

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tebentafusp (Kimmtrak[®])

Immunocore Ireland Ltd.

Modul 4 A

*Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen) -A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom*

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	12
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	25
4.2.1 Fragestellung	25
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	31
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	31
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	31
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	32
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	34
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	35
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	35
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	38
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	41
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	42
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	43
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	47
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	47
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	48
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	51
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	52
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	54
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	72
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	73
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	74
4.3.1.3.2 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – RCT	83
4.3.1.3.3 Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – RCT	105

4.3.1.3.4	Subgruppenanalysen – RCT.....	153
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	162
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	162
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	162
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	162
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	163
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	163
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	163
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	166
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	166
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	166
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	166
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	167
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	168
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	168
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	170
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	170
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	170
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	170
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	171
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	174
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	175
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	176
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	177
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	178
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	203
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	204
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen	204
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – weitere Untersuchungen	209
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	226
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	327
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	332
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	332
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	332
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	333
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	338

4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	339
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	339
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	339
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	339
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	339
4.6	Referenzliste.....	341
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		345
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		353
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		356
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		365
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		496
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		560

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202	20
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	28
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	55
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-10: Demografische Daten und Basismerkmale der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set).....	58
Tabelle 4-11: Grundlegende Merkmale der Erkrankung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set).....	60
Tabelle 4-12: Vorherige systemische Krebsmedikation der Studienpopulationen nach Medikamentenklasse und Basissubstanz– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)	62
Tabelle 4-13: Begleitmedikation, die von > 30 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen eingenommen wurde – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)	63
Tabelle 4-14: Disposition nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)	65
Tabelle 4-15: Zusammenfassung des Ausmaßes der Exposition gegenüber der Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	68
Tabelle 4-16: Behandlung über Progression hinaus (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	69
Tabelle 4-17: Zusammenfassung der Dosisunterbrechungen und -reduktionen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	69
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)	77
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	77
Tabelle 4-22: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	78
Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse [1] des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	81
Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)	83
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-26: EORTC-QLQ-C30-Compliance in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	87
Tabelle 4-27: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Scores in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	88
Tabelle 4-28: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Scores in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (imputierter Datensatz) – Studie IMCgp100-202	94
Tabelle 4-29: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Scores in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (vollständiger Datensatz) – Studie IMCgp100-202	97
Tabelle 4-30: EQ-5D-5L-Compliance in der Dimension „VAS“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	100
Tabelle 4-31: Veränderung des EQ-5D-5L-Scores in der Dimension „VAS“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	101
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit.....	105
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-34: Gesamtübersicht der TEAEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	109
Tabelle 4-35: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 10 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202....	112
Tabelle 4-36: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 , aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 1 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	115
Tabelle 4-37: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei \geq	

10 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	119
Tabelle 4-38: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gesamtzusammenfassung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	123
Tabelle 4-39: Jedes AESI der Kategorie „LFT-Erhöhung“ beliebigen Grades und mit Grad ≥ 3 nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	128
Tabelle 4-40: Jedes AESI der Kategorie „Hautausschlag“ beliebigen Grades und mit Grad ≥ 3 nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	130
Tabelle 4-41: Unerwünschte Ereignisse in der SOC „Augenerkrankungen“ nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	133
Tabelle 4-42: Unerwünschte Ereignisse in der SOC „Herzkrankungen“ nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	136
Tabelle 4-43: Zusammenfassung der Todesfälle (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	137
Tabelle 4-44: Auflistung der unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	138
Tabelle 4-45: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 2 Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	140
Tabelle 4-46: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	142
Tabelle 4-47: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	147
Tabelle 4-48: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	149
Tabelle 4-49: Auflistung der unerwünschten Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	151
Tabelle 4-50 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie IMCgp100-202.....	155
Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt nach Studie und Effektmodifikator.....	156
Tabelle 4-52: Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	158
Tabelle 4-53: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	162
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	163
Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	164

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	164
Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	165
Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	165
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	167
Tabelle 4-60: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	168
Tabelle 4-61: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	168
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	169
Tabelle 4-63: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-64: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	171
Tabelle 4-65: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	175
Tabelle 4-66: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	176
Tabelle 4-67: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	177
Tabelle 4-68: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	182
Tabelle 4-70: Demographie der Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)	182
Tabelle 4-71: Demographie der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set).....	184
Tabelle 4-72: Krankheit zu Studienbeginn für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)	186
Tabelle 4-73: Krankheit zu Studienbeginn für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set).....	188
Tabelle 4-74: Analyse-Sets (Set aller eingeschlossenen Patienten) – IMCgp100-102.....	192
Tabelle 4-75: Exposition gegenüber dem Studienmedikament für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	195
Tabelle 4-76: Dosisunterbrechungen und -reduktionen für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	196

Tabelle 4-77: Exposition gegenüber dem Studienmedikament für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	199
Tabelle 4-78: Dosisunterbrechungen und -reduktionen für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set) ..	200
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Weitere Untersuchungen	203
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	204
Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen.....	204
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-83: Gesamtüberleben (in Monaten) - Kaplan-Meier-Schätzungen – IMCgp100-102 (Gesamtanalyse-Set).....	206
Tabelle 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – weitere Untersuchungen	209
Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – weitere Untersuchungen.....	211
Tabelle 4-86: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Scores in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102	213
Tabelle 4-87: EQ-5D-5L-Compliance für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102	216
Tabelle 4-88: EQ-5D-5L-Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102	217
Tabelle 4-89: EQ-5D-5L-Fragebogen-Dimension „Gesundheitszustandsindex“, Veränderung gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102	218
Tabelle 4-90: EQ-5D-5L-Fragebogen-Dimension „VAS“, Veränderung gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102.....	222
Tabelle 4-91: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	226
Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	228
Tabelle 4-93: TEAEs – Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	230
Tabelle 4-94: TEAEs – Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	233
Tabelle 4-95: TEAEs bei ≥ 20 % der Gesamtpatienten in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	235

Tabelle 4-96: TEAEs bei ≥ 20 % der Gesamtpatienten in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	237
Tabelle 4-97: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	240
Tabelle 4-98: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	246
Tabelle 4-99: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	249
Tabelle 4-100: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	261
Tabelle 4-101: TEAEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	265
Tabelle 4-102: TEAEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	267
Tabelle 4-103: TEAEs nach RECIST-PD für Patienten, die die Behandlung nach RECIST-PD gemäß RECIST v1.1 fortsetzen, nach Meinung des Prüfers, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC), bevorzugtem Begriff (PT) und CTCAE-Grad ≥ 3 – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	274
Tabelle 4-104: Zusammenfassung der Todesfälle nach Ursache für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und die Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte sowie die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	277
Tabelle 4-105: Schwerwiegende TEAEs unabhängig von der Kausalität in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	278
Tabelle 4-106: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende TEAEs in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	280
Tabelle 4-107: Schwerwiegende TEAEs unabhängig von der Kausalität in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	282
Tabelle 4-108: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende TEAEs in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation,	

aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	286
Tabelle 4-109: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	289
Tabelle 4-110: TEAEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations- Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	298
Tabelle 4-111: TEAEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations- Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	303
Tabelle 4-112: TEAEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions- Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	305
Tabelle 4-113: TEAEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions- Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	308
Tabelle 4-114: TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I- Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	310
Tabelle 4-115: TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II- Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits- Analyse-Set).....	311
Tabelle 4-116: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits- Analyse-Set).....	313
Tabelle 4-117: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	315
Tabelle 4-118: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	317
Tabelle 4-119: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	318
Tabelle 4-120: TEAEs von besonderem Interesse nach Kategorie und höchstem berichteten Grad in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	319
Tabelle 4-121: TEAEs von besonderem Interesse nach Kategorie und höchstem berichteten Grad in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	321

Tabelle 4-122: Schwerwiegende TEAEs von besonderem Interesse unabhängig von der Kausalität in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	323
Tabelle 4-123: Schwerwiegende TEAEs von besonderem Interesse unabhängig von der Kausalität in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	324
Tabelle 4-124: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende TEAEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	325
Tabelle 4-125: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende TEAEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	326
Tabelle 4-126 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte – Studie IMCgp100-102.....	327
Tabelle 4-127: Gesamtüberleben nach Subgruppe für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102.....	328
Tabelle 4-128: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	332
Tabelle 4-129: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202.....	334
Tabelle 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	339
Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMCgp100-202.....	496
Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMCgp100-102.....	540
Tabelle 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMCgp100-202.....	561
Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMCgp100-102.....	567

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	80
Abbildung 3: LS-Mittelwerte über die Zeit für ausgewählte PRO-Symptome - EORTC-QLQ-C30 (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	93
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (Imputiertes ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202	96
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	99
Abbildung 6: Inzidenz von mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden AESIs nach Woche während der Behandlung mit Tebentafusp (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	122
Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	161
Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	173
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens – Phase-I-Dosis-Eskalation und Phase-II-Dosis-Expansion – Studie IMCgp100-102.....	208
Abbildung 10: Wirksamkeits-Subgruppenanalyse – Forest Plot für Gesamtüberleben unter Verwendung unabhängiger zentraler Überprüfungsdaten – Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte – Studie IMCgp100-102.....	331
Abbildung 11: Flow-Chart Studie IMCgp100-202	539
Abbildung 12: Flow-Chart Studie IMCgp100-102	559

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	<i>Adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BiTEs	<i>Bispecific T-cell engagers</i> (Bispezifische Antikörper)
BMJ	Bundesministerium der Justiz
BOR	<i>Best overall response</i> (Bestes Gesamtansprechen)
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i> (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CTLA-4	<i>Cytotoxic T lymphocyte associated protein-4</i>
CXDX	<i>Cycle X day X</i> (Zyklus X Tag X)
DCR	<i>Disease control rate</i> (Tumorkontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
(ct)DNA	<i>(Circulating tumor) deoxyribonucleic acid</i>
DOR	<i>Duration of response</i> (Dauer des Ansprechens)
EAIR	<i>Exposure-adjusted incidence rate</i> (Expositions-bereinigte Inzidenzrate)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft

EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GNA11	<i>G-protein alpha subunit 11</i>
GNAQ	<i>G-protein Q polypeptide 1</i>
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	<i>Hazard Ratio</i>
(HR)QoL	<i>(Health-related) quality of life</i> (Gesundheitsbezogene) Lebensqualität
ICR	<i>Independent central review</i>
ID	Identifikation
ImmTACs	<i>Immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer</i> (Immunmobilisierende monoklonale T-Zell-Rezeptoren gegen Krebs)
IRT	<i>Interactive response technology</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
LDH	Laktatdehydrogenase
LDT	<i>Liver-directed therapy</i> (Lebergerichtete Therapie)
LFT	<i>Liver function test</i> (Leberfunktionstest)
LS	<i>Least squares</i> (Kleinste Quadrate)
Max	Maximum
mcg	Mikrogramm
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Min	Minimum
MMRM	<i>Mixed effect model repeat measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomographie

MTC	<i>Mixed treatment comparison</i>
OR	Odds Ratio
ORR	<i>Objective response rate</i> (Gesamtansprechrage)
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PD	<i>Progressive disease</i> (Progressive Erkrankung)
PD-1	<i>Programmed death-1</i>
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS	<i>Progression-free survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PRO	<i>Patient reported outcome</i>
PT	<i>Preferred terms</i> nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RD	Risiko-Differenz
(ir)RECIST	<i>(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RECIST-PD	<i>Progressive disease according to RECIST v1.1</i> (Progressive Erkrankung gemäß RECIST v1.1)
RR	Relatives Risiko
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SMQ	<i>Standardized MedDRA Query</i>
SOC	<i>System organ class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate threshold effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TEAE	<i>Treatment-emergent adverse event</i>

	(Unter Behandlung auftretendes UE)
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper limit of normal</i> (Obere Normgrenze)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
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

Ist für Tebentafusp zur Behandlung erwachsener HLA-A*02:01-positiver Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom, insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Sicherheit sowie Verträglichkeit bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022b) quantifizieren?

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage der bestverfügbaren klinischen Evidenz vorgenommen. Hierzu wurden alle randomisierten kontrollierten klinischen Studien (engl. *randomized controlled trial*, RCT), in welchen Tebentafusp Anwendung fand, herangezogen. Zur Identifizierung der RCTs wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien, entsprechend den angewandten Ein- und Ausschlusskriterien, wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Es wurde die verfügbare RCT IMCgp100-202 für das Orphan Drug Tebentafusp herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Beim Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung von Tebentafusp wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Studienpopulation: Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom
- Intervention: Tebentafusp
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Encorafenib, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019)
- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Bestverfügbare Evidenz
- Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung

ausgeschlossen. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Des Weiteren mussten die Studien einer Reihe von Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Einstufung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers. Es wurde die RCT IMCgp100-202 (im Folgenden Studie 202 genannt) für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse der Einarmstudie IMCgp100-102 (im Folgenden Studie 102 genannt) werden ergänzend in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt.

Bei der Studie 202 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. Diese ist der höchsten Evidenzstufe I b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022). Details zum Studiendesign der RCT sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Nach der ersten Zwischenanalyse (Oktober 2020) durften die Patienten im Kontrollarm zur Behandlung mit Tebentafusp wechseln. Mögliche Verzerrungsaspekte werden in Abschnitt 4.3.1.2.2 besprochen. Studie 102 ist eine offene, multizentrische Phase-I/II-Studie. Diese lässt sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022) und unterliegt damit per se einem hohen Verzerrungspotenzial.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse aus der RCT IMCgp100-202.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach Wahl des Arztes)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
Mortalität				Erheblich
Todesfälle, n/N (%)	87/252 (34,5)	63/126 (50,0)	HR 0,51 (0,37; 0,71) < 0,0001	
Medianes Gesamtüberleben, Monate (95 %-KI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)				Gering
EORTC-QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand, MW (SD)				
Baseline	76,108 (20,233)	74,872 (20,439)	Hedges' g: 0,051 (-0,096; 0,197) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	76,496 (16,814)	76,923 (18,369)		
Zyklus 21 Tag 1	73,529 (15,091)	95,833 (5,893)		
Ende der Behandlung	68,219 (21,197)	67,576 (24,568)		
EQ-5D-5L – VAS, MW (SD)				
Baseline	81,0 (16,36)	80,4 (18,31)	Hedges' g: 0,153 (0,024; 0,282) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	80,6 (18,43)	82,9 (14,08)		
Zyklus 21 Tag 1	80,6 (17,67)	94,5 (0,71)		
Ende der Behandlung	73,3 (19,75)	71,3 (20,28)		

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach Wahl des Arztes)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)				Gering
Jegliches UE	245 (100,0)	105 (94,6)	OR: 1,057 (1,011; 1,105) 0,0143 RR: 28,057 (1,566; 502,589) 0,024	
Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	OR: 1,506 (1,146; 1,980) 0,0033 RR: 2,108 (1,328; 3,345) 0,0016	
Jegliches SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	OR: 1,202 (0,813; 1,778) 0,3560 RR: 1,282 (0,762; 2,156) 0,3496	
Jeglicher Abbruch durch UE	8 (3,3)	7 (6,3)	OR: 0,518 (0,193; 1,393) 0,1922 RR: 0,502 (0,177; 1,419) 0,1935	
Jegliches UE, das zum Tod führte	1 (0,4)	2 (1,8)	OR: 0,227 (0,021; 2,472) 0,2233 RR: 0,223 (0,020; 2,490) 0,2230	
Gesamt				Beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale; HR: Hazard Ratio; HRQoL: health-related quality of life; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala				

Mortalität (Gesamtüberleben) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1)

In Studie 202, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 14,1 Monaten und 150 Todesfällen (87 [34,5 %] im Tebentafusp-Arm und 63 [50,0 %] im Vergleichstherapie-Arm), favorisierte der primäre Endpunkt Gesamtüberleben (engl. *overall survival*, OS) Tebentafusp mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,51 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,37; 0,71; $p < 0,0001$). Die Kaplan-Meier-Schätzungen des medianen Gesamtüberlebens waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Tebentafusp-Arm länger (21,7 Monate; 95 %-KI: 18,6; 28,6) im Vergleich zum Arm der Therapie nach Wahl des Arztes (16,0 Monate; 95 %-KI: 9,7; 18,4) ($p < 0,001$). Die Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens nach 12 und 24 Monaten betragen 73,2 % bzw. 44,8 % für Tebentafusp und 58,5 % bzw. 20,3 % für die Vergleichstherapie ($p < 0,05$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2)

Für Studie 202 wurden zu Studienbeginn für keine der Dimensionen des Fragebogens Unterschiede in den EORTC-QLQ-C30-Scores zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Im Allgemeinen waren die EORTC-QLQ-C30-Scores während der gesamten Studie zwischen den Behandlungsarmen ähnlich und blieben für die meisten Dimensionen stabil. Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der Mittelwerte der kleinsten Quadrate (engl. *least squares*, LS) gegenüber dem Ausgangswert wurden jedoch für Müdigkeit am Ende der Behandlung (10,9 vs. 20,1; $p = 0,0445$) und Schlaflosigkeit am ersten Tag des fünften Behandlungszyklus (-9,3 vs. 2,8; $p = 0,0176$), beide zugunsten von Tebentafusp, und für Verstopfung am Ende der Behandlung (3,2 vs. -3,5; $p = 0,0296$), zugunsten der Vergleichstherapie, beobachtet.

Ebenfalls wurden für Studie 202 zu Studienbeginn keine Unterschiede in den EQ-5D-5L-Werten zwischen den Behandlungsarmen für irgendeine der Dimensionen beobachtet. Im Allgemeinen war während der gesamten Studie die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

In Studie 202 wurde für Tebentafusp in der QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Reduzierung des Scores von 15 Punkten (was einer Reduzierung von 15 % entspricht) durchgeführt, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Hierbei wurde für Tebentafusp ($n = 221$) eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 7,13 Monaten (95 %-KI: 5,55-8,31 Monate) berechnet, für die Kontrollgruppe ($n = 91$) betrug diese 3,68 Monate (95 %-KI: 2,79-8,31 Monate) (HR 0,667; $p = 0,025$).

Sicherheit und Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3)

In Studie 202 wurden behandlungsbedingte UEs bei 245 Patienten (100 %) im Tebentafusp-Arm und 105 Patienten (94,6 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei 54,3 % bzw. 36,0 % der Patienten auf; 44,5 % bzw. 17,1 % der Patienten im

Tebentafusp-Arm bzw. im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3 , die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden.

Die Inzidenz von SUEs betrug 28,2 % im Tebentafusp-Arm und 23,4 % im Vergleichstherapie-Arm. UEs, die zum Tod führten, wurden bei einem Patienten (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Keine der unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (engl. *treatment-emergent adverse events*, TEAEs), die im Tebentafusp-Arm (Lungenembolie) oder im Vergleichstherapie-Arm (linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenembolie) zum Tod führten, wurden als behandlungsbedingt angesehen.

Ein Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von behandlungsbedingten UEs trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm auf; 5 von 8 Patienten im Tebentafusp-Arm und 5 von 7 Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zeigte Tebentafusp (Kimmtrak®) eine bisher unerreichte Erhöhung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Hierbei konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten das relative Sterberisiko um 49 % reduziert werden (HR 0,51; 95 %-KI: 0,37; 0,71). Nach 12 Monaten betrug die Überlebensrate für Tebentafusp 73,2 % (95 %-KI: 66,4; 78,8) gegenüber 58,5 % im Vergleichsarm (95 %-KI: 48,3; 67,3) ($p = 0,041$) (siehe auch (Nathan et al., 2021)). Nach 30 Monaten waren noch 33,6 % der Patienten unter einer Tebentafusp-Behandlung am Leben (95 %-KI: 20,2; 47,6) und damit 3-mal so viele wie im Vergleichsarm (10,2 %; 95 %-KI: 1,1; 31,1) ($p < 0,001$). Der Überlebensvorteil war ebenfalls bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren in allen vordefinierten Subgruppen konsistent.

Die in der RCT bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem Aderhautmelanom beobachteten Ergebnisse liefern einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp auf Ebene des Endpunkts „Mortalität“.

Auf Ebene des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte sich für die Items „Müdigkeit am Ende der Behandlung“ (10,9 vs. 20,1; $p = 0,0445$) und „Schlaflosigkeit“ an Tag 1 des Behandlungszyklus 5 (-9,3 vs. 2,8; $p = 0,0176$) ein Vorteil zu Gunsten von Tebentafusp und somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Das Sicherheitsprofil von Tebentafusp steht im Einklang mit seinem Wirkmechanismus. Die meisten in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen beziehen sich entweder auf 1) die Reaktion von T-Zellen durch den T-Zell-Rezeptor auf gp100-positive Zellen (Melanozyten) in der Haut oder 2) die Aktivierung von T-Zellen, die zur Produktion von Zytokinen führt und sind im Allgemeinen auf die ersten Dosen des Medikaments beschränkt. Die häufigsten während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (TEAEs) waren Fieber,

Pruritus, Hautausschlag, Schüttelfrost, Übelkeit, Müdigkeit, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag, wobei die häufigsten Ereignisse mit Grad ≥ 3 Hautausschlag und makulo-papulöser Hautausschlag (mit systemischer Intervention - Steroide und Tocilizumab) sowie erhöhte Lipase waren. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil von Tebentafusp in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens vorhersehbar, wobei die Mehrzahl der behandlungsbedingten schweren unerwünschten Ereignisse (SUEs) in den ersten Wochen der Behandlung auftrat.

Behandlungsbedingte SUEs traten in der Tebentafusp-Gruppe aufgrund seines Wirkmechanismus mit einer größeren Häufigkeit auf als in der Gruppe der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (22,0 % gegenüber 7,2 %), und umfassten am häufigsten Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulösen Hautausschlag. Trotz einer höheren Gesamthäufigkeit von unerwünschten Ereignissen (UEs), einschließlich behandlungsbedingter UEs und SUEs des Grades 3 bis 4, war das Sicherheitsprofil von Tebentafusp bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch gut beherrschbar, was zu einer geringeren Inzidenz von Studienabbrüchen aufgrund behandlungsbedingter UEs bei Anwendung von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes führte (2,0 % vs. 4,5 %). Begleitmedikamente aus den Klassen Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel, entzündungshemmende Arzneimittel und Kortikosteroide wurden von einem deutlich höheren Prozentsatz der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe eingenommen, da sie als vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Hautausschlag und CRS eingesetzt wurden, die mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp in Verbindung stehen. In keiner der beiden Behandlungsgruppen kam es zu Todesfällen aufgrund von behandlungsbedingten Nebenwirkungen; fast alle Todesfälle waren auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen. Im Allgemeinen nahmen die Häufigkeit und der Schweregrad der Ereignisse nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments ab, und die Ereignisse waren bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch beherrschbar. Dies steht in Einklang mit den Beobachtungen aus der langjährigen Anwendung von Erlotinib (Kainis et al., 2018). Auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Tebentafusp.

Insgesamt ergibt sich für die Anwendung von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (Dacarbarzin, Ipilimumab oder Pembrolizumab), insbesondere durch den dramatischen Überlebensvorteil, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

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.

Ist für Tebentafusp zur Behandlung erwachsener HLA-A*02:01-positiver Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom, insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verlängerung der Lebensdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß §5 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022b) quantifizieren?

Patientenpopulation:

Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

Intervention:

Tebentafusp (IMCgp100) ist ein bispezifisches Protein aus der Gruppe der ImmTACs (engl. *immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer*). Diese neuartigen

immunstimulierenden Moleküle bestehen aus einem T-Zell-Rezeptor-Protein, das mit einem gegen T-Zellen gerichteten Antikörperfragment verbunden ist.

Der Wirkstoff Tebentafusp unterscheidet sich durch seine periphere Toleranz, welche es ermöglicht, theoretisch auf jede T-Zelle zuzugreifen, unabhängig davon wie diese T-Zelle vorgeprägt ist, wesentlich von herkömmlichen bi-funktionellen Wirkstoffen, wie z. B. BiTEs (bispezifische Antikörper, engl. *bispecific T-cell engagers*) und ist eine neuartige Therapiealternative (Sacco et al., 2018). Der momentane Stand der Forschung hinsichtlich des Wirkmechanismus von Tebentafusp weist auf eine einzigartige Behandlungsmethode hin (Europäische Kommission, 2022).

Vergleichstherapie:

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Feststellung der ZVT fand am 11. Juli 2019 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2019-B-102 dokumentiert. Das Beratungsgespräch bezog sich auf die ZVT für den Wirkstoff Tebentafusp im damals geplanten Anwendungsgebiet der Behandlung des metastasierten, HLA-A*02:01-positiven Aderhautmelanoms (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA die ZVT wie folgt bestimmt; dieser Definition folgt Immunocore Limited:

„Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Encorafenib, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019).

Sind nach den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BAs mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann nach §6 Satz 4 des fünften Kapitels der Verfahrensordnung des G-BAs der Zusatznutzen gegenüber einer (oder mehrerer) dieser Therapien nachgewiesen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022).

Da nur limitierte Evidenz zu den einzelnen Therapieoptionen verfügbar ist, werden alle vom G-BA aufgeführten Therapien als gleichwertig bezüglich ihrer Wirksamkeit in der vorliegenden geplanten Indikation angesehen. Der pU hat daher für den Kontrollarm der RCT IMCgp100-202 drei Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen festgelegt, aus denen der behandelnde Arzt auswählen konnte: PD1 (engl. *programmed death-1*)-Inhibitor (Pembrolizumab), Ipilimumab oder Chemotherapie (Dacarbazin).

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität:

- Gesamtüberleben

Gesundheitsbezogene Lebensqualität:

- EQ-5D-5L
- EORTC QLQ-C30

Sicherheit

- Unerwünschte Ereignisse (UEs)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse / Serious adverse events (SUEs)

Studientypen:

Für Tebentafusp soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden.

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.

