2,26]	0,0670
PT: Sensibilitätsstörungen	1,08 [0,34; 3,44]	0,8974
SOC: Psychiatrische Erkrankungen	1,25 [0,74; 2,10]	0,4060
PT: Angst	1,08 [0,42; 2,77]	0,8778
PT: Schlaflosigkeit	1,66 [0,76; 3,65]	0,2066
SOC: Erkrankung der Nieren und Harnwege	2,06 [0,85; 5,01]	0,1096
SOC: Erkrankung der Geschlechtsorgane und Brustdrüsen	0,98 [0,38; 2,52]	0,9712
SOC: Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	1,81 [1,23; 2,67]	0,0026
PT: Husten	1,39 [0,81; 2,40]	0,2323
PT: Dyspnoe	1,40 [0,62; 3,14]	0,4162
PT: Schmerzen im Oropharynx	3,93 [1,00; 15,36]	0,0493
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	1,98 [1,51; 2,61]	< 0,0001
PT: Alopezie	1,42 [0,35; 5,87]	0,6256
PT: Dermatitis akneiform	3,45 [0,86; 13,81]	0,0805
PT: trockene Haut	1,01 [0,31; 3,31]	0,9828
PT: Ekzeme	4,77 [1,33; 17,07]	0,0164
PT: Erythem	1,65 [0,57; 4,77]	0,3542
PT: Hyperhidrosis	3,95 [0,83; 18,78]	0,0838
PT: Pruritus	2,16 [1,45; 3,21]	0,0002
PT: Ausschlag	2,06 [1,38; 3,08]	0,0004
PT: juckender Ausschlag	N.M.E.	0,9908
SOC: Gefäßerkrankungen	1,32 [0,78; 2,22]	0,3019
PT: Hypertonie	1,25 [0,50; 3,12]	0,6278
PT: Lymphödem	1,80 [0,54; 5,97]	0,3382
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen	0,67 [0,36; 1,23]	0,1964

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall; N.M.E. = *Not meaningful estimate;* PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse		

Die Ergebnisse des indirekten Vergleich für die Zeit bis zum ersten Auftreten von jeglichen UE auf SOC- und PT-Ebene für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** liefern folgende statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab (s. Tabelle 4-159):

- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 8,51 (95 %-KI: [4,51; 16,05]), p < 0,0001
    - PT: Hypothyreose: HR = 15,67 (95 %-KI: [5,01; 49,05]), p < 0,0001
- SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsrot: HR = 1,31 (95 %-KI: [1,01; 1,71]), p = 0,0451
    - PT: Fatigue: HR = 1,52 (95 %-KI: [1,05; 2,12]), p = 0,0128
- SOC: Erkrankung des Immunsystems: HR = 10,63 (95 %-KI: [3,13; 36,28]), p = 0,0002
- SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen: HR = 1,64 (95 %-KI: [1,19; 2,26]), p = 0,0024
    - PT: Sinusitis: HR = 8,16 (95 %-KI: [2,13; 31,24]), p = 0,0022
    - PT: Harnwegsinfektionen: HR = 9,35 (95 %-KI: [1,56; 0,014]), p = 0,0145
- SOC: Erkrankung des Nervensystems: HR = 1,56 (95 %-KI: [1,11; 2,18]), p = 0,0096
    - PT: Schwindel: HR = 2,53 (95 %-KI: [1,12; 5,73]), p = 0,0256
- SOC: Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums: HR = 1,81 (95 %-KI: [1,23; 2,67]), p = 0,0026
    - PT: Schmerzen im Oropharynx: HR = 3,93 (95 %-KI: [1,00; 15,36]), p = 0,0493
- SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes: HR = 1,98 (95 %-KI: [1,51; 2,61]), p < 0,0001
    - PT: Ekzeme: HR = 4,77 (95 %-KI: [1,33; 17,074]), p = 0,0164
    - PT: Pruritus: HR = 2,16 (95 %-KI: [1,45; 3,21]), p = 0,0002
    - PT: Ausschlag: HR = 2,06 (95 %-KI: [1,38; 3,08]), p = 0,0004

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC- und PT-Ebene für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC liefern vergleichbare Ergebnisse wie für die Gesamtpopulation (s. Tabelle 4-158).