Für die Ermittlung der relevanten klinischen Studien für die Nutzenbewertung für Tebentafusp wurde sowohl nach RCTs als auch nach der bestverfügbaren klinischen Evidenz gesucht, ohne Einschränkungen des Studien- und Publikationstyps (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population ^a	E1	Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. ^a	A1 A2	Kinder und Jugendliche Andere Indikationen (inkl. Kutanes Melanom)
Intervention	E2	Tebentafusp (Kimmtrak [®])	A3	Behandlung mit anderen Therapeutika und Interventionen
Kontroll- gruppe	E3	<ul style="list-style-type: none"> • Binimetinib • Cobimetinib • Dabrafenib • Dacarbazin • Encorafenib • Ipilimumab • Lomustin, • Nivolumab • Pembrolizumab • Trametinib • Vemurafenib 	A4	Behandlung mit anderen Therapeutika und Behandlung mit Interventionen
Endpunkte	E4	Mortalität: Gesamtüberleben Lebensqualität: EQ-5D-5L EORTC-QLQ-C30 Sicherheit Unerwünschte Ereignisse (UEs) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	A5	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studientyp	E5a	Für die Suche nach RCT (4.3.1): RCT	A6a	Für die Suche nach RCT (4.3.1): Niedrigere Evidenzstufen als RCTs
	E5b	Für die Suche nach weiteren Untersuchungen (4.3.2.3): Alle Evidenzstufen ^a	A6b	Für die Suche nach weiteren Untersuchungen (4.3.2.3): Keine Einschränkungen
Studiendauer	E6	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	E7	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	A7	Poster- bzw. Konferenzvortrag Letter/Notes/Editorial kein Volltext verfügbar keine Original-Publikation (Review)
Sprache	E8	Englisch, Deutsch	A8	Andere Sprachen
<p>^a Tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden gelten mit dieser Definition der Patientenpopulation als ausgeschlossen. Es wird kein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert.</p> <p>^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p> <p>EOORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; RCT: randomized controlled trial; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>				

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

Population

Die oben beschriebene Population entspricht der zugelassenen Population für die Verwendung des Wirkstoffes Tebentafusp (Europäische Kommission, 2022).

Intervention

Tebentafusp (IMCgp100) ist ein bispezifisches Protein aus der Gruppe der ImmTACs. Diese neuartigen immunstimulierenden Moleküle bestehen aus einem T-Zell-Rezeptor-Protein, das mit einem gegen T-Zellen gerichteten Antikörperfragment verbunden ist.

Der Wirkstoff Tebentafusp unterscheidet sich durch seine periphere Toleranz, welche es ermöglicht, theoretisch auf jede T-Zelle zuzugreifen, unabhängig davon, wie diese T-Zelle vorgeprägt ist, wesentlich von herkömmlichen bi-funktionellen Wirkstoffen, wie z. B. BiTEs und ist eine neuartige Therapiealternative (Sacco et al., 2018). Der momentane Stand der Forschung hinsichtlich des Wirkmechanismus von Tebentafusp weist auf eine einzigartige Behandlungsmethode hin (Europäische Kommission, 2022).

Vergleichstherapie

Ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) zur Feststellung der ZVT fand am 11. Juli 2019 statt und wurde unter der Vorgangsnummer 2019-B-102 dokumentiert. Das Beratungsgespräch bezog sich auf die ZVT für den Wirkstoff Tebentafusp im damals geplanten Anwendungsgebiet der Behandlung des metastasierten, HLA-A*02:01-positiven Aderhautmelanoms (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019). Für dieses Anwendungsgebiet hat der G-BA die ZVT wie folgt bestimmt; dieser Definition folgt Immunocore Limited:

„Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Dacarbazin, Encorafenib, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab, Pembrolizumab, Trametinib und Vemurafenib.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019).

Des Weiteren hat der G-BA festgestellt, dass nicht-medikamentöse Therapien in diesem Anwendungsgebiet nicht in Betracht kommen. Ebenso wird davon ausgegangen, dass eine Resektion mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass eine nicht-medikamentöse Behandlung bei Lebermetastasen, insbesondere eine transarterielle (Chemo-)Embolisation (TACE) oder eine transarterielle Radioembolisation (SIRT) nicht (mehr) in Frage kommen. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019)

Sind nach den Kriterien der Verfahrensordnung des G-BAs mehrere Alternativen für die Vergleichstherapie gleichermaßen zweckmäßig, kann nach §6 Satz 4 des fünften Kapitels der Verfahrensordnung des G-BAs der Zusatznutzen gegenüber einer (oder mehrerer) dieser Therapien nachgewiesen werden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022).

Da nur limitierte Evidenz zu den einzelnen Therapieoptionen verfügbar ist, werden alle vom G-BA aufgeführten Therapien als gleichwertig bezüglich ihrer Wirksamkeit in der vorliegenden geplanten Indikation angesehen. Der pU hat daher für den Kontrollarm der RCT IMCgp100-202 drei Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen festgelegt, aus denen der behandelnde Arzt auswählen konnte: PD1 (engl. *programmed death-1*) -Inhibitor (Pembrolizumab), Ipilimumab oder Chemotherapie (Dacarbazin).

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll laut §2 Satz 3 und §5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022a, Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022b) sowie 4. Kapitel, 2. Abschnitt §6 Abs. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Lebensqualität und Sicherheit / Verträglichkeit Bezug genommen werden.

Studientyp

Für Tebentafusp soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden.

Es wurde sowohl eine Suche nach RCTs (Siehe Abschnitt 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel), als auch nach bestverfügbarer Evidenz (Siehe Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen) durchgeführt.

Studiendauer

Es wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

Für die Nutzenbewertung werden Studienberichte und Vollpublikationen in deutscher und englischer Sprache berücksichtigt.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

Um die gesamte bestverfügbare Evidenz zu evaluieren, wurde hinsichtlich des Publikationsjahres keine Einschränkung vorgenommen.

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.

Die bibliographischen Literaturrecherchen wurden am 16.03.2022 in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt.

Für jede der Datenbanken wurde die verwendete Suchstrategie individuell angepasst. Als Grundlage wurde nach Studien in der Indikation Aderhautmelanom gesucht. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Dabei wurden die Suchen getrennt für jede Datenbank durchgeführt. Bei der Sprache wurden englische und deutsche Artikel berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden von zwei Gutachtern unabhängig bewertet und im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die beiden Gutachter, bis ein Konsens erreicht war. Ebenso wurde für die Artikel verfahren, für die ein Volltextreview notwendig war. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen werden ab Abschnitt 4.3 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](http://www.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.

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), sowie International Clinical Trials Registry Platform

Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>), und wurde zuletzt am 16.03.2022 durchgeführt.

Als Grundlage wurde nach Studien in der Indikation Aderhautmelanom gesucht- Sprach- oder Jahreseinschränkungen wurden nicht vorgenommen. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Die Treffer wurden von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet und bei Nichtübereinstimmung gegebenenfalls durch Diskussion gelöst. Alle ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D dokumentiert.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) wurde zuletzt am 28.03.2022 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt. Es konnten keine relevanten Dokumente identifiziert werden.

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 –ergebnissen¹. 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.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack 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

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.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf den Seiten des G-BA wurde mit den Suchbegriffen „uveal melanoma“, „Aderhautmelanom“, „Uvealmelanom“, „uveales Melanom“, „Melanom der Aderhaut“ und „Melanom der Uvea“ gesucht. Die Suche wurde zuletzt am 09.03.2022 durchgeführt. Insgesamt wurden 49 Nutzenbewertungsverfahren identifiziert, darunter fanden sich keine relevanten Treffer für den zu bewertenden Wirkstoff Tebentafusp.

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 Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers, der Suche in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken gemäß Abschnitt 4.2.3.3 und der Suche auf der Internetseite des G-BA gemäß Abschnitt 4.2.3.4 ergibt, wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen 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.

Die Bewertung der eingeschlossenen klinischen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Studienberichte und Vollpublikationen der Studien. Weitere Dokumente im Zulassungsprozess (z. B. Assessment-Reports der Zulassungsbehörden) wurden bei der Bewertung ebenfalls berücksichtigt.

Die Bewertung erfolgte in zwei Schritten: Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in den Studien (studienbezogen und endpunktspezifisch). Beide Schritte wurden von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und das Resultat anschließend verglichen. Etwaige Diskrepanzen bezüglich der Extraktion werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Das Verzerrungspotential der eingeschlossenen Studien wurde bewertet. Sowohl allgemeine (endpunktübergreifende) als auch endpunktspezifische Gesichtspunkte wurden untersucht. Bei Verzerrungen auf Endpunktebene wurde jeder Endpunkt getrennt betrachtet. Dabei wurden folgende Aspekte bewertet:

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung der Patienten sowie der Behandler
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.1 wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. 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 (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte das Verzerrungspotenzial endpunktspezifisch als „hoch“ oder „niedrig“ eingestuft.

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-Statements⁴ 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.

Design und Methodik der RCT werden analog den Vorgaben mittels Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) berichtet (siehe Anhang 4-E). Design und Methodik der Einarmstudie werden analog den Vorgaben mittels Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TREND-Statement) berichtet (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien

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.

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.

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:

Bei Studie 202 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. Diese ist der höchsten Evidenzstufe I b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022). Details zum Studiendesign der RCT sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Studie 102 ist eine offene, multizentrische Phase-I/II-Studie. Diese lässt sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022). Details zum Studiendesign sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

Die Studienpopulation der eingeschlossenen Studien zu Tebentafusp wird anhand folgender relevanter demographischer und krankheitsspezifischer Daten beschrieben (gekürzte Fassung aus den klinischen Studienberichten).

Die Patientencharakteristika wurden unter anderem mit den folgenden Faktoren angegeben:

- Alter
- Geschlecht
- Region
- Land
- Herkunft
- Ethnizität
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)-Performance-Status
- Laktat-Dehydrogenase (LDH)
- Absolute Lymphozytenzahl
- Alkalische Phosphatase (ALP)
- Rauchbiographie/Raucherstatus

- Packungsjahre

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft:

Mortalität (Gesamtüberleben)

Daten zum Gesamtüberleben wurden erhoben. Hierfür wird die Zeitspanne von der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache erfasst. Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben. Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend §2 Satz 3 und §5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022a, Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022b). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, und wie sie/er ihre oder seine Funktionen und täglichen Aktivitäten wahrnehmen kann, wird nicht nur von dem/der Patient/in selbst, sondern ebenfalls vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022), laut 4. Kapitel, 2. Abschnitt §6 Abs. 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022) sowie laut § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2022b) als unmittelbar patientenrelevant erachtet.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (engl. *health-related quality of life*, HRQoL) wurden mit Hilfe von zwei patientenberichteten Erhebungs-Instrumenten erhoben: dem EuroQoL-5-Dimension-5-Level- (EQ-5D-5L) Fragebogen und dem European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Diese beiden Fragebögen gelten als valide und vom G-BA anerkannte Messinstrumente zur Erhebung der Lebensqualität (siehe beispielsweise Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016)).

Sicherheit und Verträglichkeit

Alle unerwünschten Ereignisse (UEs), unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden bis zur 90-tägigen Nachbeobachtungszeit erfasst. Alle UEs wurden unter Verwendung der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach bevorzugtem Begriff (engl. *preferred term*, PT) innerhalb jeder MedDRA-Systemorganklasse (engl. *system organ class*, SOC) dargestellt.

Die Inzidenz der folgenden Ereignisse wurde für die weitere medizinische Analyse nach Behandlungsgruppe zusammengefasst:

- Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (TEAEs) nach Schweregrad,
- Potenziell mit dem Arzneimittel in Zusammenhang stehende TEAEs,
- TEAEs mit tödlichem Ausgang,
- SUEs, und
- Vorzeitige Abbrüche aufgrund von TEAEs.

Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse wurden definiert als UEs, die ab dem Datum der ersten Dosis (unabhängig von der Zeit) bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, begannen oder deren Schweregrad sich verschlechterte.

Die Inzidenz von TEAEs von besonderem Interesse wurde nach TEAE-Kategorien von besonderem Interesse und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt. Auf der Grundlage von Daten aus den laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien betrachtete der Sponsor die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. *adverse event of special interest*, AESI) für Tebentafusp:

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. *cytokine release syndrome*, CRS)
- Hautausschlag

Leberfunktionstest (engl. *liver function test* (LFT)) -Erhöhungen.

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 Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

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.

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 kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ 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.

Da für die Nutzenbewertung nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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.

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

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

Für die primäre Analyse in Studie 202 wurden die Patienten auf der Grundlage der zum Zeitpunkt der Randomisierung im Interactive Response Technology (IRT) -System erfassten Strata einbezogen. Wenn die zentralen LDH-Daten auf Fehler bei der Stratifizierung bei der Randomisierung hindeuteten, so dass die bei der Randomisierung gewählte Kategorie nicht den zentralen LDH-Wert widerspiegelte, wurde eine Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt, wenn es > 10 % Abweichungen gab. Für diese Sensitivitätsanalyse wurden die Patienten auf der Grundlage der durch die zentralen LDH-Ergebnisse ermittelten Strata stratifiziert, nicht auf der Grundlage der im IRT erfassten Strata. Die Ergebnisse werden ergänzend für das Sicherheits-Analyse-Set im Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen Falldaten durchgeführt. Es wurden Analysen mit der Definition einer Verschlechterung der Lebensqualität als eine Verschlechterung der QLQ-C30-Dimensions-Scores um 6,7 Punkte, 10 Punkte und 15 Punkte (was einer Reduzierung von 15 % entspricht) durchgeführt, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Die Ergebnisse werden ergänzend im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.4).

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.

Für Orphan Drugs sind gemäß den Vorgaben zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung regulär nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2021). Es erfolgt jedoch eine Ergebnisdarstellung der nachfolgend beschriebenen Subgruppenanalysen.

Subgruppenanalysen waren explorativ und wurden durch den Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) zwischen den Behandlungen für die folgenden Subgruppen durchgeführt: Herkunft (hispanisch vs. nicht-hispanisch), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter beim Screening (< 65 vs. \geq 65 Jahre), ECOG-Performance-Status (0 vs. 1), ALP (Baseline) (\leq upper limit of normal, ULN vs. > ULN), LDH (\leq ULN vs. > ULN), vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting (ja vs. nein), größte metastatische Läsion (Baseline) (\leq 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. \geq 8,1 cm), Region (Nordamerika vs. andere) und Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab, Dacarbazin und Pembrolizumab).

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 Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache

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.

adjustierte indirekte Vergleiche⁹ 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 ist¹².

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}

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.*

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, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennie 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.

- *Genauere 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.*

Im vorliegenden Dossier werden keine indirekten Vergleiche dargestellt.

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 4-3: 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
IMCgp100-202	ja	ja	laufend	04. Oktober 2017 (erster eingeschriebener Patient) bis 13. Oktober 2020 (Datenschnitt)	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab)

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Informationen in Tabelle 4-3 spiegeln den Stand zum 16.03.2022 wider.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

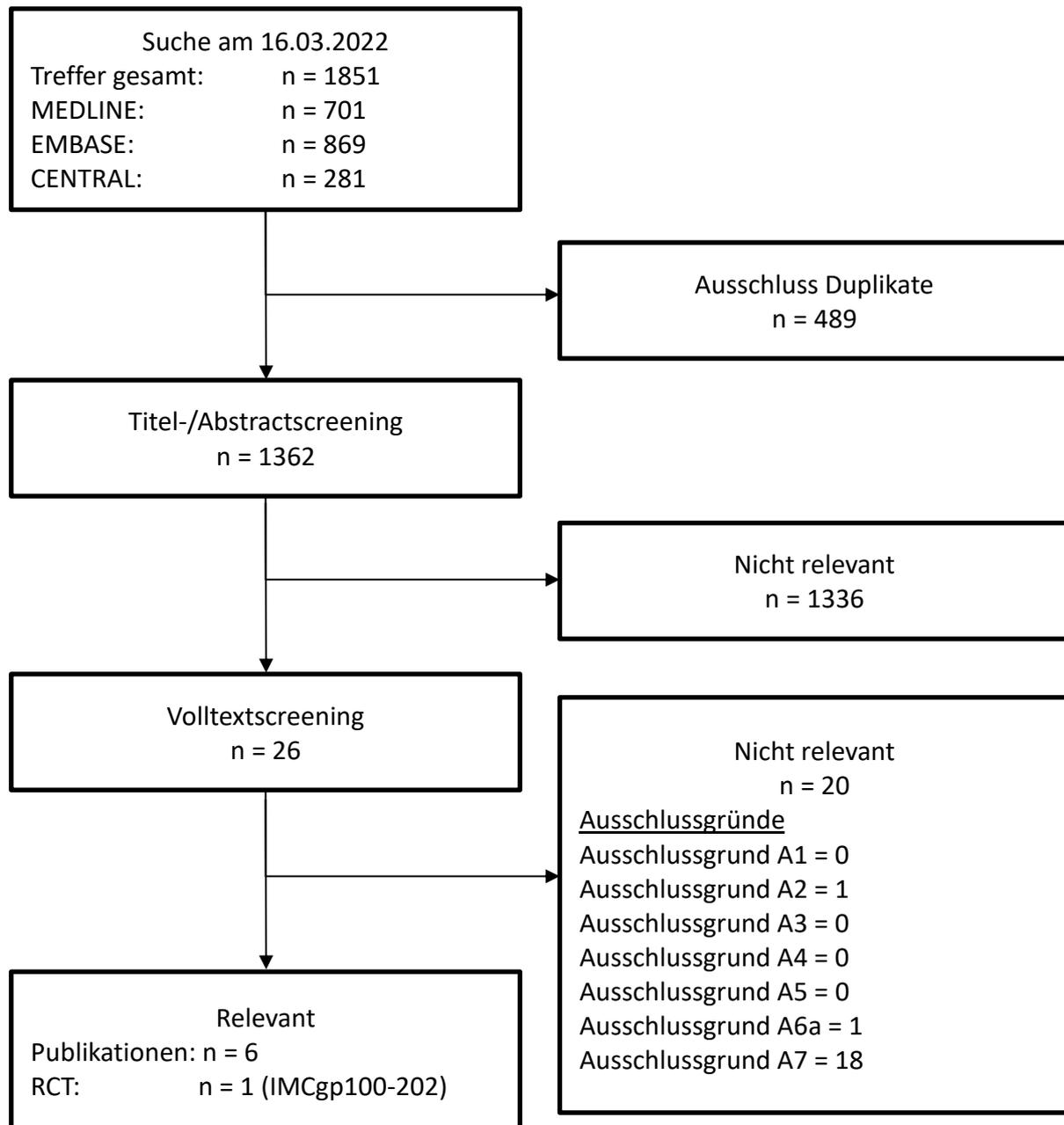


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 16.03.2022 durchgeführt. Insgesamt konnten 1.851 Treffer in den drei Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL identifiziert werden, von denen 489 als Duplikate und weitere 1.336 als nicht relevant im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen werden konnten. Von den verbleibenden 26 im Volltext untersuchten Artikeln konnten 20 Artikel ausgeschlossen werden.

Bei den ausgeschlossenen Volltexten handelt es sich hauptsächlich um Konferenzbeiträge zu den Ergebnissen der einarmigen Phase-I/II-Studie IMCgp100-102 sowie der randomisierten

kontrollierten Studie IMCgp100-202. Carvajal et al. (2022) berichten ausschließlich Ergebnisse aus der Phase-I/II-Studie IMCgp100-102, welche in Abschnitt 4.3.2.3.3 Weitere Untersuchungen ergänzend dargestellt ist.

Alle sechs eingeschlossenen Ergebnisse beziehen sich auf die gleiche randomisierte kontrollierte Studie IMCgp100-202: Nathan et al. (2021) und Schank und Hassel (2022) stellen Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 dar. Liu et al. (2022) und Martinez-Perez et al. (2021) berichten Ergebnisse aus den beiden Studien IMCgp100-202 und IMCgp100-102. Bei den beiden anderen Treffern handelt es sich um die durch die Cochrane-CENTRAL-Suche bereitgestellten Studienregistereinträge für IMCgp100-202 für ClinicalTrials.gov (2017) (mit Ergebnissen) und EU Clinical Trials Register (2017).

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 4-3) 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 4-5: 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)
IMCgp100-202	ClinicalTrials.gov: NCT03070392 (ClinicalTrials.gov, 2017) EU Clinical Trials Register: EUCTR2015-003153-18 (EU Clinical Trials Register, 2017) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): (ICTRP, 2017, ICTRP, 2017b)	ja	ja	aktiv, keine Rekrutierung

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.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde zuletzt am 16.03.2022 durchgeführt.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMICE, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) wurde zuletzt am 28.03.2022 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt.

Es konnten keine relevanten Dokumente identifiziert werden.

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 4-3) 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 4-6: 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 Treffer für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Auf den Seiten des G-BA wurde mit den Suchbegriffen „uveal melanoma“, „Aderhautmelanom“, „Uvealmelanom“, „uveales Melanom“, „Melanom der Aderhaut“ und „Melanom der Uvea“ gesucht. Die Suche wurde zuletzt am 09.03.2022 durchgeführt. Insgesamt wurden 49 Nutzenbewertungsverfahren identifiziert, darunter fanden sich keine relevanten Treffer für den zu bewertenden Wirkstoff Tebentafusp.

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 4-7: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
IMCgp 100-202	ja	ja	nein	ja (Immunocore Ltd., 2021a)	ja (ClinicalTrials.gov, 2017, EU Clinical Trials Register, 2017, ICTRP, 2017, ICTRP, 2017b)	ja (Nathan et al., 2021, Schank und Hassel, 2022, Liu et al., 2022, Martinez-Perez et al., 2021)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMCgp100-202	RCT, offen, multizentrisch	Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom, die keine vorherige systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten hatten	Arm 1: Tebentafusp (n = 252) Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (Dacarbazin, Ipilimumab, Pembrolizumab) (n = 126)	Screening: 04.10.2017 bis 18.06.2020 1. Datenschnitt: 13.10.2020 (geplante Interimsanalyse)	58 Studienorte in 14 Ländern: <ul style="list-style-type: none"> • USA • Deutschland • Frankreich • Vereinigtes Königreich • Polen • Kanada • Australien • Belgien • Spanien • Schweiz • Ukraine • Russland • Italien • Niederlande 10/2017 (erster eingeschriebener Patient) bis 10/2020 (Datenschnitt)	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ UEs ○ Sicherheitslaborparameter ○ Vitalzeichen ○ EKG ○ Dosisunterbrechungen, -reduzierungen, -abbrüche und Dosisintensität • Pharmakokinetisches Profil • Mittlere Serumkonzentrationen über die Zeit • Antitumor-Wirksamkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ BOR ○ DOR ○ TTR ○ DCR

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität <ul style="list-style-type: none"> ○ Veränderung von EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30-Scores gegenüber dem Ausgangswert • Inzidenz der Anti-Tebentafusp-Antikörperbildung <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Prädiktoren der Wirksamkeit • Pharmakodynamische Veränderungen der peripheren Zytokinspiegel • Veränderungen von Serumzytokinen, Chemokinen oder anderen Analyten als Reaktion auf die Behandlung • Klinischer Nutzen nach Ersteinschätzung einer progressiven Erkrankung

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Dauer der Behandlung und Ansprechen bei Patienten, die über RECIST v1.1 PD hinaus behandelt wurden • Zeit bis PFS2 • Gesundheits- und behandlungsbezogener medizinischer Ressourcenverbrauch
<p>BOR: best overall response; DCR: disease control rate; DOR: duration of response; EKG: Elektrokardiogramm; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PFS: progression-free survival; RCT: randomized controlled trial; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; TTR: time to response; UEs: unerwünschte Ereignisse</p>						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Arm 1: Tebentafusp	Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
IMCgp100-202	20 mcg C1D1; 30 mcg C1D8; 68 mcg C1D15 68 mcg bei allen nachfolgenden Dosen wöchentlich an Tag 1, 8 und 15 des 21-Tage- Zyklus, intravenös	Dacarbazin 1000 mg/m ² alle 3 Wochen an Tag 1 eines jeden 21- Tage-Zyklus, intravenös Ipilimumab 3mg/kg alle drei Wochen für insgesamt 4 Dosen Pembrolizumab 2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg ODER 200 mg Festdosis, sofern lokal zugelassen, alle 3 Wochen an Tag 1 eines jeden 21-Tage- Zyklus, intravenös	Nicht zutreffend
CXDX: Zyklus X Tag X; mcg: Mikrogramm			

Tabelle 4-10: Demografische Daten und Basismerkmale der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)

Charakteristikum	Arm 1: Tebentafusp (n = 252)	Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 126)	Gesamt (n = 378)
Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	61,3 (11,9)	63,6 (10,7)	62,1 (11,6)
Median (Min, Max)	63,5 (23, 92)	65,5 (25, 88)	64,0 (23, 92)
Altersgruppe, n (%)			
< 65	130 (51,6)	61 (48,4)	191 (50,5)
≥ 65	122 (48,4)	65 (51,6)	187 (49,5)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	124 (49,2)	64 (50,8)	188 (49,7)
Männlich	128 (50,8)	62 (49,2)	190 (50,3)
Region, n (%)			
Nicht-Nordamerika	166 (65,9)	74 (58,7)	240 (63,5)
Nordamerika	86 (34,1)	52 (41,3)	138 (36,5)

Charakteristikum	Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes		Gesamt (n = 378)
	Arm 1: Tebentafusp (n = 252)	(n = 126)	
Land, n (%)			
USA	72 (28,6)	48 (38,1)	120 (31,7)
Deutschland	40 (15,9)	19 (15,1)	59 (15,6)
Frankreich	24 (9,5)	13 (10,3)	37 (9,8)
UK	26 (10,3)	7 (5,6)	33 (8,7)
Polen	14 (5,6)	6 (4,8)	20 (5,3)
Kanada	14 (5,6)	4 (3,2)	18 (4,8)
Australien	9 (3,6)	8 (6,3)	17 (4,5)
Belgien	11 (4,4)	5 (4,0)	16 (4,2)
Spanien	11 (4,4)	5 (4,0)	16 (4,2)
Schweiz	6 (2,4)	6 (4,8)	12 (3,2)
Ukraine	8 (3,2)	2 (1,6)	10 (2,6)
Russland	8 (3,2)	0	8 (2,1)
Italien	6 (2,4)	1 (0,8)	7 (1,9)
Niederlande	3 (1,2)	2 (1,6)	5 (1,3)
Herkunft, n (%)			
Native Amerika/Alaska	0	1 (0,8)	1 (0,3)
Weiß	222 (88,1)	107 (84,9)	329 (87,0)
Nicht berichtet	23 (9,1)	14 (11,1)	37 (9,8)
Gemäß den örtlichen Vorschriften nicht zulässig	5 (2,0)	3 (2,4)	8 (2,1)
Unbekannt	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)
Andere	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Ethnizität, n (%)			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (1,2)	6 (4,8)	9 (2,4)
Nicht Hispanisch oder lateinamerikanisch	217 (86,1)	102 (81,0)	319 (84,4)
Nicht berichtet	29 (11,5)	16 (12,7)	45 (11,9)
Unbekannt	3 (1,2)	2 (1,6)	5 (1,3)

Charakteristikum	Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes		Gesamt (n = 378)
	Arm 1: Tebentafusp (n = 252)	(n = 126)	
ECOG- Performance- Status, n (%)			
0	192 (76,2)	85 (67,5)	277 (73,3)
1	49 (19,4)	31 (24,6)	80 (21,2)
2	0	1 (0,8)	1 (0,3)
Fehlend	11 (4,4)	9 (7,1)	20 (5,3)
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung.			

Tabelle 4-11: Grundlegende Merkmale der Erkrankung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)

Charakteristikum	Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes		Gesamt (n = 378)
	Arm 1: Tebentafusp (n = 252)	(n = 126)	
Ort des ursprünglichen Aderhautmelanoms, n (%)			
Iris	3 (1,2)	5 (4,0)	8 (2,1)
Ziliarkörper	25 (9,9)	13 (10,3)	38 (10,1)
Aderhaut (Choroidea)	193 (76,6)	93 (73,8)	286 (75,7)
Unbekannt	30 (11,9)	14 (11,1)	44 (11,6)
Fehlend	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)
Stadium der Erstdiagnose, n (%)			
I	48 (19,0)	14 (11,1)	62 (16,4)
II	89 (35,3)	40 (31,7)	129 (34,1)
III	56 (22,2)	34 (27,0)	90 (23,8)
IV	23 (9,1)	7 (5,6)	30 (7,9)
Fehlend	36 (14,3)	31 (24,6)	67 (17,7)

Charakteristikum	Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes		Gesamt (n = 378)
	Arm 1: Tebentafusp (n = 252)	(n = 126)	
Metastasen bei Erstdiagnose, n (%)			
Ja	17 (6,7)	10 (7,9)	27 (7,1)
Nein	234 (92,9)	115 (91,3)	349 (92,3)
Fehlend	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)
Basiswert LDH, U/L ^a			
n	234	117	351
Mittelwert (SD)	361,9 (476,2)	281,2 (187,5)	335,0 (405,1)
Median (Min, Max)	207,0 (119, 5572)	204,0 (133, 1199)	207,0 (119, 5572)
Randomisierungs-Stratum, n (%)			
LDH ≤ ULN 250 U/L	162 (64,3)	80 (63,5)	242 (64,0)
LDH > ULN 250 U/L	90 (35,7)	46 (36,5)	136 (36,0)
Größe metastatische Läsion bei Studienbeginn, n (%)			
≤ 3 cm	139 (55,2)	70 (55,6)	209 (55,3)
3,1-8,0 cm	92 (36,5)	46 (36,5)	138 (36,5)
≥ 8,11 cm	21 (8,3)	10 (7,9)	31 (8,2)
Wahl der Behandlung vor der Randomisierung, n (%)			
Pembrolizumab	199 (79,0)	103 (81,7)	302 (79,9)
Ipilimumab	40 (15,9)	16 (12,7)	56 (14,8)
Dacarbazin	13 (5,2)	7 (5,6)	20 (5,3)
Vorherige Operation bei metastasierter Erkrankung ^b			
Ja	24 (9,5)	9 (7,1)	33 (8,7)
Nein	228 (90,5)	117 (92,9)	345 (91,3)
ITT: intention to treat; LDH: Laktatdehydrogenase; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal			
a: Der LDH-Wert basiert auf dem Zentrallabor.			
b: Vorangegangene Operationen bei metastasierter Erkrankung basieren auf einer medizinischen Überprüfung.			

Tabelle 4-12: Vorherige systemische Krebsmedikation der Studienpopulationen nach Medikamentenklasse und Basissubstanz– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)

Medikamentenklasse Basissubstanz	Arm 1: Tebentafusp (n = 252)	Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 126)	Gesamt (n = 378)
	n (%)	n (%)	n (%)
Patienten mit mindestens 1 vorherigen systemischen Krebsmedikation	14 (5,6)	4 (3,2)	18 (4,8)
Antineoplastische Mittel	11 (4,4)	3 (2,4)	14 (3,7)
Sunitinib malat	6 (2,4)	2 (1,6)	8 (2,1)
Sunitinib	3 (1,2)	0	3 (0,8)
Antineoplastische Medikamente in der Erprobung	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Nivolumab	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Fotemustin	0	1 (0,8)	1 (0,3)
Antiepileptika	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Valproinsäure	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Immunstimulanzien	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)
Interferon	1 (0,4)	1 (0,8)	2 (0,5)
Ophthalmologika	1 (0,4)	0	1 (0,3)
Bevacizumab ^a	1 (0,4)	0	1 (0,3)
ITT: intention to treat			
a: Verabreichung lokal in das rechte Auge, zur Behandlung von Augenproblemen oder Komplikationen nach lokaler onkologischer Behandlung, jedoch nicht als Krebs-Therapie.			

Tabelle 4-13: Begleitmedikation, die von > 30 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen eingenommen wurde – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)

Medikamentenklasse	Arm 1:	Arm 2:	Gesamt (n = 378) n (%)
	Tebentafusp (n = 252) n (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 126) n (%)	
Patienten mit mindestens 1 begleitenden Medikation	245 (97,2)	108 (85,7)	353 (93,4)
Analgetika	226 (89,7)	52 (41,3)	278 (73,5)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	217 (86,1)	23 (18,3)	240 (63,5)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	143 (56,7)	18 (14,3)	161 (42,6)
Antiinflammatorische und antirheumatische Produkte	119 (47,2)	37 (29,4)	156 (41,3)
Medikamente für säurebedingte Störungen	109 (43,3)	46 (36,5)	155 (41,0)
Kortikosteroide, dermatologische Präparate	136 (54,0)	18 (14,3)	154 (40,7)
Antithrombotische Mittel	88 (34,9)	40 (31,7)	128 (33,9)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	86 (34,1)	37 (29,4)	123 (32,5)
Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken	81 (32,1)	37 (29,4)	118 (31,2)
Psycholeptika	83 (32,9)	26 (20,6)	109 (28,8)
Lipid-modifizierende Mittel	65 (25,8)	38 (30,2)	103 (27,2)
ITT: intention to treat			

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.

Studiendesign

Bei Studie IMCgp100-202 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Studie zur Untersuchung von humane Leukozyten-Antigen (HLA)-A*02:01-positiven Patienten mit fortgeschrittenem Aderhautmelanom. Patienten durften keine vorherige systemische Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium erhalten haben, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie. In die Studie eingeschlossene Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder Tebentafusp (Arm 1) oder eine Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (Arm 2 mit der Auswahl einer Therapie aus Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab), wobei letztere vor der Randomisierung ausgewählt wurde.

Studienpopulationen

Das ITT-Analyse-Set umfasste alle Patienten, die einer Behandlung zugewiesen wurden, unabhängig davon, ob die Patienten die zugewiesene Behandlung erhielten oder nicht. Alle Patienten, die in der Studie randomisiert wurden, wurden in der ITT-Population analysiert. Das ITT-Analyse-Set wurde für alle Zusammenfassungen und Analysen der Demografie, der Ausgangscharakteristika, der Disposition, der medizinischen Vorgeschichte, der vorherigen Krebstherapie sowie für Zusammenfassungen und Analysen der Wirksamkeitsdaten verwendet.

Das Sicherheits-Analyse-Set umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine volle oder partielle Dosis Tebentafusp oder eine Dosis der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes erhalten hatten. Die Patienten wurden in dieser Gruppe nach der erhaltenen Erstbehandlung klassifiziert. Das Sicherheits-Analyse-Set wurde für alle Sicherheitszusammenfassungen verwendet.

Insgesamt 245 Patienten (97,2 %) im Tebentafusp-Arm und 111 Patienten (88,1 %) im Vergleichstherapie-Arm erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Abbildung 11). Sieben Patienten (2,8 %) im Tebentafusp-Arm und 15 Patienten (11,9 %) im Vergleichstherapie-Arm wurden randomisiert, aber nicht behandelt, wobei der Hauptgrund die Entscheidung des Patienten war (1,6 % bzw. 11,1 %; Tabelle 4-14). Von den Patienten, die randomisiert, aber nicht behandelt wurden, wurden 3 Patienten (42,9 %) im Tebentafusp-Arm und 10 Patienten (66,7 %) im Vergleichstherapie-Arm weiter beobachtet, um das Überleben zum Zeitpunkt des Datenschnitts zu erfassen.

Tabelle 4-14: Disposition nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)

Kategorie	Arm 1		Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes			
	Tebentafusp (n = 252)	Dacarbazin (n = 7)	Ipilimumab (n = 16)	Pembrolizumab (n = 103)	Gesamt (n = 126)	Gesamt (n = 378)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Randomisiert	252 (100,0)	7 (100,0)	16 (100,0)	103 (100,0)	126 (100,0)	378 (100,0)
Nicht behandelt	7 (2,8)	0	3 (18,8)	12 (11,7)	15 (11,9)	22 (5,8)
UE	2 (0,8)	0	0	0	0	2 (0,5)
Patienten- entscheidung	4 (1,6)	0	3 (18,8)	11 (10,7)	14 (11,1)	18 (4,8)
Erfüllt mind. 1 Ausschluss- kriterium oder nicht alle Einschluss- kriterien und Sicherheits- risiko bei Fortsetzung des Studien- medikaments	0	0	0	1 (1,0)	1 (0,8)	1 (0,3)
Der Patient zog seine Zustimmung zur Nachunter- suchung zurück	1 (0,4)	0	0	0	0	1 (0,3)
Behandelt	245 (97,2)	7 (100,0)	13 (81,3)	91 (88,3)	111 (88,1)	356 (94,2)
Laufende Behandlung	73 (29,0)	0	0	11 (10,7)	11 (8,7)	84 (22,2)

Kategorie	Arm 1		Arm 2: Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes			
	Tebentafusp (n = 252) n (%)	Dacarbazin (n = 7) n (%)	Ipilimumab (n = 16) n (%)	Pembrolizumab (n = 103) n (%)	Gesamt (n = 126) n (%)	Gesamt (n = 378) n (%)
Grund für den Abbruch der Behandlung	172 (68,3)	7 (100,0)	13 (81,3)	80 (77,7)	100 (79,4)	272 (72,0)
Fortschreiten der Krankheit	154 (61,1)	6 (85,7)	2 (12,5)	70 (68,0)	78 (61,9)	232 (61,4)
Abschluss von 4 geplanten Dosen der Studienmedikation (nur Ipilimumab)	0	0	10 (62,5)	0	10 (7,9)	10 (2,6)
Beginn einer alternativen Krebstherapie	1 (0,4)	0	0	1 (1,0)	1 (0,8)	2 (0,5)
UE	6 (2,4)	1 (14,3)	1 (6,3)	3 (2,9)	5 (4,0)	11 (2,9)
Entscheidung des Patienten	7 (2,8)	0	0	3 (2,9)	3 (2,4)	10 (2,6)
Entscheidung des Prüfers	1 (0,4)	0	0	2 (1,9)	2 (1,6)	3 (0,8)
Tod	3 (1,2)	0	0	1 (1,0)	1 (0,8)	4 (1,1)
Abgebrochene Behandlung, aber laufende Nachbeobachtung	83 (32,9)	0	6 (37,5)	35 (34,0)	41 (32,5)	124 (32,8)
Grund für den Abbruch der Studie	96 (38,1)	7 (100,0)	7 (43,8)	55 (53,4)	69 (54,8)	165 (43,7)
Gestorben	87 (34,5)	7 (100,0)	7 (43,8)	49 (47,6)	63 (50,0)	150 (39,7)
Lost to follow-up	1 (0,4)	0	0	1 (1,0)	1 (0,8)	2 (0,5)
Zurückgezogene Zustimmung	8 (3,2)	0	0	5 (4,9)	5 (4,0)	13 (3,4)
ITT: intention to treat; UE: unerwünschtes Ereignis						

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist:

- Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) von allen Patienten, die in die Tebentafusp-Monotherapie-Gruppe (Arm 1) randomisiert wurden, mit allen Patienten, die in die Monotherapie-Gruppe nach Wahl des Arztes (Arm 2) randomisiert wurden.

Gesamtüberleben wurde dabei definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache.

Sekundäre patientenrelevante Endpunkte sind die Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), gemessen mit den EQ-5D-5L- und EORTC QLQ-C30-Fragebögen sowie die Sicherheit und Verträglichkeit von Tebentafusp, gemessen mit der Inzidenz unerwünschter Ereignisse (UEs).

Intervention und Vergleichstherapie

Alle Patienten, die in Arm 1 randomisiert wurden, erhielten Tebentafusp per intravenöser Infusion gemäß dem Eskalationsschema. Die Patienten erhielten im ersten Zyklus am ersten Tag 20 µg, am achten Tag 30 µg und eine eskalierte Dosis von 68 µg am fünfzehnten Tag. Danach wurden 68 µg wöchentlich verabreicht. Aufgrund der zu erwartenden Toxizität durch eine vermehrte Zytokinfreisetzung bei Tebentafusp nach den ersten 3 Dosen, wurden die Patienten nach den wöchentlichen Dosen in Zyklus 1 am ersten, achten und fünfzehnten Tag für mindestens 16 Stunden nach der Verabreichung stationär überwacht.

Alle Patienten, die in Arm 2 randomisiert wurden, erhielten eine der folgenden drei Therapieoptionen nach Wahl des Arztes:

- Dacarbazin in der Standarddosierung für Aderhautmelanom von 1000 mg/m², verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus;
- Ipilimumab in der Dosierung für inoperable oder metastasierte Melanome von 3 mg/kg, verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für maximal 4 Dosen; oder
- Pembrolizumab in der Dosierung von 2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg oder 200 mg als Infusion, sofern lokal zugelassen, verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus.

Der bevorzugte Wirkstoff nach Wahl des Arztes wurde vor der Randomisierung ausgewählt. In Arm 2 war keine erweiterte Überwachung nach der Verabreichung erforderlich.

Insgesamt erhielten auf diese Weise 245 Patienten im Tebentafusp-Arm und 111 Patienten im Vergleichstherapie-Arm mindestens eine Dosis des Studienmedikaments. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 163 Tage (Spanne 1 bis 1.016 Tage) für Tebentafusp und 65 Tage

(Spanne 1 bis 658 Tage) für die Vergleichstherapie. Die mediane relative Dosisintensität betrug in beiden Behandlungsarmen 100 % (Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Zusammenfassung des Ausmaßes der Exposition gegenüber der Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)
Anzahl der begonnenen Zyklen ^a		
Mittelwert (SD)	10,8 (8,7)	6,3 (6,0)
Median (Min; Max)	8,0 (1; 44)	4,0 (1; 32)
Anzahl der abgeschlossenen Zyklen ^b		
Mittelwert (SD)	9,3 (7,7)	6,3 (6,0)
Median (Min; Max)	7,0 (0; 38)	4,0 (1; 32)
Dauer der Behandlung, Tage ^c		
Mittelwert (SD)	219,5 (191,6)	118,9 (130,3)
Median (Min; Max)	163,0 (1; 1016)	65,0 (1; 658)
Relative Dosisintensität, % ^d		
Mittelwert (SD)	99,9 (0,4)	100,0 (0,0)
Median (Min; Max)	100,0 (95; 100)	100,0 (100; 100)
Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung a: Anzahl der begonnenen Zyklen = Gesamtzahl der erhaltenen Zyklen des Studienmedikaments (einschließlich Teilzyklen und reduzierter Dosen), wobei ein Zyklus 3 Wochen betrug. b: Anzahl der abgeschlossenen Zyklen = Gesamtzahl der vollständigen Zyklen des Studienmedikaments, die ohne Unterbrechung erhalten wurden (aber einschließlich reduzierter Dosen). c: Dauer der Behandlung (Tage) = (Datum der letzten Verabreichung des Studienmedikaments - Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments + 1). d: Relative Dosisintensität (%) = (Gesamtintensität der tatsächlich erhaltenen Dosis/Gesamtintensität der geplanten Dosis) x 100.		

Insgesamt wurden 109 Patienten (43,3 %) im Tebentafusp-Arm und 18 Patienten (14,3 %) im Vergleichstherapie-Arm über die RECIST-Progression hinaus behandelt (Queirolo und Spagnolo, 2017). Die mediane Dauer der Behandlung bei diesen Patienten ab dem Zeitpunkt der Progression betrug 1,9 bzw. 1,1 Monate. Sowohl im Tebentafusp-Arm als auch im Vergleichstherapie-Arm wurde der höchste Prozentsatz der Patienten < 12 Wochen über die Progression hinaus behandelt (27,8 % vs. 11,9 %). Höhere Raten der Behandlung über die Progression hinaus wurden für Tebentafusp im Vergleich zur Vergleichstherapie bei ≥ 12 Wochen berichtet (15,5 % vs. 2,4 %) (Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Behandlung über Progression hinaus (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 126)
Dauer der Behandlung, Monate ^a		
n (%)	109 (43,3)	18 (14,3)
Mittelwert (SD)	3,5 (4,6)	2,3 (3,2)
Median (Min; Max)	1,9 (0,1; 28,8)	1,1 (0,1; 13,0)
< 12 Wochen	70 (27,8)	15 (11,9)
12-24 Wochen	25 (9,9)	1 (0,8)
> 24 Wochen	14 (5,6)	2 (1,6)
ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Standardabweichung		
a: Die Dauer der Behandlung über die RECIST v1.1-Progression hinaus ist die Zeit von der RECIST v1.1-Progression bis zum Datum der letzten Dosierung, die zum Zeitpunkt des Daten-Cut-Offs erfasst wurde.		

Im Tebentafusp-Arm erhielt die Mehrheit der Patienten (87,8 %) das Eskalationsschema innerhalb der Patientengruppe wie geplant. Dreißig Patienten (12,2 %) erhielten es nicht wie geplant aufgrund vorangegangener Toxizität und Behandlung gemäß den im Protokoll festgelegten Richtlinien.

Sowohl im Tebentafusp-Arm als auch im Vergleichstherapie-Arm war bei der Mehrheit der Patienten keine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich (55,9 % bzw. 84,7 %). Insgesamt 104 Patienten (42,4 %) im Tebentafusp-Arm (wöchentliche Verabreichung) und 15 Patienten (13,5 %) im Vergleichstherapie-Arm (Verabreichung alle 3 Wochen) benötigten eine Dosisunterbrechung, wobei die mediane Dauer der Unterbrechung bei Tebentafusp kürzer war als bei der Vergleichstherapie (14 bzw. 21 Tage). Nur wenige Patienten in der Tebentafusp- oder der Vergleichsgruppe benötigten eine Dosisreduktion nach Protokoll (7,3 % bzw. 1,8 %). Weder Dosisunterbrechungen noch Dosisreduktionen führten zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Zusammenfassung der Dosisunterbrechungen und -reduktionen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)
Intra-Patienten-Eskalation wie geplant erhalten, n (%)		
Ja	215 (87,8)	0
Nein	30 (12,2)	0

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)
Keine Unterbrechung und keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	137 (55,9)	94 (84,7)
Mindestens 1 Unterbrechung oder Reduktion, n (%)	108 (44,1)	17 (15,3)
Keine Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	141 (57,6)	96 (86,5)
Patienten mit einer Unterbrechung, n (%)		
Jegliche Unterbrechung(en)	104 (42,4)	15 (13,5)
1 Unterbrechung	63 (25,7)	15 (13,5)
2 Unterbrechungen	17 (6,9)	0
3 Unterbrechungen	10 (4,1)	0
4 Unterbrechungen	3 (1,2)	0
5 Unterbrechungen	3 (1,2)	0
6 Unterbrechungen	2 (0,8)	0
7 Unterbrechungen	1 (0,4)	0
8 Unterbrechungen	1 (0,4)	0
9 Unterbrechungen	1 (0,4)	0
10 Unterbrechungen	2 (0,8)	0
12 Unterbrechungen	1 (0,4)	0
Gesamtzahl an Unterbrechungen ^a	222	15
Grund der Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)		
Verpasster Studienbesuch	89 (40,1)	2 (13,3)
Unerwünschtes Ereignis	50 (22,5)	12 (80,0)
Verzögerte Verabreichung	36 (16,2)	0
Andere	34 (15,3)	0
Geplanter Studienbesuch nicht durchgeführt	10 (4,5)	1 (6,7)
Unbekannt	2 (0,9)	0
Fehlend	1 (0,5)	0
Dauer der Unterbrechung, Tage		
n	104	15
Mittelwert (SD)	22,2 (27,1)	24,0 (11,2)
Median (Min; Max)	14,0 (0; 146)	21,0 (14; 49)
Keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	227 (92,7)	109 (98,2)
Mindestens 1 Reduktion, n (%)	18 (7,3)	2 (1,8)

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)
Patienten mit Dosisreduktion vom Protokollniveau, n (%)		
Jegliche Reduktion(en)	18 (7,3)	2 (1,8)
1 Reduktion	14 (5,7)	1 (0,9)
2 Reduktionen	2 (0,8)	1 (0,9)
4 Reduktionen	2 (0,8)	0
Grund für die Reduktion der Protokolldosis, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	22 (84,6)	3 (100,0)
Andere	4 (15,4)	0
Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung a: Die Gesamtzahl der Unterbrechungen ist die Summe der Unterbrechungen aller Patienten. Sie ist der Nenner des Grundes für eine Unterbrechung zu einem beliebigen Zeitpunkt. Unterbrechungen werden nur gezählt, wenn die Verabreichung des Studienmedikaments nach der Unterbrechung wieder aufgenommen wird.		

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Die Studie dauert zum Zeitpunkt der Antragstellung noch an. Zeitraum des Screenings möglicher Studienteilnehmer war vom 04.10.2017 bis zum 18.06.2020. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer ist abgeschlossen.

Nach Beendigung der 90-tägigen regulären Nachbeobachtungszeit oder Nachbeobachtung wegen Krankheitsprogression werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie nachbeobachtet. Das Ende der Studie ist definiert als der letzte Besuch des letzten Patienten, der an der Studie teilgenommen hat.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Studienergebnisse beruhen auf dem geplanten ersten Datenschnitt vom 13.10.2020, als etwa 60 % der gesamten Todesfälle (150 Ereignisse) beobachtet worden waren.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die

Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich 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 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
IMCgp100-202	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Studie IMCgp100-202 handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in Arm 1 (Tebentafusp) und Arm 2 (Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes) randomisiert. Die Randomisierung in dieser Studie sollte eine Verzerrung bei der Wahl der Behandlungszuweisung verhindern. In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe wurde ein Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte. Nach der ersten Zwischenanalyse (Oktober 2020) durften die Patienten im Kontrollarm zur Behandlung mit Tebentafusp wechseln.

Die Zuweisung zu den Behandlungsarmen wurde durch die Interactive Response Technology (IRT) ermittelt. Die Randomisierungsnummern wurden nach folgendem Verfahren generiert, um sicherzustellen, dass die Behandlungszuweisung unverzerrt erfolgte: Ein unabhängiger Anbieter erstellte eine Randomisierungsliste, die an den IRT-Anbieter geliefert wurde. Die Randomisierungsliste wurde mit einem validierten System erstellt, das die zufällige Zuordnung der Patientennummern zu den Behandlungen automatisierte, die mit den Studienarmen 1 und 2 verknüpft waren. Da es sich um eine Open-Label-Studie handelte, wurden die Medikamentennummern nicht mit den Behandlungsarmen verknüpft.

Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass der LDH-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose einen signifikanten Einfluss auf die Prognose bei metastasiertem Aderhautmelanom hat. In der

PUMMA-Studie wurde in einer multivariaten Analyse potenzieller prognostischer Faktoren festgestellt, dass ein LDH-Wert über der oberen Normgrenze (ULN) mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert ist (multivariate Hazard Ratio [HR] 1,88; $p < 0,0001$) (Khoja et al., 2019, Nicholas et al., 2018). Ähnliche Ergebnisse wurden in einem unabhängigen Datensatz zum Aderhautmelanom erzielt, der bestätigte, dass ein LDH-Wert oberhalb dem ULN mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert ist (multivariate HR 1,6; $p = 0,014$; (Valpione et al., 2015)). Angesichts des starken prognostischen Werts des LDH-Spiegels würde eine stratifizierte Randomisierung das Ungleichgewicht in den Armen für die Gesamtprognose schützen. Die Randomisierung in einen der beiden randomisierten Behandlungsarme erfolgte daher stratifiziert nach LDH-Werten auf Basis der zentralen Laborergebnisse. Die beiden Strata, die verwendet wurden, sind (1) LDH-Grundwerte unter oder gleich dem ULN (≤ 250 U/l) und (2) LDH-Grundwerte über dem ULN (> 250 U/l). Die LDH-Werte, die für die Stratifizierung verwendet wurden, wurden zentral während des Screening-Zeitraums bestimmt.

Alle Daten, einschließlich der Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten, wurden zentral durch einen unabhängigen Datenüberwachungsausschuss überprüft.

Die vorliegende Studie entspricht den Standards der klinischen Forschung. Eine unabhängige Randomisierung wurde durchgeführt und unabhängige Prüfer für die Datenüberwachung wurden involviert. Die fehlende Verblindung kann den primären Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben, nicht beeinflussen. Ebenso werden Daten zur Pharmakokinetik und zu den unerwünschten Ereignissen nicht beeinflusst. Es können jedoch Daten, die subjektiv erhoben oder interpretiert werden, beeinflusst werden. Dazu gehören unter anderem die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die klinische Ansprechrates. Das Hauptergebnis der Studie ist somit nicht potenziell verzerrt.