Schwerwiegende UE

Tabelle 4-160 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Gesamtpopulation nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SOC: Endokrine Erkrankungen	7,61 [1,47; 38,90]	0,0149
PT: Hypophysitis	N.M.E.	0,9863
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	1,50 [0,70; 3,20]	0,2950
PT: Kolitis	7,07 [0,79; 63,02]	0,0797
PT: Diarrhoe	0,71 [0,21; 2,47]	0,5954
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,52 [0,54; 4,28]	0,4236
PT: Fieber	12,254 [1,334; >99,99]	0,0268
SOC: Erkrankung der Leber und Gallenwege	2,42 [0,54; 10,96]	0,2501
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,09 [0,52; 2,30]	0,8123
SOC: Untersuchungen	2,34 [0,58; 9,50]	0,2332
SOC: Erkrankung des Nervensystems	1,40 [0,40; 4,88]	0,5936
SOC: Erkrankung der Atemwege; des Brustraums und des Mediastinums	4,29 [0,95; 19,31]	0,0580
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen	0,63 [0,29; 1,37]	0,2423

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall; N.M.E. = *Not meaningful estimate;* PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC- und PT-Ebene für die **Gesamtpopulation** liefert folgenden statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Nivolumab (s. Tabelle 4-160):

- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 7,605 (95 %-KI: [1,486; 38,903]), p = 0,0149

Tabelle 4-161 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf Ebene der SOC und PT

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SOC: Endokrine Erkrankungen	6,76 [1,27; 36,023]	0,0253
PT: Hypophysitis	N.M.E.	0,9875
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	1,86 [0,80; 4,36]	0,1510
PT: Kolitis	5,84 [0,65; 52,57]	0,1157
PT: Diarrhoe	0,94 [0,24; 3,650]	0,9324
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1,45 [0,47; 4,48]	0,5160
SOC: Erkrankung der Leber und Gallenwege	2,05 [0,42; 9,90]	0,3732
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,07 [0,46; 2,48]	0,8722
SOC: Untersuchungen	1,27 [0,28; 5,86]	0,7598
SOC: Erkrankung des Nervensystems	1,30 [0,32; 5,32]	0,7183
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen	0,45 [0,19; 1,07]	0,070

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N.M.E. = *Not meaningful estimate*, PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC- und PT-Ebene für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** liefert folgenden statistisch signifikante Unterschied zuungunsten von Nivolumab (s. Tabelle 4-161):

- SOC: Endokrine Erkrankungen: HR = 6,76 (95 %-KI: [1,27; 36,03]), p = 0,0253

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schwerwiegenden UE auf SOC- und PT-Ebene für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC liefern vergleichbare Ergebnisse wie für die Gesamtpopulation (s. Tabelle 4-160).

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3))

Tabelle 4-162 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Gesamtpopulation nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SOC: Endokrine Erkrankungen	N.M.E.	0,9858
PT: Hypophysitis	N.M.E.	0,9898
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	1,27 [0,66; 2,44]	0,4694
PT: Kolitis	4,92 [0,57; 42,78]	0,1492
PT: Diarrhoe	0,89 [0,35; 2,24]	0,7979
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,38 [0,13; 1,08]	0,0702
SOC: Erkrankung der Leber und Gallenwege	2,48 [0,66; 9,33]	0,1796
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1,11 [0,51; 2,44]	0,7869
SOC: Untersuchungen	1,34 [0,77; 2,35]	0,3003
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	N.M.E.	0,9885
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	N.M.E.	0,9901
PT: Lipase erhöht	1,54 [0,69; 3,47]	0,2921
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,67 [0,25; 1,80]	0,4239
SOC: Skelettmuskulatur-; Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,35 [0,09; 1,34]	0,1237
SOC: Erkrankung des Nervensystems	1,25 [0,43; 3,59]	0,6818
SOC: Erkrankung der Atemwege; des Brustraums und des Mediastinums	1,08 [0,26; 4,48]	0,9196
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	4,85 [1,00; 23,58]	0,0507
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen	0,75 [0,27; 2,08]	0,5777