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 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Gesamtüberleben)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)	Sicherheit und Verträglichkeit
IMCgp100-202	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – 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]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

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.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Nach Beendigung der 90-tägigen regulären Nachbeobachtungszeit oder Nachbeobachtung wegen Krankheitsprogression wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie nachbeobachtet.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Todesfall dokumentiert ist, werden am letzten bekannten "Lebend"-Datum zensiert.</p>

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMCgp100-202	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe wurde für die Studie IMCgp100-202 ein Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgt. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Das potenzielle Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung aufgrund des Open-Label-Designs wird als niedrig

eingestuft, weil der Eintritt des Todes frei von Subjektivität gemessen werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wird daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

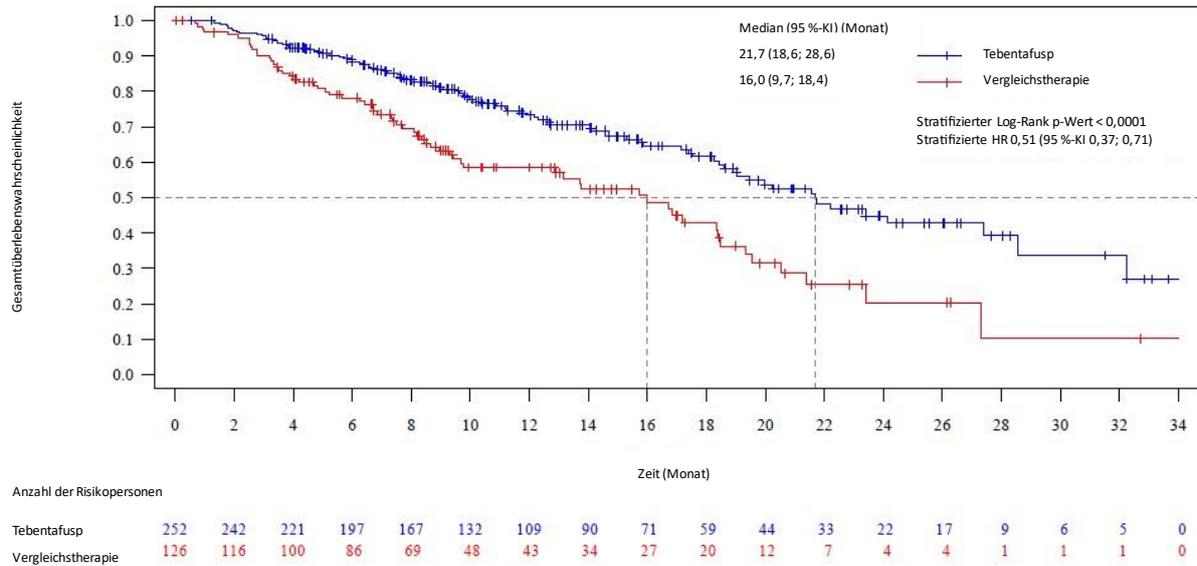
Gesamtüberleben – ITT-Analyse-Set

Tabelle 4-22: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes (n = 126)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert ^e	
			Differenz	p-Wert ^d
Patienten mit Ereignissen, n (%)				
Todesfälle	87 (34,5)	63 (50,0)	RD -0,155 [-0,26; -0,050]; 0,004 OR 0,528 [0,334; 0,835]; 0,005 RR 0,690 [0,541; 0,881]; 0,005	
Differenz p-Wert^d				
Überleben, Monate				
Median (95 %-KI), Monate	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)	5,7	< 0,001 ^f
Überlebenswahrscheinlichkeit, % (95 %-KI)				
6 Monate	88,8 (84,1; 92,2)	78,1 (69,6; 84,6)	10,7	0,065
9 Monate	81,1 (75,3; 85,7)	63,2 (53,4; 71,5)	17,9	0,008
12 Monate	73,2 (66,4; 78,8)	58,5 (48,3; 67,3)	14,7	0,041
18 Monate	61,5 (53,3; 68,7)	42,9 (31,5; 53,8)	18,6	0,013
24 Monate	44,8 (34,9; 54,2)	20,3 (9,1; 34,7)	24,5	< 0,001
30 Monate	33,6 (20,2; 47,6)	10,2 (1,1; 31,1)	23,4	< 0,001
Mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^a	14,1 (12,5; 16,1)	14,3 (10,9; 17,0)	-0,2	0,5846 ^g
Kombinierte mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^a		14,1 (12,7; 15,6)		

Parameter	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie
Stratifizierte Analyse	
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,51 (0,37; 0,71)
p-Wert ^c	< 0,0001
KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to treat; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko a: Umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung b: Hazard Ratio stammt aus einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach LDH-Status. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp. c: P-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDH-Status. d: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket). e: Bestimmung von RD: Risiko-Differenzfunktion in R (fmsb-Paket); RR: Risikoverhältnissfunktion in R (epitools-Paket); OR: Fisher-Testfunktion in R (stats-Paket). f: P-Wert basierend auf Log-Rank-Tests stratifiziert nach LDH-Status (gemäß CSR) und unstratifiziert. g: P-Wert auf der Grundlage des unstratifizierten Log-Rank-Tests und der Berechnung der Nachbeobachtungszeit durch eine umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung.	

Im ITT-Analyse-Set, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 14,1 Monaten und 150 Todesfällen (87 [34,5 %] im Tebentafusp-Arm und 63 [50,0 %] im Vergleichstherapie-Arm), favorisierte der primäre Endpunkt Gesamtüberleben Tebentafusp mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,51 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,37, 0,71; $p < 0,0001$) (vgl. Tabelle 4-22 und Abbildung 2). Die Kaplan-Meier-Schätzungen des medianen Gesamtüberlebens waren im Tebentafusp-Arm länger (21,7 Monate; 95 %-KI: 18,6; 28,6) im Vergleich zum Arm der Therapie nach Wahl des Arztes (16,0 Monate; 95 %-KI: 9,7; 18,4) ($p < 0,001$). Die Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens nach 12 und 24 Monaten betragen 73,2 % bzw. 44,8 % für Tebentafusp und 58,5 % bzw. 20,3 % für die Vergleichstherapie ($p < 0,05$) (vgl. Tabelle 4-22).



HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; KI: Konfidenzintervall

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben

Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens waren in der vordefinierten Sensitivitätsanalyse konsistent (siehe Tabelle 4-23).

Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse [1] des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert ^e	
			Differenz	p-Wert ^d
Patienten mit Ereignissen, n (%)				
Todesfälle	84 (34,3)	57 (51,4)	RD -0,171 [-0,281; -0,060]; 0,002 OR 0,495 [0,305; 0,801]; 0,003 RR 0,668 [0,520; 0,858]; 0,003	
Überleben, Monate				
Median (95 %-KI), Monate	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,5)	5,7	< 0,001 ^f
Überlebenswahrscheinlichkeit, % (95 %-KI)				
6 Monate	89,5 (84,8; 92,8)	78,8 (69,8; 85,4)	10,7	0,060
9 Monate	81,7 (75,9; 86,2)	63,5 (53,2; 72,2)	18,2	0,006
12 Monate	73,7 (66,8; 79,3)	58,2 (47,5; 67,5)	15,5	0,030
18 Monate	61,7 (53,4; 69,0)	42,8 (30,8; 54,2)	18,9	0,011
24 Monate	46,1 (36,2; 55,5)	21,5 (9,6; 36,5)	24,6	< 0,001
30 Monate	34,6 (20,8; 48,9)	10,8 (1,2; 32,6)	23,8	< 0,001
Mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^a	14,3 (12,6; 16,1)	14,5 (10,8; 18,4)	-0,2	0,8317 ^g
Kombinierte mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^a	14,3 (12,7; 16,1)			

Parameter	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie
Stratifizierte Analyse	
Hazard Ratio (95 %-KI) ^b	0,50 (0,35; 0,70)
p-Wert ^c	< 0,0001
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.1.4.</p> <p>--: fehlend; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar</p> <p>1: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine volle oder partielle Dosis Tebentafusp oder eine Dosis der Vergleichstherapie erhalten haben, werden in die Analyse einbezogen.</p> <p>a: Umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>b: Hazard Ratio stammt aus einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach LDH-Status. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p> <p>c: P-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDH-Status.</p> <p>d: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket).</p> <p>e: Bestimmung von RD: Risiko-Differenzfunktion in R (fmsb-Paket); RR: Risikoverhältnissfunktion in R (epitools-Paket); OR: Fisher-Testfunktion in R (stats-Paket).</p> <p>f: P-Wert basierend auf Log-Rank-Tests stratifiziert nach LDH-Status (gemäß CSR) und unstratifiziert.</p> <p>g: P-Wert auf der Grundlage des unstratifizierten Log-Rank-Tests und der Berechnung der Nachbeobachtungszeit durch eine umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung.</p>	

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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

4.3.1.3.2 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – RCT

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)

Studie	Operationalisierung
IMCgp100 -202	<p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden mit Hilfe von zwei patientenberichteten Erhebungs-Instrumenten erhoben: dem EuroQoL-5-Dimension-5-Level- (EQ-5D-5L) Fragebogen und dem European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Beide Fragebögen wurden zu Studienbeginn, C1D1, an Tag 1 jedes zweiten Zyklus bis C5D1, danach jeden 4. Zyklus, beginnend mit C9D1, und am Studienende (während der Behandlungszeit) ausgefüllt. Bei Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase zum Fortschreiten der Erkrankung eintraten, wurde weiterhin sowohl der EORTC-QLQ-C30 als auch der EQ-5D-5L in 12-wöchigen Abständen bewertet. Während der Überlebens-Follow-up-Phase wurden die EQ-5D-Bewertungen weiterhin alle 3 Monate durchgeführt, um den Gesundheitszustand nach dem Fortschreiten der Erkrankung zu ermitteln.</p> <p>EQ-5D-5L</p> <p>Das Beschreibungssystem des EQ-5D-5L besteht aus fünf Gesundheitsdimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen und Angstzustände. Die Patienten bewerten jede der Dimensionen auf fünf Stufen: keine Probleme, leichte Probleme, moderate Probleme, schwere Probleme und extreme Probleme. Die Antworten aus jeder der fünf Dimensionen werden zu einer fünfstelligen Zahl kombiniert, die den Gesundheitszustand des Patienten beschreibt, und diese kann dann unter Verwendung veröffentlichter Bevölkerungsnormen in einen Nutzwert umgerechnet werden.</p> <p>Der EQ-5D-5L verwendet auch eine visuelle Analogskala (VAS), bei der die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala bewerten, deren Endpunkte mit "der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" und "der schlechteste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" bezeichnet sind. Die Daten der VAS können als quantitatives Maß für den Gesundheitszustand verwendet werden, wie er von den einzelnen Patienten beurteilt wird.</p> <p>Auswertung des EQ-5D-5L</p> <p>Die fünf Dimensionen und fünf Stufen des EQ-5D-5L-Beschreibungssystems beschreiben 3.125 eindeutige Gesundheitszustände. Ein EQ-5D-Gesundheitszustand (dargestellt durch eine fünfstellige Zahl) kann in einen einzelnen zusammenfassenden EQ-5D-Index umgewandelt werden, indem eine Formel angewendet wird, die den einzelnen Stufen in jeder Dimension Gewichte zuordnet, die auf Bewertungen aus allgemeinen Bevölkerungsstichproben basieren. Die Daten werden mit veröffentlichten Normen für Datenzusammenfassungen des EQ-5D-Indexwertes kombiniert (EuroQol Research Foundation, 2021).</p> <p>Der Wert aus der EQ-5D-VAS wird so zusammengefasst, wie er vom Patienten angegeben wurde.</p>

Studie	Operationalisierung
IMCgp100 -202	<p>EORTC QLQ-C30</p> <p>Der EORTC-QLQ-C30 ist ein 30-Item-Instrument. Die Patienten erfassen ihre Antworten zu jedem der Items mit geschlossenen Antwortoptionen.</p> <p>Die Items 1-28 haben vier Antwortmöglichkeiten, mit denen die Patienten angeben können, wie sie ihren Gesundheitszustand zu einem bestimmten Zeitpunkt interpretieren.</p> <p>Die Items 29 und 30 haben sieben Antwortmöglichkeiten, die von „1 - sehr schlecht“ bis „7 – ausgezeichnet“ reichen.</p> <p>Die 30 Items werden in 15 Domänen zusammengefasst, die sich wie folgt zusammensetzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fünf Funktionsdomänen (Körperlich, Rolle, Emotional, Kognitiv, Sozial) - neun Symptom-Domänen (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten) - eine Domäne Globaler Gesundheitszustand/QoL. <p>Auswertung des EORTC-QLQ-C30</p> <p>Die EORTC-QLQ-C30-Domänen werden gemäß dem QLQC30-Scoring-Manual bewertet und gekennzeichnet. Das Scoring der einzelnen Domänen ist in allen Fällen gleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Durchschnitt der Items, die zu der Domäne beitragen, wird geschätzt; dies wird der Rohscore. - Der Rohscore wird durch lineare Transformation standardisiert, so dass die Scores von 0 bis 100 reichen. <p>Ein höherer Wert steht für einen höheren ("besseren") Grad der Funktionsfähigkeit in den Funktionsbereichen und für einen höheren ("schlechteren") Grad der Symptome in den Symptombereichen. Ein höherer Wert für den globalen Gesundheitszustand/QoL (berechnet aus den Items q29 und q30) repräsentiert ein "besseres" Niveau des globalen Gesundheitszustands.</p> <p>Imputation des Datensatzes</p> <p>Für die Analyse der anhaltenden Verschlechterung der Lebensqualität wurde ein imputierter Datensatz verwendet, der der bewährten Praxis entspricht. Jeder der 15 QLQ-C30-Domänen-Scores wurde imputiert.</p> <p>Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte wurde für das Ende der Behandlung eine Mehrfachimputation durchgeführt. Die mehrfache Imputation erfolgte mit dem Befehl "mi impute" in Stata, wobei fehlende QLQ-C30-Domänen-Scores am Ende der Behandlung unter Verwendung verketteter Gleichungen mit verkürzten Regressionen imputiert wurden. Es wurden 49 Imputationen durchgeführt, die den Prozentsatz der Patienten mit fehlenden QLQ-C30-Datensätzen am Ende der Behandlung darstellen. Die Mehrfach-Imputation wurde unter Verwendung der folgenden Variablen als Kovariaten durchgeführt:</p> <p>Soziodemografische Variablen: Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit, Region und Land (bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum gleichbleiben).</p> <p>Klinische Variablen: Eastern Cooperative Oncology Group Score bei Studienbeginn, Stadium bei der Erstdiagnose, Vorhandensein von Metastasen bei der Erstdiagnose, Laktatdehydrogenase-Spiegel bei Studienbeginn, Größe der größten metastatischen Läsion bei Studienbeginn und Größe der größten metastatischen Läsion in der Leber bei Studienbeginn (alle diese Variablen sollten über den Nachbeobachtungszeitraum unverändert bleiben).</p> <p>Andere Variablen: Behandlungszuweisung, Gesamtüberlebensdauer, Zeit zwischen Ausgangswert und Bewertungszeitpunkt und Ausgangswert der Skala.</p> <p>Für dazwischen liegende Zeitpunkte wurde angesichts der begrenzten Variation der QLQ-C30-Werte im Zeitverlauf eine lineare Interpolation vorgenommen.</p>

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>MMRM-Analyse der Längsschnittdaten</p> <p>Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung der PRO gegenüber dem Ausgangswert wurde mit Hilfe von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt, um das Ausmaß des Unterschieds zwischen den Behandlungen in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in jeder der EORTC-QLQ-C30-Domänen zu schätzen. Jedes domänenspezifische Modell schloss alle Zyklen ein, für die Daten für mindestens 10 Patienten in jeder Behandlungsgruppe verfügbar waren. Jedes Modell enthielt Kovariaten, um die Stratifizierung zu berücksichtigen, indem ein Faktor für den LDH-Status (LDH über ULN vs. normale LDH) einbezogen wurde.</p> <p>Das MMRM-Modell hatte die Veränderung des Domain-Scores gegenüber dem Ausgangswert als Ergebnisvariable, mit der Behandlungsgruppe (binär), dem Zeitpunkt (kategorisch), dem LDH-Status (binär) und dem Ausgangswert (kontinuierlich) als Kovariaten. Alle Analysen wurden mit der PROC MIXED-Prozedur in SAS durchgeführt.</p> <p>Aus diesen MMRM-Modellen wurden die vorhergesagten mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in jeder Domäne für jede Behandlungsgruppe geschätzt (Mittelwerte der kleinsten Quadrate = LSmeans), um zu beurteilen, ob sich die Auswirkungen der Behandlung auf PRO zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterscheiden.</p> <p>Die LSmeans-Schätzungen der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei jedem Zyklus wurden für jede Behandlungsgruppe zu jedem Zeitpunkt und über die Zeit zusammengefasst. Die LSmean-Schätzungen über die Zeit wurden grafisch dargestellt.</p>
<p>CXDX: Zyklus X Tag X; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; (HR)QoL: (Health-related) Quality of Life; PRO: patient-reported outcome(s); LSmeans: least square means; VAS: visuelle Analogskala</p>	

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 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMCgp100-202	niedrig	nein	ja	nein	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe wurde für die Studie IMCgp100-202 ein Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann potenziell nicht frei von Subjektivität gemessen werden. Die Berichterstattung der Prüfarzte ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt. Zudem kann die hohe Anzahl imputierter Daten die Ergebnisse verzerrt haben. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird daher insgesamt mit hoch bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

EORTC-QLQ-C30

Sowohl im Tebentafusp-Arm als auch im Vergleichstherapie-Arm galten die Patienten bis C17D1 als compliant (d. h. sie füllten mindestens 50 % der EORTC-QLQ-C30-Items aus), wobei die Raten zwischen den Armen im Allgemeinen ähnlich waren (Tabelle 4-26). Danach blieben die Patienten im Tebentafusp-Arm bis C29D1 compliant, während die Compliance im Vergleichstherapie-Arm bis C29D1 auf circa 33 % abnahm. Dabei waren die Werte für alle Dimensionen des Fragebogens gleich.

Tabelle 4-26: EORTC-QLQ-C30-Compliance in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Dimension Studienbesuch	Tebentafusp (n = 252) n/m (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 126) n/m (%)
Globaler Gesundheitszustand/QoL		
Studienbeginn (Baseline)	173/252 (68,7)	65/126 (51,6)
Zyklus 3 Tag 1	141/229 (61,6)	50/94 (53,2)
Zyklus 5 Tag 1	122/191 (63,9)	30/51 (58,8)
Zyklus 9 Tag 1	77/121 (63,6)	13/20 (65,0)
Zyklus 13 Tag 1	48/74 (64,9)	8/14 (57,1)
Zyklus 17 Tag 1	26/45 (57,8)	6/9 (66,7)
Zyklus 21 Tag 1	17/29 (58,6)	2/5 (40,0)
Zyklus 25 Tag 1	11/19 (57,9)	1/3 (33,3)
Zyklus 29 Tag 1	13/14 (92,9)	1/3 (33,3)
Ende der Behandlung	5/13 (38,5)	1/3 (33,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.1. Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; QoL: quality of life Patienten, die mindestens 50% der QLQ-C30-Items ausfüllten, gelten als compliant. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die für den Baseline-Besuch randomisiert wurden und für die Post-Baseline-Besuche noch in Behandlung waren.</p>		

Tabelle 4-27: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Scores in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Dimension		Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes (n = 126)	Mittelwert- Differenz p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Studienbesuch	Tebentafusp (n = 252)			
Parameter				
Globaler Gesundheitszustand/QoL	Hedges' g (95 %-KI): 0,051 (-0,096; 0,197) (Baseline bis Ende der Behandlung)			
Studienbeginn (Baseline)				
n	173	65		
Mittelwert (SD)	76,108 (20,233)	74,872 (20,439)	1,236	0,061
Median (Min; Max)	83,333 (0,000; 100,000)	75,000 (33,333; 100,000)	0,678	(-0,224; 0,346)
Zyklus 3 Tag 1				
n	145	51		
Mittelwert (SD)	78,563 (15,458)	76,961 (19,478)	1,602	0,097
Median (Min; Max)	83,333 (41,667; 100,000)	83,333 (33,333; 100,000)	0,597	(-0,223; 0,416)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	105	35		
Mittelwert (SD)	8,389 (46,249)	1,902 (24,263)	6,487	0,155
Median (Min; Max)	0 (-50,000; 400,000)	0 (-50,000; 83,333)	0,290	(-0,228; 0,538)
Zyklus 5 Tag 1				
n	124	32		
Mittelwert (SD)	76,815 (20,483)	72,396 (20,351)	4,419	0,216
Median (Min; Max)	83,333 (0,000; 100,000)	79,167 (16,667; 100,000)	0,280	(-0,173; 0,605)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	94	22		
Mittelwert (SD)	3,313 (33,518)	-9,744 (25,184)	13,057	0,406
Median (Min; Max)	0 (-100,000; 150,000)	-9,167 (-83,333; 33,333)	0,047	(-0,061; 0,873)

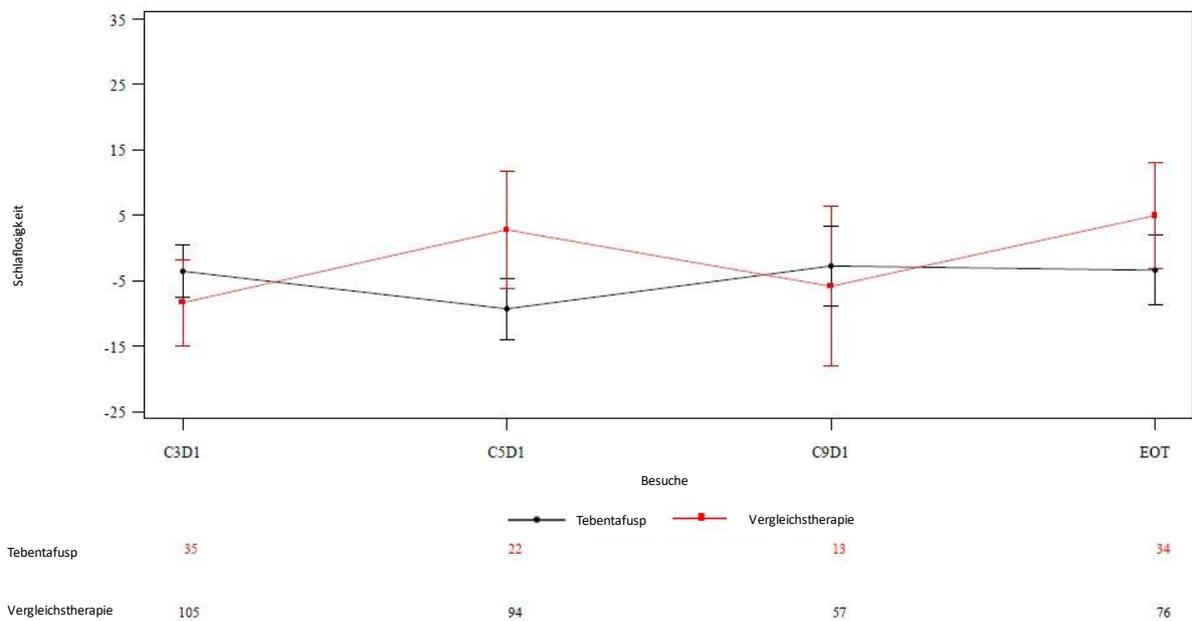
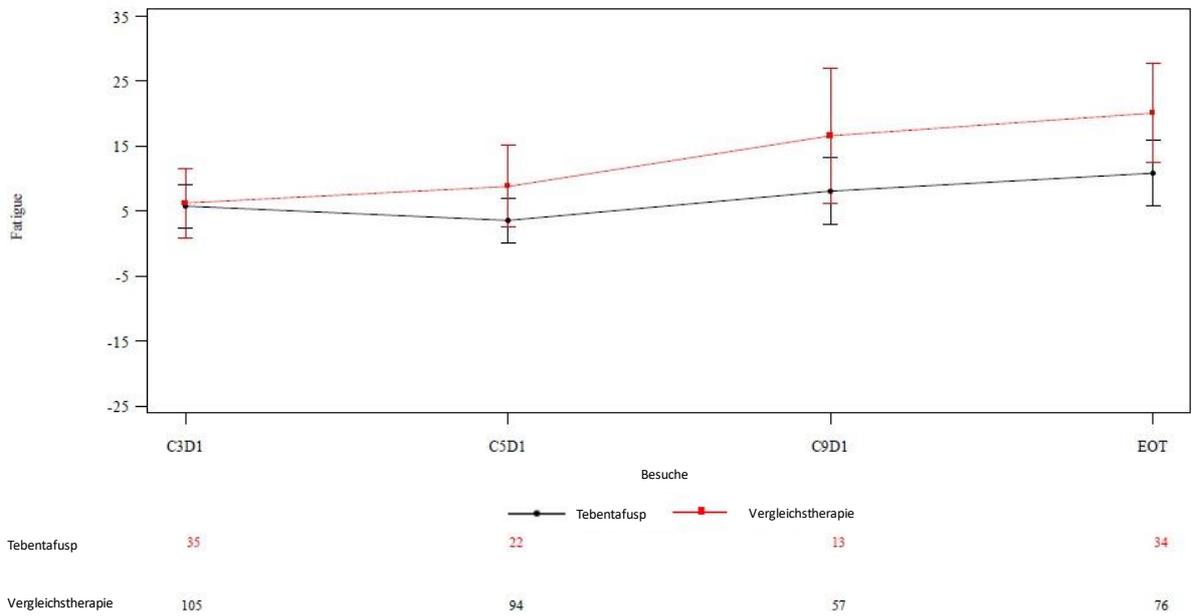
Dimension	Studienbesuch	Tebentafusp	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes	Mittelwert- Differenz	Hedges' g
Parameter	(n = 252)	(n = 126)	p-Wert^a	(95 %-KI)^b	
Globaler Gesundheitszustand/QoL					
Zyklus 9 Tag 1					
n	78	13			
Mittelwert (SD)	76,496 (16,814)	76,923 (18,369)	-0,427		-0,025
Median (Min; Max)	83,333 (16,667; 100,000)	83,333 (50,000; 100,000)	0,938		(-0,612; 0,562)
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	57	13			
Mittelwert (SD)	2,762 (36,356)	-8,846 (18,539)	11,608		0,342
Median (Min; Max)	0 (-66,667; 150,000)	-8,333 (-40,000; 33,3333)	0,108		(-0,263; 0,948)
Zyklus 13 Tag 1					
n	51	9			
Mittelwert (SD)	72,386 (20,309)	77,778 (16,137)	-5,392		-0,273
Median (Min; Max)	83,333 (33,333; 100,000)	83,333 (50,000; 100,000)	0,392		(-0,989; 0,438)
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	40	9			
Mittelwert (SD)	-4,392 (27,204)	-10,463 (19,208)	6,071		0,233
Median (Min; Max)	-9,091 (-50,000; 66,667)	-16,667 (-33,333; 25,000)	0,443		(-0,491; 0,958)
Zyklus 17 Tag 1					
n	26	6			
Mittelwert (SD)	72,436 (24,355)	84,722 (11,076)	-12,286		-0,542
Median (Min; Max)	83,333 (0,000; 100,000)	83,333 (66,667; 100,000)	0,078		(-1,439; 0,356)
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	18	6			
Mittelwert (SD)	-9,701 (31,453)	-4,167 (6,972)	-5,534		-0,199
Median (Min; Max)	0 (-100,000; 42,857)	0 (-16,667; 0,000)	0,494		(-1,124; 0,727)