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
HR = Hazard Ratio, KI= Konfidenzintervall; N.M.E. = *Not meaningful estimate;* PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse		

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene für die **Gesamtpopulation** liefern keine statistisch signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 4-162).

Tabelle 4-163 (Anhang): Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit – Indirekter Vergleich für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) nach Bucher et al. – Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SOC: Endokrine Erkrankungen	N.M.E.	0,9875
PT: Hypophysitis	N.M.E.	0,9910
SOC: Gastrointestinale Erkrankungen	1,65 [0,77; 3,54]	0,1945
PT: Kolitis	3,43 [0,38; 31,13]	0,2738
PT: Diarrhoe	1,06 [0,38; 2,97]	0,9084
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,33 [0,10; 1,12]	0,0755
SOC: Erkrankung der Leber und Gallenwege	2,96 [0,67; 13,06]	0,1529
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0,88 [0,37; 2,10]	0,7700
SOC: Untersuchungen	1,25 [0,68; 2,31]	0,4764
PT: Alanin-Aminotransferase erhöht	N.M.E	0,9899
PT: Aspartat-Aminotransferase erhöht	N.M.E	0,9914
PT: Lipase erhöht	1,48 [0,60; 3,65]	0,3921
SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,40 [0,14; 1,16]	0,0918
SOC: Erkrankung des Nervensystems	1,12 [0,34; 3,69]	0,8565

	Nivolumab vs. Placebo (stv. beobachtendes Abwarten)	
SOC PT	**HR [95 %-KI]**	**p-Wert**
SOC: Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes	4,25 [0,49; 37,09]	0,1909
SOC: Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen	0,57 [0,19; 1,73]	0,3183

HR = Hazard Ratio, KI = Konfidenzintervall; N.M.E. = *Not meaningful estimate;* PT = bevorzugter Begriff; SOC = Systemorganklasse

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE (CTCAE Grad ≥ 3) auf SOC- und PT-Ebene für die **Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC** liefern keine statistisch signifikanten Unterschiede (s. Tabelle 4-163).

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs für die Zeit bis zum ersten Auftreten von schweren UE auf SOC- und PT-Ebene für die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC liefern vergleichbare Ergebnisse wie für die Gesamtpopulation (s. Tabelle 4-162).

Zusatzanalyse Verträglichkeit

Spezifische unterwünschte Ereignisse

Tabelle 4-164 (Anhang): Ergebnisse für die Zeit bis zum ersten Auftreten eines spezifischen UE – 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
Gesamtpopulation										
Endokrine UE										
Jegliche UE	452	110 (24,3)	453	119 (26,3)	471	180 (38,2)	474	38 (8,0)	5,81 [3,75; 9,02]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	452	8 (1,8)	453	30 (6,6)	471	64 (13,6)	474	1 (0,2)	16,75 [2,00; >99,99]	0,0094
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	8 (1,8)	453	28 (6,2)	471	37 (7,9)	474	1 (0,2)	10,44 [1,23; 88,71]	0,0316
Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktion										
Jegliche UE	452	14 (3,1)	453	10 (2,2)	471	29 (6,2)	474	1 (0,2)	49,61 [5,73; >99,99]	0,0004
Schwerwiegende UE	452	0	453	0	471	5 (1,1)	474	0	N.M.E.	N.A.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	1 (0,2)	453	0	471	2 (0,4)	474	0	N.M.E.	0,9962