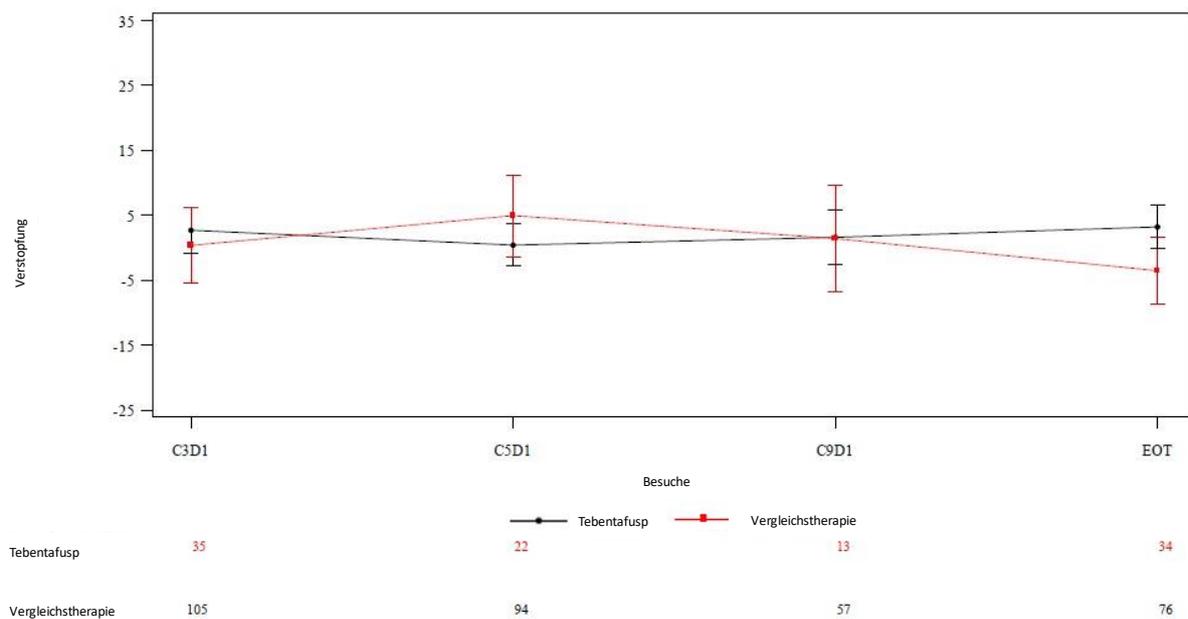
Dimension	Studienbesuch	Tebentafusp	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes	Mittelwert- Differenz	Hedges' g
Parameter	(n = 252)	(n = 126)	p-Wert^a	(95 %-KI)^b	
Globaler Gesundheitszustand/QoL					
Zyklus 21 Tag 1					
n	17	2			
Mittelwert (SD)	73,529 (15,091)	95,833 (5,893)	-22,304		-1,516
Median (Min; Max)	75,000 (41,667; 100,000)	95,833 (91,667; 100,000)	0,027		(-3,059; 0,026)
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	11	2			
Mittelwert (SD)	8,864 (37,373)	-4,167 (5,893)	13,031		0,365
Median (Min; Max)	0 (-30,000; 100,000)	-4,167 (-8,333; 0,000)	0,302		(-1,148; 1,878)
Zyklus 25 Tag 1					
n	11	1			
Mittelwert (SD)	71,212 (20,195)	100,000 (-)	-28,788		-1,426
Median (Min; Max)	75,000 (25,000; 100,000)	100,000 (100,000; 100,000)	NK		(-3,551; 0,700)
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	7	1			
Mittelwert (SD)	0,855 (37,525)	0,000 (-)	0,855		0,023
Median (Min; Max)	0 (-70,000; 42,857)	0,000 (0,000; 0,000)	NK		(-2,073; 2,118)
Zyklus 29 Tag 1					
n	13	1			
Mittelwert (SD)	76,923 (17,063)	100,000 (-)	-23,077		-1,352
Median (Min; Max)	75,000 (50,000; 100,000)	100,000 (100,000; 100,000)	NK		(-3,447; 0,742)
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	6	1			
Mittelwert (SD)	-7,554 (28,018)	0 (-)	-7,554		-0,270
Median (Min; Max)	-14,091 (-40,000; 42,857)	0 (0,000; 0,000)	NK		(-2,391; 1,852)

Dimension		Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes (n = 126)	Mittelwert- Differenz p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)			
Globaler Gesundheitszustand/QoL				
Ende der Behandlung				
n	102	55		
Mittelwert (SD)	68,219 (21,197)	67,576 (24,568)	0,643	0,029
Median (Min; Max)	66,667 (0,000; 100,000)	66,667 (0,000; 100,000)	0,870	(-0,299; 0,357)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	76	34		
Mittelwert (SD)	-7,975 (56,602)	-11,514 (35,902)	3,539	0,069
Median (Min; Max)	-9,545 (-100,000; 400,000)	-14,583 (-100,000; 100,000)	0,693	(-0,335; 0,474)
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.3. Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NK: nicht kalkulierbar; QoL: quality of life; SD: Standardabweichung Patienten, die mindestens 50% der QLQ-C30-Items ausfüllten, gelten als compliant. Lineare Transformation wird angewendet, um den Rohwert zu standardisieren. Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wird mit Hilfe von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt. Das MMRM-Modell hat die Veränderung des Dimensionen-Scores gegenüber dem Ausgangswert als Ergebnisvariable, mit der Behandlungsgruppe (binär), dem Zeitpunkt (kategorisch), dem LDH-Status (binär) und dem Ausgangswert (kontinuierlich) als Kovariaten. a: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket). b: Zwei Stichproben, zweiseitiger t-Test, tsum.test-Funktion in R (BSDA-Paket), Hedges' g und entsprechende KIs manuell mit Standardformeln berechnet.				

Zu Studienbeginn wurden für keine der Dimensionen des Fragebogens Unterschiede in den EORTC-QLQ-C30-Scores zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Im Allgemeinen waren die EORTC-QLQ-C30-Scores während der gesamten Studie zwischen den Behandlungsarmen ähnlich und blieben für die meisten Dimensionen stabil (Tabelle 4-27). Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der Mittelwerte der kleinsten Quadrate (engl. *least squares*, LS) gegenüber dem Ausgangswert wurden jedoch für Müdigkeit am Ende der Behandlung (10,9 vs. 20,1; $p = 0,0445$; Hedges' g -0,356 [95 %-KI: -0,763; 0,051]) und Schlaflosigkeit bei C5D1 (-9,3 vs. 2,8; $p = 0,0176$; Hedges' g -0,521 [95 %-KI: -0,989; -0,052]), beide zugunsten von Tebentafusp, und für Verstopfung am Ende der Behandlung (3,2 vs. -3,5; $p = 0,0296$; Hedges' g 0,488 [95 %-KI: 0,078; 0,897]), zugunsten der Vergleichstherapie, beobachtet. Die mittleren LS-Scores über die Zeit sind in Abbildung 3 für

die PRO- (engl. *patient reported outcome*) Symptome Fatigue, Schlaflosigkeit und Verstopfung dargestellt.





CXDX: Zyklus X Tag X; EORTC-QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; EOT: end of treatment; ITT: Intention to treat; LS: least squares, PRO: patient-reported outcome(s)

Abbildung 3: LS-Mittelwerte über die Zeit für ausgewählte PRO-Symptome - EORTC-QLQ-C30 (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der Lebensqualität

Hauptanalyse: Imputierter Datensatz

Die Analyse der anhaltenden Verschlechterung der Lebensqualität wurde unter Verwendung eines imputierten Datensatzes (siehe Tabelle 4-24) durchgeführt. Eine Verschlechterung der Lebensqualität wurde als eine Verschlechterung der QLQ-C30-Dimensions-Scores um 6,7 Punkte definiert, basierend auf den Ergebnissen einer von der EORTC durchgeführten Studie zu minimal wichtigen Unterschieden bei Patienten mit Melanom (Musoro et al., 2019). Für Tebentafusp (n = 221) wurde in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 4,40 Monaten (95 %-KI: 2,79-5,55 Monate) berechnet, für die Kontrollgruppe (n = 91) betrug diese 2,79 Monate (95 %-KI: 2,73-2,83 Monate) (HR 0,694; p = 0,019). Eine Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung einer Reduzierung des Scores von 10 Punkten durchgeführt, was mit der Literatur übereinstimmend ist (Nolte et al., 2020, Schjesvold et al., 2020). Hierbei wurde für Tebentafusp (n = 221) eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 5,75 Monaten (95 %-KI: 5,55-8,31 Monate) berechnet, für die Kontrollgruppe (n = 91) betrug diese 3,29 Monate (95 %-KI: 2,79-5,55 Monate) (HR 0,68; p = 0,028). Eine zweite Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung einer Reduzierung des Scores von 15 Punkten (was einer Reduzierung von 15 % entspricht)

durchgeführt, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Hierbei wurde für Tebentafusp (n = 221) eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 7,13 Monaten (95 %-KI: 5,55-8,31 Monate) berechnet, für die Kontrollgruppe (n = 91) betrug diese 3,68 Monate (95 %-KI: 2,79-8,31 Monate) (HR 0,667; p = 0,025) (siehe Tabelle 4-28).

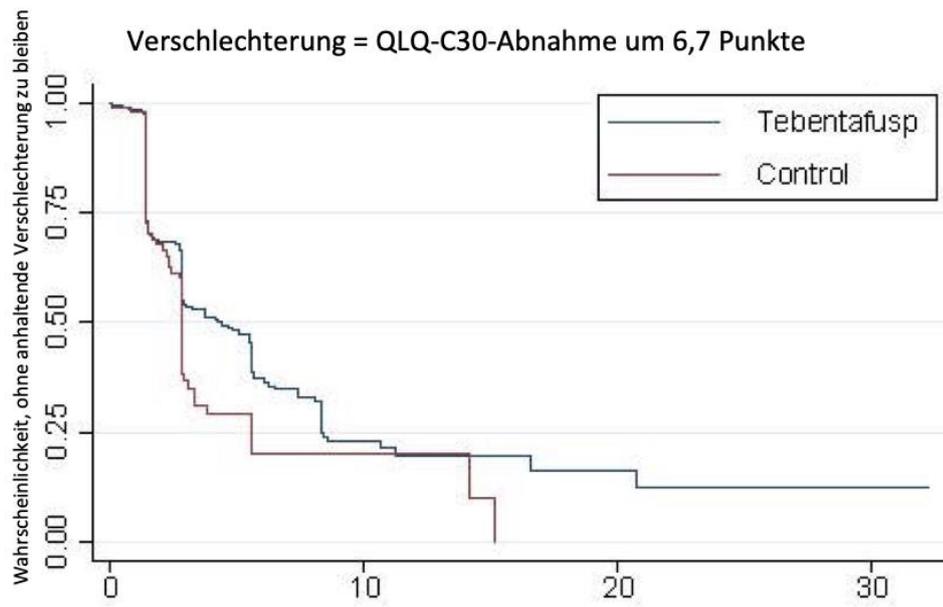
Kaplan-Meier-Kurven für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ sind in Abbildung 4 dargestellt.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Tebentafusp die Lebensqualität insgesamt länger aufrechterhält als die Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes.

Tabelle 4-28: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Scores in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (imputierter Datensatz) – Studie IMCgp100-202

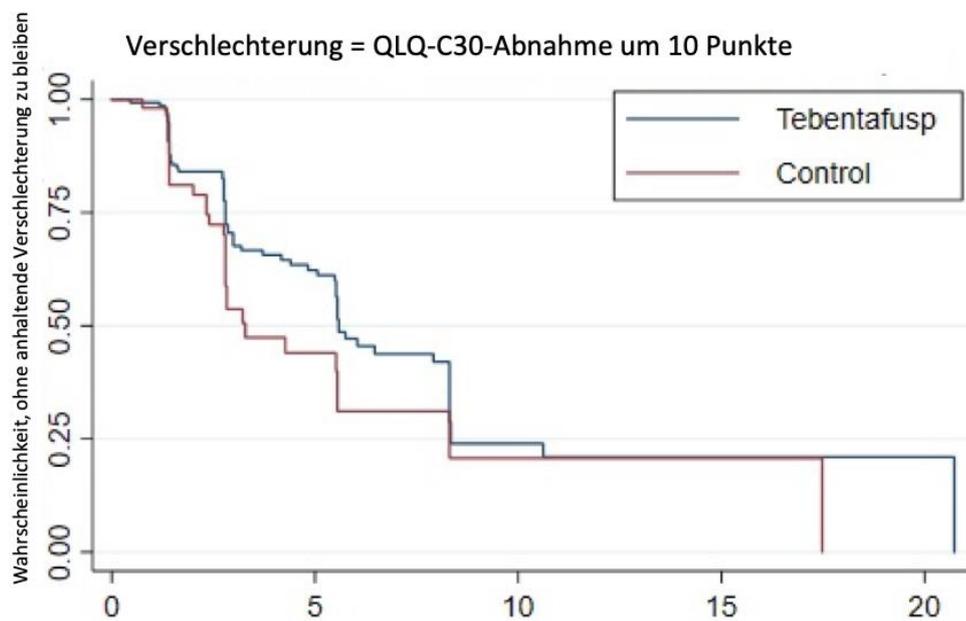
Verschlechterung um	Tebentafusp (n = 221) Monate (95 %-KI)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 91) Monate (95 %-KI)	Hazard Ratio (95 %-KI) p-Wert ^a
6,7 Punkte	4,40 (2,79; 5,55)	2,79 (2,73; 2,83)	0,694 (0,511; 0,942) 0,019
10 Punkte	5,75 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 5,55)	0,68 (0,483; 0,958) 0,028
15 Punkte	7,13 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 8,31)	0,667 (0,468; 0,951) 0,025

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; KI: Konfidenzintervall; QoL: quality of life
a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate unter Verwendung des Befehls „stcox“ in Stata.



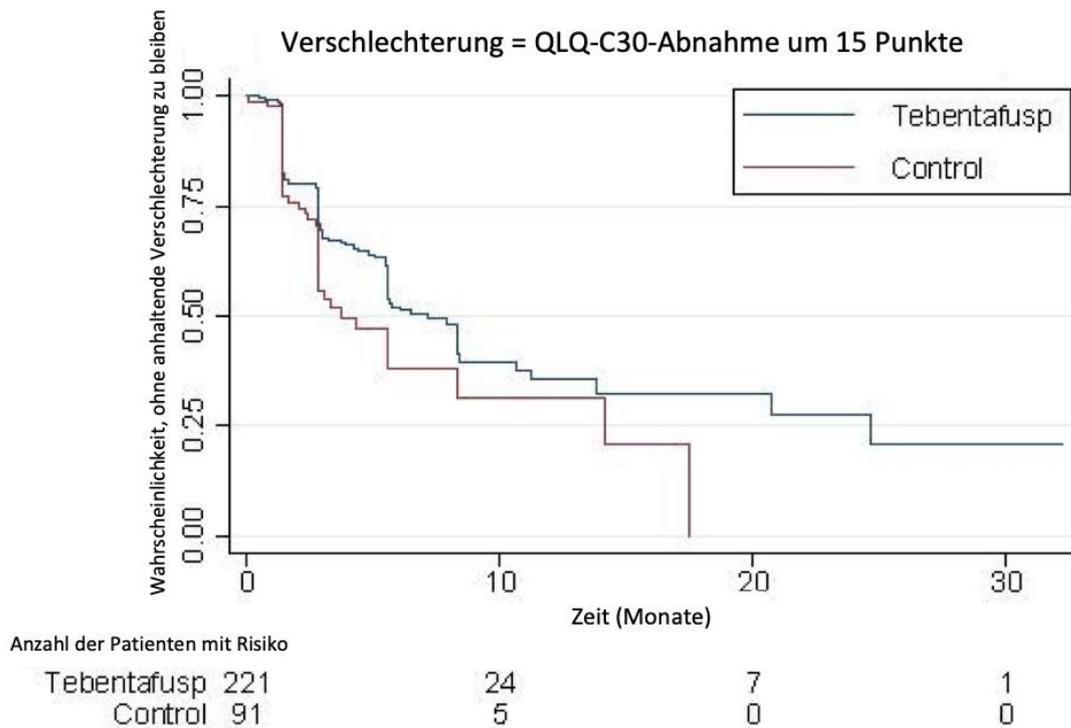
Anzahl der Patienten mit Risiko

Tebentafusp	221	16	4	1
Control	91	3	0	0



Anzahl der Patienten mit Risiko

Tebentafusp	142	54	8	3	1
Control	54	11	2	1	0



EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30; ITT: intention to treat

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (Imputiertes ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Sensitivitätsanalyse: vollständige Fallanalyse

Eine Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung der vollständigen Falldaten durchgeführt. Eine Verschlechterung der Lebensqualität wurde als eine Verschlechterung der QLQ-C30-Dimensions-Scores um 6,7 Punkte definiert, basierend auf den Ergebnissen einer von der EORTC durchgeführten Studie zu minimal wichtigen Unterschieden bei Patienten mit Melanom (Musoro et al., 2019). Für Tebentafusp (n = 142) wurde in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 5,49 Monaten (95 %-KI: 5,59 Monate-nicht kalkulierbar) berechnet, für die Kontrollgruppe (n = 54) betrug diese 2,79 Monate (95 %-KI: 2,76-3,22 Monate) (HR 0,711; p = 0,087). Eine Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung einer Reduzierung des Scores von 10 Punkten durchgeführt, was mit der Literatur übereinstimmend ist (Nolte et al., 2020, Schjesvold et al., 2020). Hierbei wurde für Tebentafusp (n = 142) eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 5,59 Monaten (95 %-KI: 5,52-8,31 Monate) berechnet, für die Kontrollgruppe (n = 54) betrug diese 3,29 Monate (95 %-KI: 2,79-5,55 Monate) (HR 0,657; p

= 0,056). Eine zweite Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung einer Reduzierung des Scores von 15 Punkten durchgeführt, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Hierbei wurde für Tebentafusp (n = 142) eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 5,59 Monaten (95 %-KI: 5,52-8,31 Monate) berechnet, für die Kontrollgruppe (n = 54) betrug diese 3,29 Monate (95 %-KI: 2,79-5,55 Monate) (HR 0,657; p = 0,056) (siehe Tabelle 4-29).

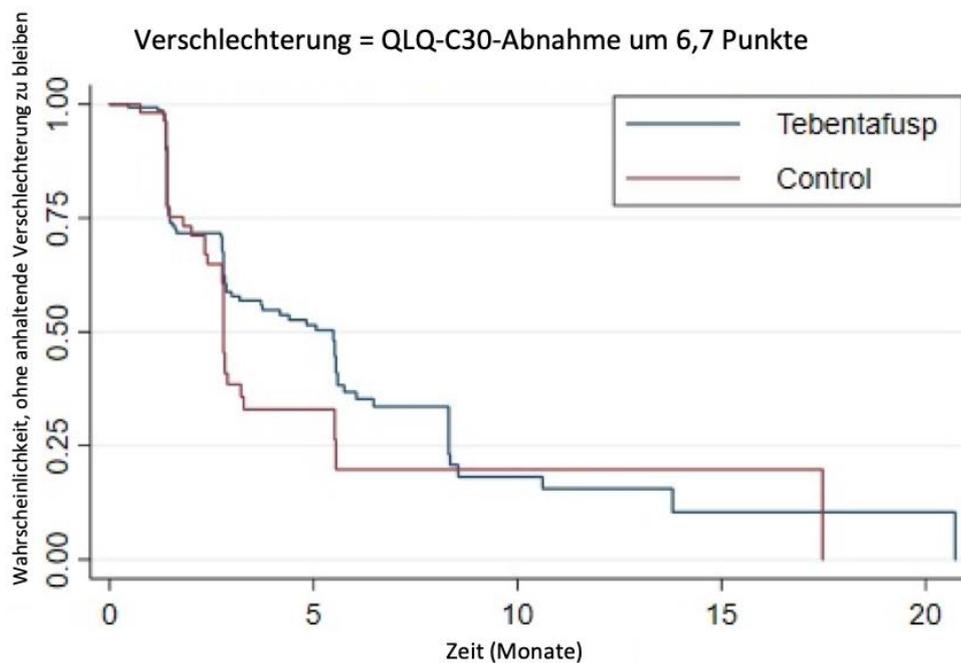
Kaplan-Meier-Kurven für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ sind in Abbildung 5 dargestellt.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Tebentafusp im Bereich der globalen Gesundheit die Lebensqualität länger aufrechterhält als die Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes.

Tabelle 4-29: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Scores in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QL“ nach Behandlungsarm (vollständiger Datensatz) – Studie IMCgp100-202

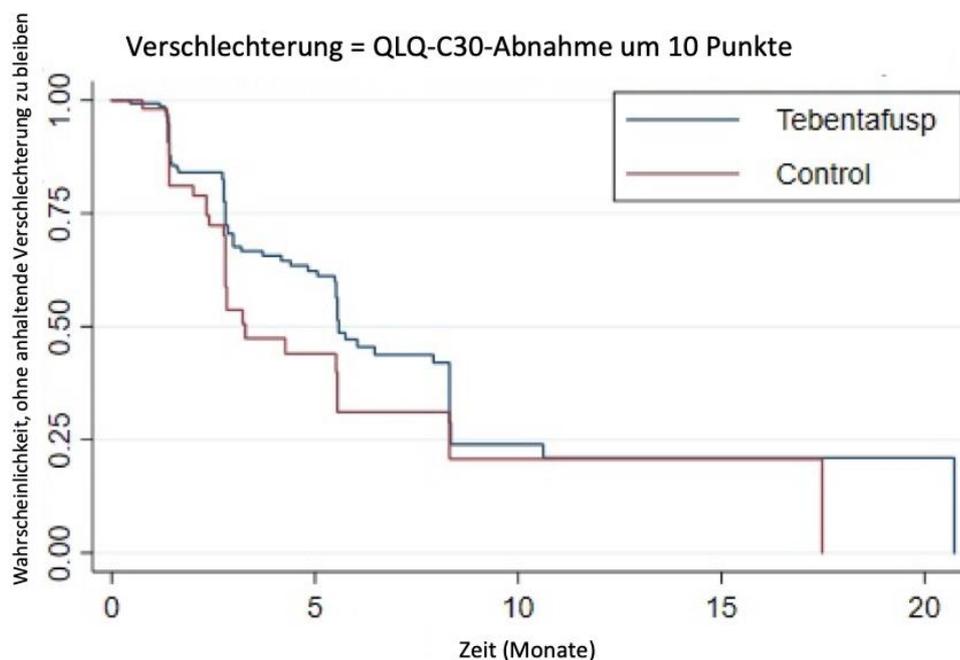
Verschlechterung um	Tebentafusp (n = 142) Monate (95 %-KI)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 54) Monate (95 %-KI)	Hazard Ratio (95 %-KI) p-Wert^a
6,7 Punkte	5,49 (2,86; 5,59)	2,79 (2,76; 3,22)	0,711 (0,481; 1,050) 0,087
10 Punkte	5,59 (5,52; 8,31)	3,29 (2,79; 5,55)	0,657 (0,426; 1,011) 0,056
15 Punkte	5,59 (5,52; 8,31)	3,29 (2,79; 5,55)	0,657 (0,426; 1,011) 0,056

EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; KI: Konfidenzintervall; QoL: quality of life; NA: nicht anwendbar (nicht aus den Daten abschätzbar)
a: Cox-Proportional-Hazard-Modell mit Behandlung als Kovariate unter Verwendung des Befehls „stcox“ in Stata.



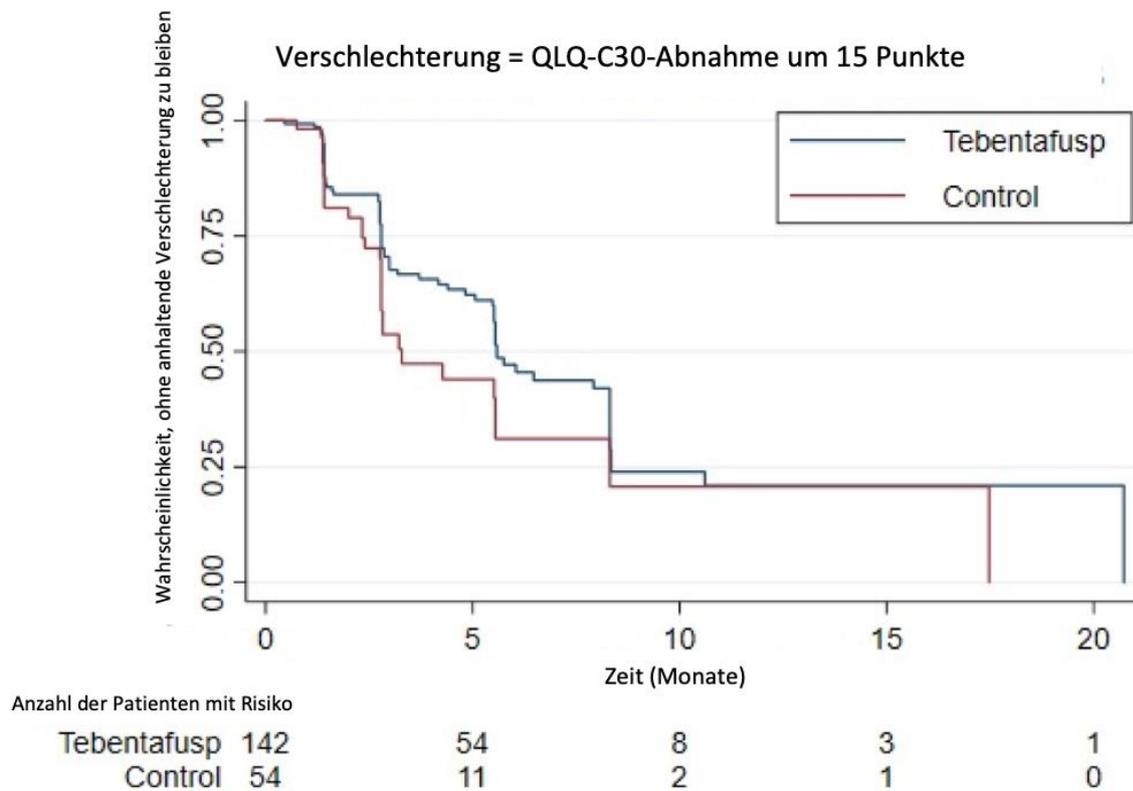
Anzahl der Patienten mit Risiko

Tebentafusp	142	46	7	2	1
Control	54	10	2	1	0



Anzahl der Patienten mit Risiko

Tebentafusp	142	54	8	3	1
Control	54	11	2	1	0



EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Tebentafusp die Lebensqualität insgesamt länger aufrechterhält als die Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes.

EQ-5D-5L

Sowohl im Tebentafusp-Arm als auch im Vergleichstherapie-Arm wurden die Patienten bis C17D1 als compliant eingestuft, wobei die Raten zwischen den Armen im Allgemeinen ähnlich waren (Tabelle 4-30). Danach blieben die Patienten im Tebentafusp-Arm bis C29D1 compliant, während die Compliance im Vergleichstherapie-Arm auf 40,0 % an C21D1 und 33,3 % an C25D1 und am Behandlungsende abnahm. Dabei waren die Werte für alle Dimensionen des Fragebogens gleich.