	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
Gastrointestinale UE										
Jegliche UE	452	178 (39,4)	453	264 (58,3)	471	255 (54,1)	474	145 (30,6)	1,18 [0,89; 1,56]	2,2584
Schwerwiegende UE	452	10 (2,2)	453	80 (17,7)	471	89 (18,9)	474	9 (1,9)	1,30 [0,50; 3,37]	0,5920
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	17 (3,8)	453	94 (20,8)	471	80 (17,0)	474	13 (2,7)	1,13 [0,52; 2,48]	0,7569
Hepatische UE										
Jegliche UE	452	59 (13,1)	453	128 (28,3)	471	153 (32,5)	474	59 (12,4)	1,31 [0,85; 2,02]	0,2289
Schwerwiegende UE	452	4 (0,9)	453	31 (6,8)	471	44 (9,3)	474	2 (0,4)	2,76 [0,47; 16,05]	0,2590
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	13 (2,9)	453	59 (13,0)	471	56 (11,9)	474	7 (1,5)	1,70 [0,63; 4,57]	0,2976
Pulmonale UE										
Jegliche UE	452	8 (1,8)	453	15 (3,3)	471	13 (2,8)	474	11 (2,3)	3,20 [0,71; 14,49]	0,1303
Schwerwiegende UE	452	5 (1,1)	453	7 (1,5)	471	6 (1,3)	474	0	N.M.E.	0,9940
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	0	453	5 (1,1)	471	5 (1,1)	474	0	N.M.E.	0,9999
Renale UE										

	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
Jegliche UE	452	19 (4,2)	453	19 (4,2)	471	13 (2,8)	474	11 (2,3)	1,23 [0,44; 3,48]	0,6944
Schwerwiegende UE	452	4 (0,9)	453	2 (0,4)	471	2 (0,4)	474	0	N.M.E.	0,9964
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	1 (0,2)	453	2 (0,4)	471	3 (0,6)	474	1 (0,2)	1,40 [0,05; 39,89]	0,8428
UE der Haut										
Jegliche UE	452	252 (55,8)	453	308 (68,0)	471	335 (71,1)	474	157 (33,1)	2,03 [1,57; 2,62]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	452	4 (0,9)	453	8 (1,8)	471	4 (0,8)	474	2 (0,4)	0,77 [0,10; 6,17]	0,8021
Schwere UE (Grad ≥ 3)	452	9 (2,0)	453	33 (7,3)	471	22 (4,7)	474	1 (0,2)	5,96 [0,70; 50,73]	0,1023
Sensitivitätsanalyse – Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC										
Endokrine UE										
Jegliche UE	367	84 (22,9)	367	100 (27,2)	373	135 (36,2)	377	29 (7,7)	4,87 [2,96; 8,02]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	367	6 (1,6)	367	24 (6,5)	373	52 (13,9)	377	1 (0,3)	13,10 [1,49; >99,99]	0,0203
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	7 (1,9)	367	24 (6,5)	373	28 (7,5)	377	1 (0,3)	7,92 [0,91; 69,23]	0,0615
Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen										

	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
Jegliche UE	367	9 (2,5)	367	8 (2,2)	373	22 (5,9)	377	1 (0,3)	27,67 [2,99; >99,99]	0,0035
Schwerwiegende UE	367	0	367	0	373	4 (1,1)	377	0	N.M.E.	N.A.
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	1 (0,3)	367	0	373	1 (0,3)	377	0	N.M.E.	0,9966
Gastrointestinale UE										
Jegliche UE	367	152 (41,4,)	367	210 (57,2)	373	201 (53,9)	377	110 (29,2)	1,29 [0,94; 1,77]	0,1116
Schwerwiegende UE	367	10 (2,7)	367	62 (16,9)	373	66 (17,7)	377	6 (1,6)	1,76 [0,60; 5,13]	0,3035
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	15 (4,1)	367	77 (21,0)	373	64 (17,2)	377	9 (2,4)	1,31 [0,54; 3,21]	0,5511
Hepatische UE										
Jegliche UE	367	52 (14,2)	367	109 (29,7)	373	121 (32,4)	377	44 (11,7)	1,39 [0,86; 2,24]	0,1822
Schwerwiegende UE	367	3 (0,8)	367	28 (7,6)	373	37 (9,9)	377	2 (0,5)	1,94 [0,30; 12,45]	0,4836
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	12 (3,3)	367	53 (14,4)	373	45 (12,1)	377	6 (1,6)	1,61 [0,56; 4,65]	0,3803
Pulmonale UE										
Jegliche UE	367	6 (1,6)	367	11 (3,0)	373	15 (4,0)	377	2 (0,5)	4,16 [0,69; 24,95]	0,1186

	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
Schwerwiegende UE	367	5 (1,4)	367	4 (1,1)	373	6 (1,6)	377	0	N.M.E.	0,9938
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	0	367	3 (0,8)	373	5 (1,3)	377	0	N.M.E.	1,000
Renale UE										
Jegliche UE	367	15 (4,1)	367	14 (3,8)	373	12 (3,2)	377	7 (1,9)	1,77 [0,54; 5,83]	0,3510
Schwerwiegende UE	367	3 (0,8)	367	1 (0,3)	373	2 (0,5)	377	0	N.M.E.	0,9963
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	0	367	2 (0,5)	373	3 (0,8)	377	1 (0,3)	N.M.E.	0,9967
UE der Haut										
Jegliche UE	367	208 (56,7)	367	251 (68,4)	373	260 (69,7)	377	115 (30,5)	2,03 [1,52; 2,72]	< 0,0001
Schwerwiegende UE	367	3 (0,8)	367	7 (1,9)	373	3 (0,8)	377	2 (0,5)	0,48 [0,05; 4,60]	0,5276
Schwere UE (Grad ≥ 3)	367	6 (1,6)	367	26 (7,1)	373	13 (3,5)	377	0	N.M.E.	0,9918

HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Anteil Patienten in der Analyse / randomisierte Patienten; N.A. = nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; N.M.E. = *Not meaningful estimate*

Für die Zeit bis zum ersten Auftreten von spezifischen UE zeigten sich für den indirekte Vergleich gegenüber Placebo für die Gesamtpopulation und die Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC (Sensitivitätsanalyse) statisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Nivolumab (s. Tabelle 4-164):

Gesamtpopulation:

Jegliche UE:

- Endokrine UE: HR = 5,81 (95 %-KI: [3,75; 9,02]), p < 0,0001
- Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen: HR = 49,61 (95 %-KI: [5,73; >99,99]), p = 0,0004
- UE der Haut: HR = 2,03 (95 %-KI: [1,57; 2,62]), p < 0,0001

Schwerwiegende UE:

- Endokrine UE: HR = 16,75 (95 %-KI: [2,00; > 99,99]), p = 0,0094

Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)

- Endokrine UE: HR = 10,44 (95 %-KI: [1,23; 88,71]), p = 0,0316

Population im Krankheitsstadium IIIB/IIIC

Jegliche UE:

- Endokrine UE: HR = 4,87 (95 %-KI: [2,96; 8,02]), p < 0,0001
- Überempfindlichkeits-/Infusionsreaktionen: HR = 27,67 (95 %-KI: [2,99; >99,99]), p = 0,035
- UE der Haut: HR = 2,03 (95 %-KI: [1,52; 2,72]), p < 0,0001

Schwerwiegende UE:

- Endokrine UE: HR = 13,10 (95 %-KI: [1,49; > 99,99]), p = 0,0203

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (nach Bucher et al.) für spezifische UE zeigen z.T. sehr breite Konfidenzintervalle auf, weshalb Aussagen zu den Ergebnissen mit starker Unsicherheit behaftet sind.

Die Ergebnisse des indirekten Vergleichs (nach Bucher et al.) für das Auftreten von spezifischen UE liefern für die Teilpopulation im Krankheitsstadium IIIB/IIIC vergleichbare Ergebnisse wie für die Gesamtpopulation.