Tabelle 4-30: EQ-5D-5L-Compliance in der Dimension „VAS“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Dimension Studienbesuch	Tebentafusp (n = 252) n/m (%)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 126) n/m (%)
VAS		
Studienbeginn (Baseline)	194/252 (77,0)	78/126 (61,9)
Zyklus 3 Tag 1	157/229 (68,6)	57/94 (60,6)
Zyklus 5 Tag 1	127/191 (66,5)	31/51 (60,8)
Zyklus 9 Tag 1	83/121 (68,6)	14/20 (70,0)
Zyklus 13 Tag 1	51/74 (68,9)	8/14 (57,1)
Zyklus 17 Tag 1	27/45 (60,0)	6/9 (66,7)
Zyklus 21 Tag 1	17/29 (58,6)	2/5 (40,0)
Zyklus 25 Tag 1	12/19 (63,2)	1/3 (33,3)
Zyklus 29 Tag 1	14/14 (100)	2/3 (66,7)
Ende der Behandlung	5/13 (38,5)	1/3 (33,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.4. Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „VAS-Skala“ dargestellt. EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; VAS: visuelle Analogskala Patienten, die mindestens 50 % der EQ-5D-5L-Items ausfüllten, gelten als compliant. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die für den Baseline-Besuch randomisiert wurden und für die Post-Baseline-Besuche noch in Behandlung waren.</p>		

Tabelle 4-31: Veränderung des EQ-5D-5L-Scores in der Dimension „VAS“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Dimension	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes		Mittelwert- Differenz p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	(n = 126)		
VAS	Hedges' g (95 %-KI): 0,153 (0,024; 0,282) (Baseline bis Ende der Behandlung)			
Studienbeginn (Baseline)				
n	194	78		
Mittelwert (SD)	81,0 (16,36)	80,4 (18,31)	0,6	0,035
Median (Min; Max)	85,0 (20; 100)	84,5 (5; 100)	0,802	(-0,227; 0,298)
Zyklus 3 Tag 1				
n	160	58		
Mittelwert (SD)	81,9 (13,75)	78,0 (19,55)	3,9	0,252
Median (Min; Max)	85,0 (40; 100)	83,0 (7; 100)	0,166	(-0,050; 0,553)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	136	45		
Mittelwert (SD)	5,9 (38,10)	2,9 (25,44)	3	0,085
Median (Min; Max)	0 (-44; 324)	0 (-52; 92)	0,550	(-0,253; 0,422)
Zyklus 5 Tag 1				
n	129	33		
Mittelwert (SD)	82,3 (14,47)	80,5 (15,56)	1,8	0,122
Median (Min; Max)	85,0 (33; 100)	81,0 (26; 100)	0,550	(-0,260; 0,505)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	108	28		
Mittelwert (SD)	4,3 (29,70)	2,7 (26,53)	1,6	0,055
Median (Min; Max)	0 (-60; 200)	0 (-37; 105)	0,783	(-0,361; 0,471)
Zyklus 9 Tag 1				
n	85	14		
Mittelwert (SD)	80,6 (18,43)	82,9 (14,08)	-2,3	-0,128
Median (Min; Max)	86,0 (0; 100)	89,0 (50; 97)	0,595	(-0,694; 0,437)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	71	14		
Mittelwert (SD)	2,6 (33,81)	-2,9 (17,16)	5,5	0,173
Median (Min; Max)	2,2 (-100; 203)	-2,2 (-38; 30)	0,373	(-0,401; 0,747)

Dimension	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes		Mittelwert-Differenz	Hedges' g
Studienbesuch	Tebentafusp	(n = 126)	p-Wert^a	(95 %-KI)^b
Parameter	(n = 252)	(n = 126)		
VAS				
Zyklus 13 Tag 1				
n	54	9		
Mittelwert (SD)	81,8 (16,62)	87,4 (11,95)	-5,6 0,242	-0,348 (-1,056; 0,360)
Median (Min; Max)	88,5 (25; 100)	91,0 (62; 98)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	47	9		
Mittelwert (SD)	0,1 (25,57)	-2,9 (9,74)	3 0,548	0,126 (-0,588; 0,839)
Median (Min; Max)	0 (-65; 126)	-1,3 (-23; 9)		
Zyklus 17 Tag 1				
n	27	6		
Mittelwert (SD)	78,3 (17,30)	78,0 (29,39)	0,3 0,982	0,015 (-0,869; 0,900)
Median (Min; Max)	82,0 (25; 100)	90,5 (19; 96)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	22	6		
Mittelwert (SD)	-9,9 (22,80)	-7,4 (37,74)	-2,5 0,882	-0,095 (-0,998; 0,808)
Median (Min; Max)	-7,6 (-75; 36)	0 (-80; 32)		
Zyklus 21 Tag 1				
n	17	2		
Mittelwert (SD)	80,6 (17,67)	94,5 (0,71)	-13,9 0,005	-0,811 (-2,299; 0,677)
Median (Min; Max)	88,0 (29; 99)	94,5 (94; 95)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	13	2		
Mittelwert (SD)	0,3 (21,65)	-0,9 (5,88)	1,2 0,874	0,058 (-1,431; 1,546)
Median (Min; Max)	0 (-31; 54)	-0,9 (-5; 3)		

Dimension	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes		Mittelwert-Differenz	Hedges' g
Studienbesuch	Tebentafusp	(n = 126)	p-Wert^a	(95 %-KI)^b
Parameter	(n = 252)	(n = 126)		
VAS				
Zyklus 25 Tag 1				
n	12	1		
Mittelwert (SD)	76,8 (18,24)	95,0 (-)	-18,2 NK	-0,998 (-3,074; 1,078)
Median (Min; Max)	80,0 (31; 100)	95,0 (95; 95)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	8	1		
Mittelwert (SD)	-15,1 (22,20)	-4,0 (-)	-11,1 NK	-0,5 (-2,592; 1,592)
Median (Min; Max)	-12,5 (-65; 10)	-4,0 (-4; -4)		
Zyklus 29 Tag 1				
n	14	2		
Mittelwert (SD)	85,1 (13,16)	93,5 (3,54)	-8,4 0,094	-0,661 (-2,16; 0,839)
Median (Min; Max)	89,5 (51; 99)	93,5 (91; 96)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	9	2		
Mittelwert (SD)	0,7 (11,30)	-2,1 (1,37)	2,8 0,490	0,263 (-1,274; 1,799)
Median (Min; Max)	0 (-20; 15)	-2,1 (-3; -1)		
Ende der Behandlung				
n	111	59		
Mittelwert (SD)	73,3 (19,75)	71,3 (20,28)	2 0,538	0,100 (-0,216; 0,416)
Median (Min; Max)	79,0 (1; 100)	74,0 (18; 99)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	95	45		
Mittelwert (SD)	-7,5 (47,15)	-11,4 (30,76)	3,9 0,560	0,092 (-0,263; 0,446)
Median (Min; Max)	-5,6 (-99; 376)	-8,8 (-77; 84)		
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.5.1. Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „VAS“ dargestellt. EQ-5D-5L: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; Max: Maximum; Min: Minimum; NK: nicht kalkulierbar; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala Patienten, die mindestens 50% der EQ-5D-5L-Items ausfüllten, gelten als compliant. a: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket). b: Zwei Stichproben, zweiseitiger t-Test, tsum.test-Funktion in R (BSDA-Paket), Hedges' g und entsprechende KIs manuell mit Standardformeln berechnet.				

Zu Studienbeginn wurden keine Unterschiede in den EQ-5D-5L-Werten zwischen den Behandlungsarmen für irgendeine der Dimensionen beobachtet (Tabelle 4-31). Im Allgemeinen war während der gesamten Studie die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.3 Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Die wörtlichen Beschreibungen der unerwünschten Ereignisse wurden unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in die medizinische Terminologie eingeordnet und nach dem Grad der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute eingestuft. Unerwünschte Ereignisse wurden mit der primären System-Organ-Klasse (engl. system organ class = SOC) und dem bevorzugten Begriff (PT) unter Verwendung der neuesten Version von MedDRA kodiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.</p> <p>Um mögliche Unterschiede in der Dauer der Arzneimittelexposition zu berücksichtigen, wird auch die Expositions-bereinigte Inzidenzrate (engl. <i>exposure-adjusted incidence rate</i>, EAIR) pro 100 Patientenjahre angegeben. Die EAIR ist definiert als die Anzahl der gegenüber dem Arzneimittel exponierten Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer anschließenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat (d. h. bis zum Ende der Sicherheitsbeobachtungsphase/der anschließenden Therapie). Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden bis zur 90-tägigen Nachbeobachtungszeit erfasst. Gemäß dem Studienprotokoll wurden UEs und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) nach Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament eingestuft.</p> <p>Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. <i>treatment-emergent adverse events</i> = TEAEs) wurden definiert als UEs, die ab dem Datum der ersten Dosis (unabhängig von der Zeit) bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, begannen oder deren Schweregrad sich verschlechterte. Es wurden nur Krebstherapien berücksichtigt, deren Startdatum größer war als das Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments (d. h. nachfolgend). In dem Fall, in dem es nicht möglich war, ein UE als behandlungsbedingt oder nicht zu definieren, wurde das UE nach dem schlimmsten Fall, d. h. behandlungsbedingt, klassifiziert.</p> <p>Alle TEAEs wurden deskriptiv nach MedDRA-SOC und PT mit der Inzidenz (n, Anzahl der Patienten) und der Inzidenzrate (% , Prozentsatz) für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es wurden Tabellen erstellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle TEAEs - TEAEs, die in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen (einschließlich "möglicherweise in Zusammenhang stehend" oder "in Zusammenhang stehend") - TEAEs mit maximalem CTCAE-Grad 3 oder 4 - TEAEs mit maximalem CTCAE-Grad 3 oder 4, die in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen - TEAEs mit Todesfolge - TEAEs mit Todesfolge, die in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>- Alle SUEs (umfasst sowohl als SUEs meldepflichtige Todesfälle als auch nicht-tödliche SUEs)</p> <p>- Alle SUEs, die in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen</p> <p>- TEAEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studientherapie führten</p> <p>- TEAEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studientherapie führten und in ursächlichem Zusammenhang mit der Studientherapie stehen.</p> <p>Bei Zusammenfassungen von TEAEs, die zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen, wurden diese anhand der erhobenen Variable "Maßnahmen im Zusammenhang mit dem Studienmedikament" identifiziert, wenn die Variable den Wert "Medikament dauerhaft abgesetzt" aufwies.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)</p> <p>Die Inzidenz von TEAEs von besonderem Interesse wurde nach TEAE-Kategorien von besonderem Interesse und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt. Auf der Grundlage von Daten aus den laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien betrachtete der Sponsor die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. adverse event of special interest = AESI) für Tebentafusp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. cytokine release syndrome = CRS)</i> - <i>Hautausschlag</i> - <i>Leberfunktionstest-Erhöhungen (engl. liver function test = LFT elevations)</i> <p>Aufgrund der Entwicklung der Einstufung und der Terminologie ist es wahrscheinlich, dass CRS als UE zu wenig berichtet wird. Daher basierte die Inzidenz und der Schweregrad von CRS auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings für CRS (Lee et al., 2019). Durch die Einbeziehung von UE, Begleitmedikation und Vitaldaten wurde bestimmt, ob nach jeder verabreichten Dosis bei einem Patienten ein CRS auftrat und, wenn ja, mit welchem Grad. Mit diesem Ansatz wird die Inzidenz von CRS als AESI nicht mit Berichten von CRS als UE in UE-basierten Tabellen übereinstimmen.</p> <p><i>Hautausschlag</i> wurde anhand einer vom Sponsor zur Verfügung gestellten, medizinisch anerkannten Liste von PTs identifiziert:</p> <p>Die Liste der UE-Begriffe wurde aus früheren Tebentafusp-Studien übernommen. Neue Begriffe aus der in dieser Studie beobachteten SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, die in früheren Tebentafusp-Studien nicht berichtet wurden, wurden für die Aufnahme in die zusammengesetzte Liste „Hautausschlag“ von einem Kliniker beurteilt, der über die wörtlichen Begriffe hinaus keinen Zugang zu anderen Daten aus der Studie IMCgp100-202 hatte. Die endgültige Liste der Begriffe, die für die Aufnahme in die zusammengesetzte Liste für diese Studie ausgewählt wurden, umfasst:</p> <p><i>Blasen, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, Kontaktdermatitis, exfoliative Dermatitis, Dermatose, Arzneimittel-Eruption, Ekzem, Ekzem der Augenlider, Erythema multiforme, Exkoration, exfoliativer Hautausschlag, interstitielle granulomatöse Dermatitis, Lichenifikation, lichenoider Keratose, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Papel, Prurigo, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Seborrhoe, seborrhoische Dermatitis, Hautabschürfung, Hauterosion, Hautabschälung, Hautreizung, Hautplaque, solare Dermatitis, toxische Hauteruption und Urtikaria.</i></p>

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<i>Leberfunktionstest-Erhöhen</i> basierten auf der MedDRA-SMQ "Drug related hepatic disorders - comprehensive search" („Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche“). Es wurden sowohl Begriffe mit engem als auch mit weitem Umfang berücksichtigt.
AESI: adverse event of special interest; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
IMCgp100-202	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe wurde für die Studie IMCgp100-202 ein Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Das potenzielle Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auf Grund des Open-Label-Designs wird als niedrig eingestuft, weil der Eintritt eines unerwünschten Ereignisses frei von Subjektivität gemessen werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wird daher insgesamt mit niedrig bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

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

Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Behandlungsbedingte UEs wurden bei 245 Patienten (100 %) im Tebentafusp-Arm und 105 Patienten (94,6 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei 54,3 % bzw. 36,0 % der Patienten auf; 44,5 % bzw. 17,1 % der Patienten im Tebentafusp-Arm bzw. im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3 , die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden.

Die Inzidenz von SUEs betrug 28,2 % im Tebentafusp-Arm und 23,4 % im Vergleichstherapie-Arm. UEs, die zum Tod führten, wurden bei 1 Patienten (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Keine der unter Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (TEAEs), die im Tebentafusp-Arm (Lungenembolie) oder im Vergleichstherapie-Arm (linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenembolie) zum Tod führten, wurden als behandlungsbedingt angesehen.

Ein Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von behandlungsbedingten UEs trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm auf; 5 von 8 Patienten im Tebentafusp-Arm und 5 von 7 Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Gesamtübersicht der TEAEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Patienten mit	Tebenta- fusp (n = 245) n (%)	Vergleichs therapie nach Wahl des Arztes (n = 111) n (%)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert ^b		
			Risiko-Differenz ^b	Odds Ratio ^b	Relatives Risiko ^b
Jegliches UE	245 (100,0)	105 (94,6)	0,054 (0,012; 0,096) 0,0118	1,057 (1,011; 1,105) 0,0143	28,057 (1,566; 502,589) 0,024
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE ^a	243 (99,2)	91 (82,0)	0,172 (0,100; 0,244) < 0,0001	1,210 (1,108; 1,321) < 0,0001	26,703 (6,119; 116,534) < 0,0001
UE nach höchstem CTCAE-Grad					
1	14 (5,7)	24 (21,6)	-0,159 (-0,241; -0,077) 0,0001	0,264 (0,142; 0,491) < 0,0001	0,220 (0,109; 0,444) < 0,0001
2	98 (40,0)	41 (36,9)	0,031 (-0,078; 0,139) 0,5809	1,083 (0,812; 1,444) 0,5869	1,138 (0,717; 1,808) 0,58326877
3	117 (47,8)	36 (32,4)	0,153 (0,046; 0,260) 0,0051	1,472 (1,092; 1,985) 0,0111	1,904 (1,190; 3,046) 0,0072
4	15 (6,1)	2 (1,8)	0,043 (0,004; 0,082) 0,0295	3,398 (0,790; 14,607) 0,1002	3,554 (0,799; 15,817) 0,0959
5	1 (0,4)	2 (1,8)	-0,014 (-0,040; 0,012) 0,2935	0,227 (0,021; 2,472) 0,2233	0,223 (0,020; 2,490) 0,2230

	Tebenta- fusp (n = 245) n (%)	Vergleichs therapie nach Wahl des Arztes (n = 111) n (%)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert ^b		
			Risiko-Differenz ^b	Odds Ratio ^b	Relatives Risiko ^b
Patienten mit					
Jegliches UE mit CTCAE- Grad ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	0,182 (0,074; 0,291) 0,0010	1,506 (1,146; 1,980) 0,0033	2,108 (1,328; 3,345) 0,0016
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	109 (44,5)	19 (17,1)	0,274 (0,180; 0,367) < 0,0001	2,599 (1,686; 4,006) < 0,0001	3,881 (2,229; 6,757) < 0,0001
Jegliches SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	0,0474 (-0,049; 0,144) 0,3374	1,202 (0,813; 1,778) 0,3560	1,282 (0,762; 2,156) 0,3496
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes SUE	54 (22,0)	8 (7,2)	0,148 (0,076; 0,219) < 0,0001	3,058 (1,507; 6,207) 0,0020	3,640 (1,668; 7,942) 0,0012
Jegliches UE, das zum Tod führte	1 (0,4)	2 (1,8)	-0,014 (-0,040; 0,012) 0,2935	0,227 (0,021; 2,472) 0,2233	0,223 (0,020; 2,490) 0,2230
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE, das zum Tod führte	0	0	-	-	-
Jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	8 (3,3)	7 (6,3)	-0,030 (-0,081; 0,020) 0,2370	0,518 (0,193; 1,393) 0,1922	0,502 (0,177; 1,419) 0,1935
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	5 (2,0)	5 (4,5)	-0,025 (-0,067; 0,018) 0,2553	0,453 (0,134; 1,533) 0,2031	0,442 (0,125; 1,558) 0,2038

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes (n = 111) n (%)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert ^b		
			Risiko- Differenz ^b	Odds Ratio ^b	Relatives Risiko ^b
Jegliches UE, das zu einer Dosis- oder Infusionsunterbrechung führte	62 (25,3)	27 (24,3)	0,010 (-0,087; 0,106) 0,8421	1,040 (0,703; 1,540) 0,8433	1,054 (0,626; 1,774) 0,8429
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE, das zu einer Dosis- oder Infusionsunterbrechung führte	44 (18,0)	23 (20,7)	-0,028 (-0,117; 0,062) 0,5450	0,867 (0,552; 1,362) 0,5348	0,838 (0,477; 1,471) 0,5372

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event

Patienten mit mehreren Ereignissen in der gleichen Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie werden in jeder dieser Kategorien einmal gezählt.

Beinhaltet UEs mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder UEs vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis zunahm, bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat).

a: Nach Beurteilung durch den Prüfer. Fehlende Antworten wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend gezählt.

b: Relatives Risiko, Risiko-Differenz und Odds Ratio zwischen den Behandlungsgruppen, P-Wert für den Behandlungsvergleich unter Verwendung eines statistischen Standardverfahrens. Es wird dem IQWiG-Methodenpapier 6.1 gefolgt, dass beim Auftreten von Nullzellen beim Relativen Risiko und Odds Ratio den Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel zu addieren ist.

Analyse der unerwünschten Ereignisse

Alle unerwünschten Ereignisse

Bei insgesamt 245 Patienten (100 %), die Tebentafusp erhielten, und 105 Patienten (94,6 %), die die Vergleichstherapie erhielten, traten behandlungsbedingte UEs auf. Bereinigt um die Exposition lagen die Inzidenzraten bei 15726,9 bzw. 1436,9 pro 100 Patientenjahre. Die Systemorganklassen, in denen am häufigsten behandlungsbedingte UEs berichtet wurden (≥ 50 % der Patienten im Tebentafusp-Arm bzw. im Vergleichstherapie-Arm), waren Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (94,3 % vs. 50,5 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (93,5 % vs. 45,9 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (79,2 % vs. 59,5 %), Untersuchungen (53,9 % vs. 33,3 %), Gefäßerkrankungen (53,5 % vs. 13,5 %) und Erkrankungen des Nervensystems (51,8 % vs. 27,0 %).

Behandlungsbedingte UEs (PTs) mit der höchsten Inzidenz (≥ 30 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren Pyrexie (76,3 % vs 7,2 %), Pruritus (69,0 % vs 23,4 %), Hautausschlag (55,1 % vs 16,2 %), Müdigkeit (51,0 % vs. 35,1 %), Übelkeit (49,0 % vs. 26,1 %), Schüttelfrost (47,8 % vs. 3,6 %), Hypotonie (38,8 % vs. 2,7 %), trockene Haut (31,4 % vs. 3,6 %), Kopfschmerzen (30,6 % vs. 9,9 %) und makulo-papulöser Hautausschlag (30,6 % vs. 8,1 %). Diese Ereignisse traten im Tebentafusp-Arm mit einer mehr als 10 Prozentpunkte höheren Häufigkeit auf als in den Vergleichstherapie-Armen und sind konsistent mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 10 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)		
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Patienten mit jeglichem behandlungsbedingtem UE	245 (100,0)	15726,9	105 (94,6)	1436,9
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (25,7)	44,4	15 (13,5)	29,5
Anämie	25 (10,2)	14,6	4 (3,6)	7,5
Erkrankungen des Immunsystems	55 (22,4)	35,6	0	0
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^b	51 (20,8)	32,4	0	0
Endokrine Erkrankungen	5 (2,0)	2,7	23 (20,7)	55,0
Hypothyreose	3 (1,2)	1,6	12 (10,8)	26,1
Hyperthyreose	2 (0,8)	1,1	13 (11,7)	27,3
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	110 (44,9)	99,1	29 (26,1)	66,9
Verminderter Appetit	45 (18,4)	26,9	15 (13,5)	29,9
Hypophosphatämie	27 (11,0)	16,5	2 (1,8)	3,8
Erkrankungen des Nervensystems	127 (51,8)	140,0	30 (27,0)	71,3
Kopfschmerzen	75 (30,6)	60,1	11 (9,9)	22,3
Schwindel	27 (11,0)	16,6	9 (8,1)	17,5
Parästhesie	27 (11,0)	16,3	1 (0,9)	1,9
Augenerkrankungen	79 (32,2)	64,5	15 (13,5)	31,2
Periorbitales Ödem	26 (10,6)	16,1	1 (0,9)	1,9
Gefäßerkrankungen	131 (53,5)	136,5	15 (13,5)	30,6
Hypotonie	95 (38,8)	78,1	3 (2,7)	5,7
Hypertonie	38 (15,5)	24,2	8 (7,2)	15,3
Hautrötung	25 (10,2)	14,7	1 (0,9)	1,9

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	93 (38,0)	76,5	23 (20,7)	49,2
Husten	44 (18,0)	28,5	11 (9,9)	22,1
Dyspnoe	32 (13,1)	19,4	7 (6,3)	13,2
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	194 (79,2)	333,3	66 (59,5)	244,6
Übelkeit	120 (49,0)	114,2	29 (26,1)	68,6
Erbrechen	73 (29,8)	54,6	10 (9,0)	19,2
Diarrhoe	61 (24,9)	42,7	22 (19,8)	49,7
Unterleibsschmerzen	60 (24,5)	40,0	17 (15,3)	34,0
Oberbauchschmerzen	50 (20,4)	31,5	14 (12,6)	28,1
Verstopfung	44 (18,0)	26,8	13 (11,7)	26,7
Leber- und Gallenerkrankungen	51 (20,8)	32,1	17 (15,3)	32,9
Hyperbilirubinämie	28 (11,4)	16,4	8 (7,2)	15,0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	229 (93,5)	2141,9	51 (45,9)	160,4
Pruritus	169 (69,0)	323,8	26 (23,4)	60,9
Hautausschlag	135 (55,1)	176,6	18 (16,2)	37,1
Trockene Haut	77 (31,4)	59,1	4 (3,6)	7,8
Makulo-papulöser Hautausschlag	75 (30,6)	59,9	9 (8,1)	17,6
Erythem	60 (24,5)	42,4	1 (0,9)	1,8
Exfoliation der Haut	51 (20,8)	34,0	2 (1,8)	3,7
Veränderung der Haarfarbe	48 (19,6)	31,5	0	0
Vitiligo	40 (16,3)	25,8	4 (3,6)	7,7
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	116 (47,3)	108,2	35 (31,5)	98,3
Arthralgie	53 (21,6)	34,8	18 (16,2)	41,1
Rückenschmerzen	45 (18,4)	28,8	9 (8,1)	18,0

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	231 (94,3)	1939,6	56 (50,5)	172,3
Fieber	187 (76,3)	387,7	8 (7,2)	15,2
Müdigkeit	125 (51,0)	124,4	39 (35,1)	101,4
Schüttelfrost	117 (47,8)	113,3	4 (3,6)	7,6
Periphere Ödeme	66 (26,9)	45,6	3 (2,7)	5,6
Asthenie	38 (15,5)	23,2	9 (8,1)	17,7
Gesichtsödeme	25 (10,2)	15,1	2 (1,8)	3,7
Untersuchungen^c	132 (53,9)	137,9	37 (33,3)	87,2
Erhöhte AST	56 (22,9)	36,6	11 (9,9)	21,4
Erhöhte ALT	51 (20,8)	33,4	12 (10,8)	23,5
Erhöhte Lipase	35 (14,3)	21,7	7 (6,3)	13,4
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Patienten mit mehreren behandlungsbedingten UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.</p> <p>Beinhaltet behandlungsbedingte UEs mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder UEs vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis zunahm, bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.</p> <p>a: EAIR ist definiert als die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Exposition die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses.</p> <p>b: Nach Angaben des Prüfers basierend auf den Kriterien von (Lee et al., 2014).</p> <p>c: Diese SOC umfasst Laboranomalien, die vom Prüfer als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, und spiegelt nicht alle Laboranomalien wider, die im Rahmen der Studie gemeldet wurden.</p>				

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad

Insgesamt traten bei 133 Patienten (54,3 %) im Tebentafusp-Arm und bei 40 Patienten (36,0 %) im Vergleichstherapie-Arm behandlungsbedingte UEs eines Grades ≥ 3 auf. Bereinigt um die Exposition lagen die Inzidenzraten bei 143,8 bzw. 95,0 pro 100 Patientenjahre. Systemorganklassen, in denen behandlungsbedingte UEs vom Grad ≥ 3 am häufigsten berichtet wurden (≥ 10 % der Patienten in beiden Armen von Tebentafusp oder der Vergleichstherapie),

waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (20,0 % vs. 0 %), Untersuchungen (15,1 % vs. 8,1 %) und Gefäßerkrankungen (11,4 % vs. 2,7 %).

Behandlungsbedingte UEs (PTs) des Grades ≥ 3 mit der höchsten Inzidenz (≥ 5 % der Patienten im Tebentafusp- oder Vergleichstherapie-Arm) waren Hautausschlag (9,4 % vs 0 %), Hypertonie (8,6 % vs 2,7 %), makulo-papulöser Hautausschlag (8,6 % vs 0 %), erhöhte AST, Müdigkeit (jeweils 5,3 % vs 0,9 %) und erhöhte Lipase (4,1 % vs 5,4 %) (Tabelle 4-36).

Tabelle 4-36: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 , aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 1 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Patienten mit jeglichem behandlungsbedingtem UE des Grades ≥ 3	133 (54,3)	143,8	40 (36,0)	95,0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (3,7)	5,0	2 (1,8)	3,7
Harnwegsinfektion	3 (1,2)	1,6	0	0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,6)	2,2	2 (1,8)	3,7
Tumorschmerzen	3 (1,2)	1,6	0	0
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (4,1)	5,6	2 (1,8)	3,7
Lymphopenie	7 (2,9)	3,9	0	0
Thrombopenie	1 (0,4)	0,5	2 (1,8)	3,7
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (6,1)	8,5	5 (4,5)	9,6
Hypophosphatämie	10 (4,1)	5,6	1 (0,9)	1,9
Dehydrierung	0	0	2 (1,8)	3,7
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2,9)	3,9	6 (5,4)	11,6
Synkope	3 (1,2)	1,7	0	0
Gefäßerkrankungen	28 (11,4)	16,9	3 (2,7)	5,6
Hypertonie	21 (8,6)	12,5	3 (2,7)	5,6
Hypotonie	8 (3,3)	4,4	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,9)	3,8	7 (6,3)	13,1
Lungenembolie	2 (0,8)	1,1	4 (3,6)	7,4

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,3)	7,3	8 (7,2)	15,3
Übelkeit	5 (2,0)	2,7	1 (0,9)	1,9
Unterleibsschmerzen	4 (1,6)	2,2	3 (2,7)	5,6
Diarrhoe	3 (1,2)	1,6	3 (2,7)	5,6
Erbrechen	3 (1,2)	1,6	0	0
Colitis	0	0	2 (1,8)	3,7
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (6,1)	8,3	5 (4,5)	9,3
Hyperbilirubinämie	8 (3,3)	4,4	5 (4,5)	9,3
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	49 (20,0)	33,6	0	0
Hautausschlag	23 (9,4)	13,9	0	0
Makulo-papulöser Hautausschlag	21 (8,6)	12,7	0	0
Pruritus	11 (4,5)	6,3	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (8,6)	11,9	2 (1,8)	3,7
Müdigkeit	13 (5,3)	7,2	1 (0,9)	1,8
Fieber	9 (3,7)	5,0	1 (0,9)	1,8

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Untersuchungen ^b	37 (15,1)	22,9	9 (8,1)	17,3
Erhöhte AST	13 (5,3)	7,3	1 (0,9)	1,8
Erhöhte Lipase	10 (4,1)	5,7	6 (5,4)	11,4
Erhöhte ALT	8 (3,3)	4,4	2 (1,8)	3,7
Erhöhte GGT	4 (1,6)	2,2	0	0
Erhöhte Blut-ALP	3 (1,2)	1,6	0	0

ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Patienten mit mehreren behandlungsbedingten UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.

Beinhaltet behandlungsbedingte UEs mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder UEs vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis zunahm, bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat).

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.

a: EAIR ist definiert als die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Exposition die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses.

b: Diese SOC umfasst Laboranomalien, die vom Prüfer als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, und spiegelt nicht alle Laboranomalien wider, die im Rahmen der Studie gemeldet wurden.

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

Insgesamt traten bei 243 Patienten (99,2 %) im Tebentafusp-Arm und bei 91 Patienten (82,0 %) im Vergleichstherapie-Arm behandlungsbedingte UEs auf, unabhängig vom Schweregrad, die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden. Systemorganklassen, in denen am häufigsten (≥ 50 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) behandlungsbedingte UEs berichtet wurden, waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (93,1 % vs. 42,3 %), Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (92,2 % vs. 36,0 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (62,9 % vs. 35,1 %).

Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende behandlungsbedingte UEs (PTs) mit der höchsten Inzidenz (≥ 30 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren Fieber (75,5 % vs 2,7 %), Pruritus (69,0 % vs 20,7 %), Hautausschlag (55,1 % vs 13,5 %), Schüttelfrost (46,5 % vs 2,7 %), Übelkeit (42,9 % vs 18,9 %), Müdigkeit (41,2 % vs 26,1 %), Hypotonie (38,0 % vs 0 %) und makulo-papulöser Hautausschlag (30,2 % vs 8,1 %). Diese Ereignisse traten im Tebentafusp-Arm mit einer mehr als 10 Prozentpunkte höheren Häufigkeit auf als in den Vergleichstherapie-Armen und sind konsistent mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp. Ein mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes behandlungsbedingtes UE, das mit einer mehr als 10 Prozentpunkte höheren Häufigkeit im Vergleichstherapie-Arm als im Tebentafusp-Arm auftrat, war Hyperthyreose (11,7 % vs. 0,4 %).

Behandlungsbedingte UEs eines Grades ≥ 3 , die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden, wurden bei 109 Patienten (44,5 %) im Tebentafusp-Arm und bei 19 Patienten (17,1 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende behandlungsbedingte UEs (PTs) des Grades ≥ 3 mit der höchsten Inzidenz (≥ 5 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren Hautausschlag (9,4 % vs. 0 %), makulo-papulöser Hautausschlag (8,6 % vs. 0 %) und erhöhte Lipase (3,7 % vs. 5,4 %) (Tabelle 4-37).

Tabelle 4-37: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei $\geq 10\%$ der Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Patienten mit jeglichem mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendem behandlungsbedingtem UE	243 (99,2)	109 (44,5)	91 (82,0)	19 (17,1)
Erkrankungen des Immunsystems	53 (21,6)	3 (1,2)	0	0
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^a	51 (20,8)	2 (0,8)	0	0
Endokrine Erkrankungen	3 (1,2)	0	21 (18,9)	0
Hyperthyreose	1 (0,4)	0	13 (11,7)	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	79 (32,2)	11 (4,5)	12 (10,8)	1 (0,9)
Verminderter Appetit	30 (12,2)	0	6 (5,4)	0
Erkrankungen des Nervensystems	100 (40,8)	4 (1,6)	13 (11,7)	2 (1,8)
Kopfschmerzen	53 (21,6)	1 (0,4)	3 (2,7)	1 (0,9)
Augenerkrankungen	60 (24,5)	2 (0,8)	6 (5,4)	1 (0,9)
Periorbitales Ödem	26 (10,6)	0	0	0
Gefäßerkrankungen	117 (47,8)	16 (6,5)	3 (2,7)	1 (0,9)
Hypotonie	93 (38,0)	8 (3,3)	0	0
Hautrötung	25 (10,2)	0	1 (0,9)	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	154 (62,9)	10 (4,1)	39 (35,1)	5 (4,5)
Übelkeit	105 (42,9)	2 (0,8)	21 (18,9)	0
Erbrechen	64 (26,1)	1 (0,4)	7 (6,3)	0
Unterleibsschmerzen	33 (13,5)	4 (1,6)	3 (2,7)	1 (0,9)
Diarrhoe	31 (12,7)	2 (0,8)	16 (14,4)	3 (2,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	228 (93,1)	49 (20,0)	47 (42,3)	0
Pruritus	169 (69,0)	11 (4,5)	23 (20,7)	0
Hautausschlag	135 (55,1)	23 (9,4)	15 (13,5)	0
Makulo-papulöser Hautausschlag	74 (30,2)	21 (8,6)	9 (8,1)	0
Trockene Haut	72 (29,4)	0	4 (3,6)	0
Erythem	56 (22,9)	0	1 (0,9)	0
Exfoliation der Haut	50 (20,4)	1 (0,4)	2 (1,8)	0
Veränderung der Haarfarbe	48 (19,6)	1 (0,4)	0	0

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				
Vitiligo	40 (16,3)	0	4 (3,6)	0
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	63 (25,7)	1 (0,4)	14 (12,6)	0
Arthralgie	27 (11,0)	0	9 (8,1)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	226 (92,2)	16 (6,5)	40 (36,0)	1 (0,9)
Fieber	185 (75,5)	9 (3,7)	3 (2,7)	0
Schüttelfrost	114 (46,5)	1 (0,4)	3 (2,7)	0
Müdigkeit	101 (41,2)	7 (2,9)	29 (26,1)	1 (0,9)
Asthenie	27 (11,0)	0	8 (7,2)	0
Untersuchungen ^b	104 (42,2)	30 (12,2)	26 (23,4)	8 (7,2)
Erhöhte AST	47 (19,2)	11 (4,5)	9 (8,1)	0
Erhöhte ALT	43 (17,6)	7 (2,9)	8 (7,2)	2 (1,8)
Erhöhte Lipase	32 (13,1)	9 (3,7)	7 (6,3)	6 (5,4)
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert. a: Nach Angaben des Prüfers basierend auf den Kriterien von (Lee et al., 2014). b: Diese SOC umfasst Laboranomalien, die vom Prüfer als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, und spiegelt nicht alle Laboranomalien wider, die im Rahmen der Studie gemeldet wurden.				

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)

In diesem Abschnitt wird eine Analyse der AESIs Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), Leberenzym-Erhöhung und Hautausschlag vorgestellt, die in dieser Studie prospektiv definiert wurden.

Zytokin-Freisetzungssyndrom nach Einschätzung des Prüfers

Basierend auf der Beurteilung des Prüfers wurde bei 51 Patienten (20,8 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichstherapie-Arm ein UE als CRS gemeldet; alle diese Ereignisse wurden als behandlungsbedingt angesehen. Zwei Patienten (0,8 %), die Tebentafusp erhielten, hatten ein CRS des Grades 3; es gab keine CRS-Ereignisse des Grades 4 oder 5. Schwerwiegende CRS-Ereignisse wurden bei 24 Patienten (9,8 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts

waren alle CRS-Ereignisse abgeklungen. Ein Patient (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten ein CRS-Ereignis, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte.

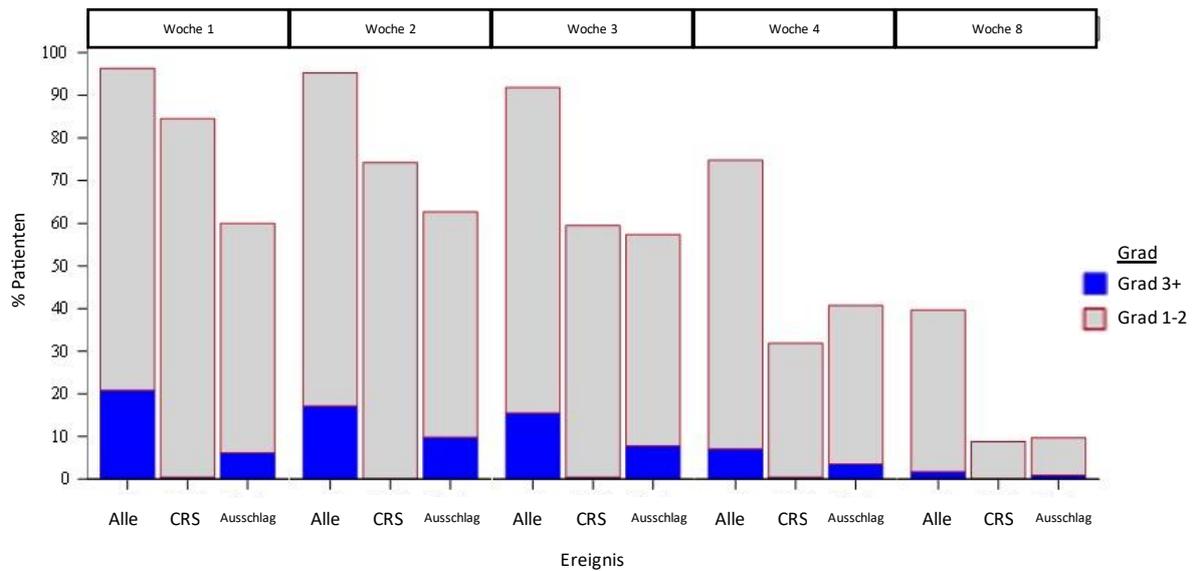
Kurze Beschreibungen für die 2 Patienten mit einem vom Prüfer festgestellten CRS des Grades 3 sind nachfolgend aufgeführt. Diese Ereignisse wurden vom Sponsor als Grad-2-Ereignisse eingestuft, da keiner von ihnen High-Flow-Sauerstoff oder Vasopressoren gemäß der ASTCT-Konsenseinstufung für CRS (Lee et al., 2019) benötigte.

Eine 66-jährige Frau, die in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, erhielt eine Dosis des Studienmedikaments. Nach der ersten und einzigen Dosis erlitt die Patientin ein behandlungsbedingtes SUE mit CRS-Grad 3, das zum Abbruch der Behandlung führte. Zu den Anzeichen/Symptomen gehörten Fieber, Hypotonie und Dyspnoe. Die Patientin wurde mit intravenöser Flüssigkeit, Hydrocortison, Sauerstoff (< 6 l/min) und Paracetamol behandelt. Es wurde kein Einsatz von Vasopressoren gemeldet. Die Patientin erlitt außerdem einen vorübergehenden Transaminasenanstieg der Stufe 3, eine Atelektase der Stufe 3 und eine metabolische Azidose der Stufe 3. Das CRS-Ereignis klang 5 Tage nach Beginn ab.

Eine 67-jährige Frau, die in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, erhielt 16 Dosen des Studienmedikaments und brach die Behandlung aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung ab. Die Patientin erlebte ein SUE mit CRS-Grad 3 nach der ersten Dosis. Zu den Anzeichen/Symptomen gehörten Fieber (maximale Temperatur 38,7 °C), Hypotonie (Blutdruck 177/83 mmHg vor der Dosis, minimal 100/50 mmHg), Zittern und Erbrechen. Die Patientin wurde mit Methylprednisolon und intravenöser Flüssigkeit behandelt. Es wurde kein Einsatz von Vasopressoren berichtet. Das CRS-Ereignis klang 2 Tage nach dem Auftreten ab.

Zytokin-Freisetzungssyndrom basierend auf der Beurteilung des Sponsors

Basierend auf der Beurteilung durch den Sponsor traten bei 217 Patienten (88,6 %) im Tebentafusp-Arm und bei 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm CRS auf, darunter 2 (0,8 %) bzw. keine Patienten mit CRS des Grades 3; es gab keine CRS der Grade 4 oder 5 in beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines vom Sponsor bestätigten CRS betrug einen Tag (Spanne 1 bis 225 Tage) im Tebentafusp-Arm und 24 Tage (Spanne 1 bis 30 Tage) im Vergleichstherapie -Arm. Die CRS-Ereignisse nahmen in Häufigkeit und Schwere nach den ersten 3 Dosen ab (Abbildung 6) und führten nur selten (3/245 [1,2 %]) zu einem Behandlungsabbruch.



ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; SOC: system organ class

Anzahl der Patienten in Woche 1 (Dosis 1) = 245, Woche 2 (Dosis 2) = 233, Woche 3 (Dosis 3) = 232, Woche 4 (Dosis 4) = 226, und Woche 8 (Dosis 8) = 227.

Hinweis: CRS basiert auf einer medizinischen Beurteilung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings für CRS (Lee et al., 2019). Ausschlag basiert auf Komposita von bevorzugten Begriffen hauptsächlich aus der SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes.

Abbildung 6: Inzidenz von mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden AESIs nach Woche während der Behandlung mit Tebentafusp (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Kurze Beschreibungen für die 2 Patienten mit vom Sponsor bestätigtem CRS vom Grad 3 sind nachfolgend aufgeführt.

Ein 68-jähriger Mann, der in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, erhielt 20 Dosen des Studienmedikaments und brach die Studie aufgrund einer Krankheitsprogression ab. Basierend auf der Beurteilung des Sponsors erlitt der Patient nach der C2D1-Dosierung ein AESI mit CRS-Grad 3. Zu den Anzeichen/Symptomen gehörten Fieber (maximale Temperatur 38,5 °C), Hypotonie (Blutdruck 157/90 mmHg vor der Dosis, minimal 99/50 mmHg). Der Patient wurde mit intravenöser Flüssigkeit, Paracetamol und Sauerstoff (94 % bis 98 % Fraktion des inspirierten Sauerstoffs) behandelt. Das CRS-Ereignis klang am nächsten Tag ab.

Eine 58-jährige Frau, die in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, erhielt 14 Dosen des Studienmedikaments und brach die Behandlung aufgrund eines Fortschreitens der Erkrankung ab. Basierend auf der Beurteilung durch den Sponsor erlitt die Patientin nach der ersten Tebentafusp-Dosis ein AESI mit CRS-Grad 3. Zu den Anzeichen/Symptomen gehörten Fieber (maximale Temperatur 38,0 °C), Hypotonie (Blutdruck 144/79 mmHg vor der Dosis, minimal

106/64 mmHg) und Dyspnoe. Die Patientin wurde mit intravenöser Flüssigkeit und Dopamin (einem Vasopressor) behandelt. Die Hypotonie verschwand am nächsten Tag.

Leberfunktionstest (LFT)-Erhöhung (Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber)

Tabelle 4-38: Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gesamtzusammenfassung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

AESI-Kategorie	Teben- tafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes (n = 111) n (%)	Effektschätzer Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie (95%-KI) p-Wert ^a		
			Risiko- Differenz	Relatives Risiko	Odds Ratio
Zytokin- Freisetzungssyndrom	51 (20,8)	0	0,208 (0,157; 0,259) < 0,0001	NK	NK
Zytokin- Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3	2 (0,8)	0	0,008 (-0,003; 0,019) 0,1556	NK	NK
Schwerwiegendes Zytokin- Freisetzungssyndrom	24 (9,8)	0	0,0980 (0,060; 0,135) < 0,0001	NK	NK
Zytokin- Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,012) 0,3163	NK	NK
Hautausschlag	203 (82,9)	31 (27,9)	0,549 (0,453; 0,645) < 0,0001	2,967 (2,189; 4,022) < 0,0001	12,351 (7,099; 22) < 0,0001
Hautausschlag in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	203 (82,9)	27 (24,3)	0,585 (0,493; 0,678) < 0,0001	3,406 (2,441; 4,753) < 0,0001	14,879 (8,426; 27,01) < 0,0001
Hautausschlag nach höchstem CTCAE-Grad					
1	66 (26,9)	24 (21,6)	0,053 (-0,041; 0,148) 0,2707	1,246 (0,827; 1,877) 0,2963	1,336 (0,765; 2,387) 0,2963
2	92 (37,6)	7 (6,3)	0,312 (0,237; 0,388) < 0,0001	5,955 (2,855; 12,42) < 0,0001	8,890 (3,93; 23,64) < 0,0001

AESI-Kategorie	Teben-tafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes (n = 111) n (%)	Effektschätzer Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie (95%-KI) p-Wert ^a		
			Risiko- Differenz	Relatives Risiko	Odds Ratio
3	45 (18,4)	0	0,184 (0,135; 0,232) < 0,0001	NK	NK
4	0	0	-	-	-
5	0	0	-	-	-
Hautausschlag mit CTCAE- Grad \geq 3	45 (18,4)	0	0,184 (0,135; 0,232) < 0,0001	NK	NK
Hautausschlag mit CTCAE- Grad \geq 3, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	45 (18,4)	0	0,184 (0,135; 0,232) < 0,0001	NK	NK
Schwerwiegender Hautausschlag	12 (4,9)	0	0,049 (0,022; 0,076) 0,0004	NK	NK
Schwerwiegender Hautausschlag, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	12 (4,9)	0	0,049 (0,022; 0,076) 0,0004	NK	NK
Hautausschlag, der zum Tod führte	0	0	-	-	-
Hautausschlag, der zum Tod führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	-	-	-
Hautausschlag, der zu einem Krankenhausaufenthalt führte	12 (4,9)	0	0,049 (0,022; 0,076) 0,0004	NK	NK
Hautausschlag, der zu einem Krankenhausaufenthalt führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	12 (4,9)	0	0,049 (0,022; 0,076) 0,0004	NK	NK

AESI-Kategorie	Teben-tafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes (n = 111) n (%)	Effektschätzer Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie (95%-KI) p-Wert ^a		
			Risiko- Differenz	Relatives Risiko	Odds Ratio
Hautausschlag					
Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte	0	0	-	-	-
Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	-	-	-
LFT-Erhöhung	99 (40,4)	32 (28,8)	0,116 (0,012; 0,220) 0,0295	1,402 (1,008; 1,949) 0,0435	1,672 (1,008; 2,813) 0,0435
LFT-Erhöhung in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	80 (32,7)	16 (14,4)	0,182 (0,095; 0,270) < 0,0001	2,265 (1,391; 3,689) 0,0003	2,871 (1,554; 5,577) 0,0003
LFT-Erhöhung nach höchstem CTCAE-Grad					
1	43 (17,6)	11 (9,9)	0,076 (0,003; 0,150) 0,0408	1,771 (0,950; 3,303) 0,0787	1,932 (0,930; 4,338) 0,0787
2	27 (11,0)	14 (12,6)	-0,016 (-0,089; 0,057) 0,6697	0,874 (0,477; 1,601) 0,7206	0,859 (0,413; 1,854) 0,7206
3	28 (11,4)	7 (6,3)	0,0512 (-0,009; 0,112) 0,0957	1,812 (0,817; 4,022) 0,1780	1,914 (0,784; 5,365) 0,7206
4	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,012) 0,3163	NK	NK
5	0	0	-	-	-
LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3	29 (11,8)	7 (6,3)	0,055 (-0,005; 0,116) 0,0740	1,877 (0,848; 4,154) 0,1302	1,991 (0,818; 5,567) 0,1302
LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	22 (9,0)	2 (1,8)	0,072 (0,028; 0,115) 0,0012	4,984 (1,193; 20,83) 0,0112	5,358 (1,279; 47,84) 0,0112

AESI-Kategorie	Teben- tafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes (n = 111) n (%)	Effektschätzer Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie (95%-KI) p-Wert ^a		
			Risiko- Differenz	Relatives Risiko	Odds Ratio
Schwerwiegende LFT- Erhöhung	8 (3,3)	3 (2,7)	0,006 (-0,032; 0,043) 0,7686	1,208 (0,327; 4,468) 1,00	1,215 (0,284; 7,246) 1,00
Schwerwiegende LFT- Erhöhung, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	5 (2,0)	0	0,020 (0,004; 0,038) 0,0239	NK	NK
LFT-Erhöhung, die zum Tod führte	0	0	-	-	-
LFT-Erhöhung, die zum Tod führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	-	-	-
LFT-Erhöhung, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte	7 (2,9)	3 (2,7)	0,002 (-0,035; 0,038) 0,9342	1,057 (0,279; 4,012) 1,00	1,059 (0,236; 6,465) 1,00
LFT-Erhöhung, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	5 (2,0)	0	0,020 (0,004; 0,038) 0,0239	NK	NK

AESI-Kategorie	Teben-tafusp	Vergleichs- therapie nach Wahl des Arztes	Effektschätzer Vergleich		
	(n = 245) n (%)	(n = 111) n (%)	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie (95%-KI)	Relatives Risiko	Odds Ratio
LFT-Erhöhung			Risiko- Differenz		
LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,012) 0,3163	NK	NK
LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,012) 0,3163	NK	NK
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.3.2.1 (LFT und Hautausschlag) sowie Table 14.3.1.2, 14.3.1.4, Table 14.3.2.6 und Table 14.3.2.8.1 (Zytokin-Freisetzungssyndrom).</p> <p>AESI: adverse event of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar</p> <p>In Zusammenhang mit der Behandlung = in Zusammenhang oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Behandlung. Fehlende Antworten wurden als in Zusammenhang mit der Behandlung gezählt.</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basieren auf Daten aus den laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien, darunter Hautausschlag und erhöhte Leberenzyme. Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt.</p> <p>a: Bestimmung von RD: Risiko-Differenzfunktion in R (fmsb-Paket); RR: Risikoverhältnissfunktion in R (epitools-Paket); OR: Fisher-Testfunktion in R (stats-Paket).</p>					

Insgesamt 99 Patienten (40,4 %) im Tebentafusp-Arm und 32 Patienten (28,8 %) im Vergleichstherapie-Arm erlebten Ereignisse in der AESI-Kategorie der LFT-Erhöhungen gemäß SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“. Die bevorzugten Begriffe mit der höchsten Inzidenz (≥ 10 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren erhöhte AST (22,9 % vs. 9,9 %), erhöhte ALT (20,8 % vs. 10,8 %) und Hyperbilirubinämie (11,4 % vs. 7,2 %). 29 Patienten (11,8 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse mit einem Schweregrad ≥ 3 (Tabelle 4-39). Ein Patient im Tebentafusp-Arm hatte ein Ereignis des Grades 4 (Hepatotoxizität) und kein Patient in beiden Armen hatte ein Ereignis des Grades 5 (Tabelle 4-38). Das Ereignis der Hepatotoxizität war schwerwiegend und wurde vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Ein Patient im Tebentafusp-Arm brach das Studienmedikament aufgrund einer AESI LFT-Erhöhung (Hepatotoxizität) ab; dieses Ereignis war schwerwiegend und wurde als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet.

Tabelle 4-39: Jedes AESI der Kategorie „LFT-Erhöhung“ beliebigen Grades und mit Grad ≥ 3 nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

AESI-Kategorie Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)		In Zusammenhang mit Tebentafusp stehend (n = 243)	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
LFT-Erhöhung	99 (40,4)	29 (11,8)	32 (28,8)	7 (6,3)	80 (32,9)	22 (9,1)
Abnorme Alanin- Aminotransferase	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Erhöhte Alanin- Aminotransferase	51 (20,8)	8 (3,3)	12 (10,8)	2 (1,8)	43 (17,7)	7 (2,9)
Aszites	4 (1,6)	0	2 (1,8)	0	1 (0,4)	0
Erhöhte Aspartat- Aminotransferase	56 (22,9)	13 (5,3)	11 (9,9)	1 (0,9)	47 (19,3)	11 (4,5)
Erhöhte alkalische Phosphatase im Blut	23 (9,4)	3 (1,2)	3 (2,7)	0	15 (6,2)	1 (0,4)
Erhöhtes Bilirubin im Blut	0	0	1 (0,9)	0	0	0
Cholestase	2 (0,8)	2 (0,8)	2 (1,8)	0	0	0
Erhöhte GGT	9 (3,7)	4 (1,6)	4 (3,6)	0	7 (2,7)	2 (0,8)

AESI-Kategorie Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)		In Zusammenhang mit Tebentafusp stehend (n = 243)	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
LFT-Erhöhung						
Granulomatöse Lebererkrankung	0	0	1 (0,9)	0	0	0
Erhöhte Leberenzyme	1 (0,4)	0	0	0	0	0
Leberversagen	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)
Lebernekrose	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)
Leberschmerzen	15 (6,1)	2 (0,8)	4 (3,6)	0	5 (2,1)	1 (0,4)
Hepatozelluläre Verletzung	1 (0,4)	0	2 (1,8)	0	1 (0,4)	0
Hepatomegalie	3 (1,2)	1 (0,4)	2 (1,8)	1 (0,9)	0	0
Hepatotoxizität	2 (0,8)	2 (0,8)	0	0	2 (0,8)	2 (0,8)
Hyperbilirubinämie	28 (11,4)	8 (3,3)	8 (7,2)	5 (4,5)	21 (8,6)	5 (2,1)
Hypertransaminasämie	3 (1,2)	1 (0,4)	0	0	2 (0,8)	1 (0,4)
Hypoalbuminämie	11 (4,5)	0	2 (1,8)	0	9 (3,7)	0
Immun-vermittelte Hepatitis	0	0	1 (0,9)	0	0	0
Ikterus	3 (1,2)	0	0	0	1 (0,4)	0
Leberstörung	0	0	1 (0,9)	0	0	0
Okularer Ikterus	1 (0,4)	0	0	0	0	0
Prothrombin-Spiegel gesunken	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Verlängerte Prothrombin-Zeit	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Steatohepatitis	0	0	1 (0,9)	0	0	0
Erhöhte Transaminasen	11 (4,5)	2 (0,8)	3 (2,7)	0	9 (3,7)	2 (0,8)
Erhöhtes Bilirubin im Urin	1 (0,4)	0	0	0	0	0
Erhöhtes Urobilinogen im Urin	1 (0,4)	0	0	0	0	0

AESI: adverse event of special interest; LFT: Leberfunktionstest; PT: preferred term

Hautausschlag

Insgesamt traten bei 203 Patienten (82,9 %) im Tebentafusp-Arm und bei 31 Patienten (27,9 %) im Vergleichstherapie-Arm Ereignisse in der AESI-Kategorie „Hautausschlag“ auf. Die bevorzugten Begriffe mit der höchsten Inzidenz (≥ 10 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren Hautausschlag (55,1 % vs. 16,2 %), makulo-papulöser Hautausschlag (30,6 % vs. 8,1 %) und Hautabschälung (20,8 % vs. 1,8 %). 45 Patienten (18,4 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse des

Schweregrades 3; es gab keine Ereignisse des Grades 4 oder 5 in beiden Behandlungsarmen. Alle Ereignisse vom Schweregrad 3 im Tebentafusp-Arm wurden vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Ausschläge vom Grad 3 mit der höchsten Inzidenz (≥ 2 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren Hautausschlag (9,4 % vs. 0 %) und makulo-papulöser Hautausschlag (8,6 % vs. 0 %) (Tabelle 4-40). Kein Patient in beiden Behandlungsarmen brach das Studienmedikament aufgrund von AESIs mit Hautausschlag ab (Tabelle 4-38). In beiden Behandlungsarmen wurden keine Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Zwölf Patienten (4,9 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten SUEs in der Kategorie Hautausschlag, die Hautausschlag bei 7 Patienten, makulo-papulösen Hautausschlag bei 4 Patienten und papulösen Hautausschlag und Urtikaria bei jeweils einem Patienten umfassten. Alle SUEs im Tebentafusp-Arm wurden vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet (Tabelle 4-38).

Tabelle 4-40: Jedes AESI der Kategorie „Hautausschlag“ beliebigen Grades und mit Grad ≥ 3 nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

AESI-Kategorie Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)		In Zusammenhang mit Tebentafusp stehend (n = 243)	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Hautausschlag (Komposit)	203 (82,9)	45 (18,4)	31 (27,9)	0	203 (83,5)	45 (18,5)
Blase	6 (2,4)	0	0	0	5 (2,1)	0
Dermatitis	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Akneiforme Dermatitis	2 (0,8)	0	2 (1,8)	0	1 (0,4)	0
Allergische Dermatitis	1 (0,4)	0	0	0	0	0
Bullöse Dermatitis	4 (1,6)	0	0	0	4 (1,6)	0
Kontaktdermatitis	2 (0,8)	0	0	0	1 (0,4)	0
Dermatose	2 (0,8)	0	0	0	1 (0,4)	0
Arzneimittel-Eruption	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0

AESI-Kategorie Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)		In Zusammenhang mit Tebentafusp stehend (n = 243)	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Hautausschlag (Komposit)						
Ekzem	6 (2,4)	0	0	0	5 (2,1)	0
Ekzem der Augenlider	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Erythema multiforme	3 (1,2)	0	0	0	3 (1,2)	0
Exfoliativer Hautausschlag	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0	1 (0,4)	1 (0,4)
Interstitielle granulomatöse Dermatitis	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Lichenoide Keratose	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	7 (2,9)	0	0	0	7 (2,9)	0
Papel	2 (0,8)	0	0	0	1 (0,4)	0
Psoriasis	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Hautausschlag	135 (55,1)	23 (9,4)	18 (16,2)	0	135 (55,6)	23 (9,5)
Erythematöser Hautausschlag	12 (4,9)	1 (0,4)	1 (0,9)	0	12 (4,9)	1 (0,4)
Makulöser Hautausschlag	7 (2,9)	0	1 (0,9)	0	7 (2,9)	0
Makulo-papulöser Hautausschlag	75 (30,6)	21 (8,6)	9 (8,1)	0	74 (30,5)	21 (8,6)
Papulöser Hautausschlag	6 (2,4)	2 (0,8)	3 (2,7)	0	5 (2,1)	2 (0,8)
Pruritischer Hautausschlag	15 (6,1)	2 (0,8)	0	0	15 (6,2)	2 (0,8)
Vesikulärer Hautausschlag	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Seborrhoe	1 (0,4)	0	0	0	1 (0,4)	0
Seborrhoische Dermatitis	2 (0,8)	0	0	0	1 (0,4)	0
Hautabschürfung	4 (1,6)	0	1 (0,9)	0	1 (0,4)	0
Hauterosion	2 (0,8)	0	0	0	1 (0,4)	0
Hautabschälung	51 (20,8)	1 (0,4)	2 (1,8)	0	50 (20,6)	1 (0,4)
Hautreizung	2 (0,8)	0	0	0	1 (0,4)	0
Hautplaque	2 (0,8)	0	0	0	2 (0,8)	0
Solare Dermatitis	6 (2,4)	0	0	0	2 (0,8)	0
Urtikaria	4 (1,6)	0	0	0	3 (1,2)	0
AESI: adverse event of special interest; PT: preferred term						

Über die gesamte Behandlungsphase hinweg war die Inzidenz von behandlungsbedingten Ausschlägen (AESIs) in der Tebentafusp-Gruppe höher als in der Vergleichstherapie-Gruppe. Bei den mit Tebentafusp behandelten Patienten trat die Mehrzahl der behandlungsbedingten Ausschläge (Kompositum) in den ersten 4 Wochen der Behandlung auf und nahm in Häufigkeit und Schweregrad mit wiederholter Verabreichung ab. Die mediane Zeit bis zum Auftreten von AESIs mit Hautausschlag betrug 2 Tage (Spanne 1 bis 117 Tage) in der Tebentafusp-Gruppe und 42 Tage (Spanne 2 bis 303 Tage) in der Vergleichstherapie-Gruppe.

Andere unerwünschte Ereignisse von Interesse

Augenerkrankungen

Insgesamt 79 Patienten (32,2 %) im Tebentafusp-Arm und 15 Patienten (13,5 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse in der SOC Augenerkrankungen. Ereignisse mit der höchsten Inzidenz (≥ 3 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren periorbitale Ödeme (10,6 % vs. 0,9 %) und vermehrter Tränenfluss (3,3 % vs. 1,8 %). Ereignisse vom Grad ≥ 3 wurden bei 3 Patienten (1,2 %) im Tebentafusp-Arm und 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet und umfassten Katarakt, Augenschmerzen, Glaukom (jeweils 0,4 % vs. 0 %), Netzhautablösung und Uveitis (jeweils 0 % vs. 0,9 %). Ereignisse wurden vom Prüfer bei 60 Patienten (24,5 %) im Tebentafusp-Arm und bei 6 Patienten (5,4 %) im Vergleichstherapie-Arm als behandlungsbedingt bewertet. Behandlungsbedingte Ereignisse mit einem Schweregrad ≥ 3 wurden bei 2 Patienten (0,8 %) bzw. 1 Patient (0,9 %) berichtet; diese Ereignisse waren Katarakt und Augenschmerzen im Tebentafusp-Arm und Uveitis im Vergleichstherapie-Arm (Tabelle 4-41).

Tabelle 4-41: Unerwünschte Ereignisse in der SOC „Augenerkrankungen“ nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Augenerkrankungen	79 (32,2)	3 (1,2)	15 (13,5)	2 (1,8)
UE in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	60 (24,5)	2 (0,8)	6 (5,4)	1 (0,9)
Neovaskularisation vorderer Kammerwinkel	1 (0,4)	0	0	0
Blepharale Pigmentierung	1 (0,4)	0	0	0
Blepharitis	1 (0,4)	0	0	0
Katarakt	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0
Aderhauterguss	0	0	1 (0,9)	0
Bindehautblutung	0	0	1 (0,9)	0
Bindehauthyperämie	2 (0,8)	0	0	0
Hornhauterkrankung	0	0	1 (0,9)	0
Diplopie	3 (1,2)	0	0	0
Affektion der Orbita	1 (0,4)	0	0	0
Trockenes Auge	7 (2,9)	0	2 (1,8)	0
Ekzem der Augenlider	1 (0,4)	0	0	0
Erythem des Augenlids	2 (0,8)	0	0	0
Exophthalmus	0	0	1 (0,9)	0
Augenausfluss	3 (1,2)	0	0	0
Augenerkrankung	1 (0,4)	0	0	0
Augenblutung	0	0	1 (0,9)	0
Augenentzündung	1 (0,4)	0	0	0
Augenreizung	3 (1,2)	0	0	0
Störung der Augenbewegung	1 (0,4)	0	0	0
Augenödem	6 (2,4)	0	1 (0,9)	0
Augenschmerzen	9 (3,7)	1 (0,4)	1 (0,9)	0
Juckreiz am Auge	5 (2,0)	0	1 (0,9)	0
Augenschwellung	4 (1,6)	0	2 (1,8)	0
Wimpernverfärbung	6 (2,4)	0	0	0
Augenlid-Ödem	5 (2,0)	0	0	0
Glaukom	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,9)	0

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Augenerkrankungen				
Iridozyklitis	1 (0,4)	0	0	0
Keratitis	1 (0,4)	0	1 (0,9)	0
Vermehrter Tränenfluss	8 (3,3)	0	2 (1,8)	0
Mydriasis	1 (0,4)	0	0	0
Augenbeschwerden	0	0	1 (0,9)	0
Okuläre Hyperämie	4 (1,6)	0	0	0
Periorbitales Ödem	26 (10,6)	0	1 (0,9)	0
Periorbitale Schwellung	1 (0,4)	0	0	0
Photophobie	1 (0,4)	0	1 (0,9)	0
Photopsie	1 (0,4)	0	0	0
Netzhaut-Aneurysma	1 (0,4)	0	0	0
Netzhautablösung	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Netzhautblutung	1 (0,4)	0	0	0
Netzhautriss	1 (0,4)	0	0	0
Netzhaut-Gefäßerkrankung	1 (0,4)	0	0	0
Retinopathie	1 (0,4)	0	0	0
Sklerale Pigmentierung	1 (0,4)	0	0	0
Schwellung des Augenlids	5 (2,0)	0	0	0
Uveitis	3 (1,2)	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Verschwommenes Sehen	7 (2,9)	0	3 (2,7)	0
Sehbehinderung	4 (1,6)	0	0	0
Bewegliche Glaskörpertrübungen	6 (2,4)	0	0	0
Glaskörperblutung	2 (0,8)	0	0	0
Glaskörpertrübungen	1 (0,4)	0	0	0
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Tables 14.3.1.2, 14.3.1.3 und 14.3.2.6.				
PT: preferred term; SOC: system organ class				
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm.				

Schwerwiegende Augenerkrankungen wurden bei 2 Patienten (0,8 %) im Tebentafusp-Arm und einem Patienten (0,9 %) im Vergleichstherapie-Arm, der Pembrolizumab erhielt, berichtet. Die SUEs waren Diplopie und periorbitales Ödem im Tebentafusp-Arm und Uveitis im Vergleichstherapie-Arm. Alle SUEs wurden als behandlungsbedingt eingestuft, und die Ereignisse des periorbitalen Ödems und der Uveitis klangen ab. Keines der Ereignisse in der SOC Augenerkrankungen führte zum Abbruch des Studienmedikaments.

Kurze Beschreibungen der SUEs von Diplopie, periorbitalem Ödem und Uveitis werden nachfolgend dargestellt.

Ein 63-jähriger Mann, der in den Tebentafusp-Arm eingeschlossen wurde, erhielt 3 Dosen des Studienmedikaments und brach die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression ab. Der Patient hatte vor Studienbeginn keine vorherige lokale Behandlung für das Melanom der Aderhaut. 22 Tage nach Verabreichung der letzten Dosis traten bei dem Patienten Diplopie und Schwindel Grad 2 sowie eine Hypertransaminasämie Grad 3 auf. Der Patient wurde stationär aufgenommen, ein CT-Scan des Kopfes war unauffällig. Computertomografische Aufnahmen zeigten ein Fortschreiten der Erkrankung. Es wurden keine begleitenden Medikamente für die Diplopie angegeben. Die Behandlung mit dem Studienmedikament wurde aufgrund von Hypertransaminasämie Grad 2 und 3, Diplopie Grad 2, Schwindel Grad 2 und Hyperbilirubinämie Grad 3 unterbrochen. Die Ereignisse der Diplopie und des Schwindels blieben ungelöst, wurden aber in der Sicherheitsdatenbank als „erholt mit Folgeerscheinungen“ gemeldet.

Eine 57-jährige Frau im Tebentafusp-Arm erhielt 18 Dosen des Studienmedikaments und brach die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression ab. Die Patientin wurde gemäß Protokoll für die Verabreichung der C1D1-Dosis hospitalisiert und erlebte die UEs von Grad 3 Fieber (innerhalb weniger Stunden nach der Infusion), Dyspnoe und periorbitales Ödem (Grade nicht berichtet), die als schwerwiegend angesehen wurden. Für das periorbitale Ödem wurde keine begleitende Medikation angegeben. Bezüglich Tebentafusp wurden aufgrund der Ereignisse Fieber, Dyspnoe und periorbitales Ödem keine Maßnahmen ergriffen. Zwei Tage nach Beginn der Behandlung wurden die behandlungsbedingten SUEs Fieber, periorbitales Ödem und Dyspnoe als abgeklungen gemeldet und die Patientin wurde entlassen.

Ein 73-jähriger Mann, der in den Vergleichstherapie-Arm randomisiert wurde, erhielt 16 Dosen Pembrolizumab und brach die Behandlung aufgrund des SUE einer Pneumonitis Grad 3 ab. Einen Tag nach der C3D1-Dosis erlitt der Patient eine behandlungsbedingte Uveitis Grad 3, die als schwerwiegend eingestuft wurde. Am darauffolgenden Tag wurde der Patient stationär aufgenommen und erhielt eine IV-Steroidbehandlung, einschließlich Prednisolon (oral und IV) und Methylprednisolon (oral). Es wurden keine Maßnahmen bezüglich Pembrolizumab aufgrund des Uveitis-Ereignisses ergriffen. Das Ereignis der Uveitis verschwand 7 Tage nach Beginn und der Patient wurde entlassen.

Herzerkrankungen

Insgesamt 37 Patienten (15,1 %) im Tebentafusp-Arm und 8 Patienten (7,2 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse in der SOC Herzerkrankungen. Das Ereignis mit der höchsten Inzidenz (≥ 3 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) war Tachykardie (9,8 % vs. 2,7 %). Bei 27 Patienten (11,0 %) im Tebentafusp-Arm und bei 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm wurden die Ereignisse vom Prüfer als behandlungsbedingt eingestuft (Tabelle 4-42). Alle behandlungsbedingten Ereignisse waren vom Schweregrad 1 oder 2 und umfassten Tachykardie (9,0 % vs. 0 %), Sinustachykardie (2,4 % vs. 0,9 %), atrioventrikulärer Block, Bradykardie (jeweils 0,4 % vs. 0 %) und Palpitationen (0 % vs. 1,8 %).

Tabelle 4-42: Unerwünschte Ereignisse in der SOC „Herzerkrankungen“ nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)	Alle Grade n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
Herzerkrankungen	37 (15,1)	0	8 (7,2)	1 (0,9)
UE in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	27 (11,0)	0	3 (2,7)	0
Angina pectoris	1 (0,4)	0	0	0
Atrioventrikulärer Block	1 (0,4)	0	0	0
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	2 (0,8)	0	0	0
Bradykardie	4 (1,6)	0	0	0
Linksventrikuläre Dysfunktion	0	0	1 (0,9)	1 (0,9)
Palpitationen	1 (0,4)	0	2 (1,8)	0
Sinusbradykardie	3 (1,2)	0	0	0
Sinustachykardie	7 (2,9)	0	1 (0,9)	0
Supraventrikuläre Tachykardie	0	0	1 (0,9)	0
Tachykardie	24 (9,8)	0	3 (2,7)	0
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Tables 14.3.1.2, 14.3.1.3 und 14.3.2.6.				
PT: preferred term; SOC: system organ class				
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm.				

Schwere kardiale Störungen wurden bei keinen Patienten im Tebentafusp-Arm und einem Patienten (0,9 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Der Patient im Vergleichstherapie-Arm, der Dacarbazin erhielt, hatte ein schwerwiegendes Ereignis mit linksventrikulärer Dysfunktion, das zum Absetzen des Studienmedikaments und zum Tod führte; das Ereignis wurde als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend betrachtet. Außer dem Ereignis der linksventrikulären Dysfunktion führte keines der anderen Ereignisse in der SOC Herzerkrankungen zu einem Abbruch der Studie.

Todesfälle, andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und andere bedeutsame unerwünschte Ereignisse

Todesfälle

Insgesamt starben 84 Patienten (34,3 %) im Tebentafusp-Arm und 57 Patienten (51,4 %) im Vergleichstherapie-Arm (Tabelle 4-43). Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen starb aufgrund einer Krankheitsprogression (32,7 % bzw. 46,8 %). Unerwünschte Ereignisse waren die Todesursache bei 2 Patienten (0,8 %) im Tebentafusp-Arm (Pneumonie, Lungenembolie) und 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm (Lungenembolie, Sepsis, linksventrikuläre Dysfunktion), von denen ein Patient im Tebentafusp-Arm (Lungenembolie) und 2 Patienten im Vergleichstherapie-Arm (linksventrikuläre Dysfunktion und Lungenembolie) Ereignisse hatten, die unter Behandlung auftraten (Tabelle 4-44). Keine der SUEs, die zum Tod führten, wurden vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet.

Tabelle 4-43: Zusammenfassung der Todesfälle (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Kategorie	Tebentafusp	Vergleichstherapie
	(n = 245) n (%)	nach Wahl des Arztes (n = 111) n (%)
Jeder Todesfall mit primärer Ursache	84 (34,3)	57 (51,4)
Tod aufgrund einer Krankheitsprogression	80 (32,7)	52 (46,8)
Tod aufgrund eines UE	2 (0,8)	3 (2,7)
In kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament ^a	0	0
Anderer Grund	0	1 (0,9)
Subduralhämatom	0	1 (0,9)
Eingetragen als unbekannt	2 (0,8)	1 (0,9)
UE: unerwünschtes Ereignis		
a: Der Zusammenhang zwischen UE und Studienmedikament wurde vom Prüfer als möglicherweise in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend bewertet.		

Tabelle 4-44: Auflistung der unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Patienten-ID*	Behandlung	C1D1-Datum	Bevorzugter Begriff (PT)	AESI	In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	Datum der letzten Dosis vor dem Beginn	Datum des Beginns	Dauer (Tage)	Unter Behandlung aufgetreten
1	Tebentafusp	19.09.2021	Pneumonie	Nein	Nein	14.11.2019	25.12.2019	10	Nein
2	Tebentafusp	18.02.2020	Lungenembolie	Nein	Nein	14.05.2020	14.05.2020	20	Nein
			Lungenembolie	Nein	Nein	14.05.2020	02.06.2020	1	Ja
3	Dacarbazin	07.10.2019	Linksventrikuläre Dysfunktion	Nein	Nein	07.10.2019	17.10.2019	7	Ja
4	Pembrolizumab	02.05.2018	Lungenembolie	Nein	Nein	02.05.2018	13.05.2018	8	Ja
5	Pembrolizumab	16.06.2020	Sepsis	Nein	Nein	16.06.2020	21.08.2020	9	Nein

AESI: adverse event of special interest; CXDX: Zyklus X Tag X; ID: Identifikation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term
 Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.
 *Zum Schutze der Patientendaten wurde in der Darstellung eine einfache Nummerierung gewählt.

Im Folgenden werden kurze Beschreibungen der SUEs, die zum Tod führten, dargestellt.

Patientin 1, eine 69-jährige Frau, die in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, schloss 3 Zyklen der Studienbehandlung ab und brach die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression ab. 41 Tage nach der letzten Dosis trat bei der Patientin eine nicht behandlungsbedingte SUE in Form einer Lungenentzündung auf, die vom Prüfer als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Neun Tage später verstarb die Patientin aufgrund einer Lungenentzündung.

Patient 2, ein 57-jähriger Mann, der in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, erhielt 12 Dosen des Studienmedikaments und brach die Behandlung aufgrund einer Krankheitsprogression ab. Am Tag der letzten Dosis trat bei dem Patienten ein behandlungsbedingtes SUE in Form einer Lungenembolie auf, die vom Prüfer als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Neunzehn Tage nach der letzten Dosis verstarb der Patient aufgrund einer Lungenembolie.

Patient 3, ein 76-jähriger Mann, der in den Vergleichstherapie-Arm eingeschrieben war, erhielt eine Einzeldosis Dacarbazin. Zehn Tage nach der ersten und einzigen Dosis des Studienmedikaments trat bei dem Patienten ein behandlungsbedingtes SUE mit linksventrikulärer Dysfunktion auf, die vom Prüfer als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Computertomografische Aufnahmen zeigten eine Krankheitsprogression. Fünf Tage später starb der Patient aufgrund der linksventrikulären Dysfunktion.

Patientin 4, eine 63-jährige Frau, die in den Vergleichstherapie-Arm eingeschrieben war, erhielt eine Einzeldosis Pembrolizumab. Elf Tage nach der ersten und einzigen Dosis des Studienmedikaments trat bei der Patientin ein behandlungsbedingtes SUE in Form einer Lungenembolie auf, die vom Prüfer als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Computertomografische Aufnahmen zeigten ein Fortschreiten der Erkrankung. Eine Woche später verstarb die Patientin aufgrund einer Lungenembolie.

Patient 5, ein 67-jähriger Mann, der in den Vergleichstherapie-Arm eingeschrieben war, erhielt eine Einzeldosis Pembrolizumab. Die Behandlung wurde aufgrund des Beginns einer alternativen Krebstherapie (Gemcitabin und Treosulfan) abgebrochen. 66 Tage nach der ersten und einzigen Dosis des Studienmedikaments trat bei dem Patienten ein nicht behandlungsbedingtes SUE in Form einer Sepsis auf, die vom Prüfer als nicht mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Acht Tage später verstarb der Patient aufgrund einer Sepsis.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Insgesamt traten bei 69 Patienten (28,2 %), die Tebentafusp erhielten, und bei 26 Patienten (23,4 %), die die Vergleichstherapie erhielten, SUEs auf. Bereinigt um die Exposition lagen die Inzidenzraten bei 46,0 bzw. 53,0 pro 100 Patientenjahre. Systemorganklassen, in denen SUEs am häufigsten berichtet wurden ($\geq 5\%$ der Patienten in beiden Armen von Tebentafusp oder Vergleichstherapie), waren Erkrankungen des Immunsystems (10,2 % vs. 0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (2,9 % vs. 6,3 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (1,6 % vs. 5,4 %).

Schwerwiegende SUEs (PTs) mit der höchsten Inzidenz ($\geq 2\%$ der Patienten im Tebentafusp- oder Vergleichstherapie-Arm) waren CRS (9,8 % vs. 0 %), Fieber (2,4 % vs. 1,8 %), Hautausschlag (2,4 % vs. 0 %), Hypotonie (2,0 % vs. 0 %), Unterleibsschmerzen, Hyperbilirubinämie (jeweils 0,8 % vs. 2,7 %) und Lungenembolie (0,4 % vs. 2,7 %) (Tabelle 4-45).

Tabelle 4-45: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 2 Patienten in beiden Behandlungsarmen auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Patienten mit jeglichem SUE	69 (28,2)	46,0	26 (23,4)	53,0
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,2)	1,6	2 (1,8)	3,7
Tumorschmerzen	2 (0,8)	1,1	0	0
Erkrankungen des Immunsystems	25 (10,2)	14,3	0	0
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^b	24 (9,8)	13,8	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4)	0,5	3 (2,7)	5,6
Dehydrierung	0	0	2 (1,8)	3,7
Gefäßerkrankungen	5 (2,0)	2,7	0	0
Hypotonie	5 (2,0)	2,7	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,6)	2,2	6 (5,4)	11,4
Dyspnoe	2 (0,8)	1,1	0	0
Lungenembolie	1 (0,4)	0,5	3 (2,7)	5,6

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (2,9)	3,8	7 (6,3)	13,2
Übelkeit	4 (1,6)	2,2	1 (0,9)	1,8
Unterleibsschmerzen	2 (0,8)	1,1	3 (2,7)	5,6
Erbrechen	2 (0,8)	1,1	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (3,3)	4,4	3 (2,7)	5,6
Hyperbilirubinämie	2 (0,8)	1,1	3 (2,7)	5,6
Hepatotoxizität	2 (0,8)	1,1	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (5,7)	8,0	0	0
Hautausschlag	6 (2,4)	3,4	0	0
Makulo-papulöser Hautausschlag	4 (1,6)	2,2	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (2,9)	3,8	3 (2,7)	5,6
Fieber	6 (2,4)	3,3	2 (1,8)	3,7
Untersuchungen ^c	3 (1,2)	1,6	1 (0,9)	1,8
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,8)	1,1	0	0

EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.

a: EAIR ist definiert als die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Exposition die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt. Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses.

b: Nach Angaben des Prüfers basierend auf den Kriterien von (Lee et al., 2014).

c: Diese SOC umfasst Laboranomalien, die vom Prüfer als unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden, und spiegelt nicht alle Laboranomalien wider, die im Rahmen der Studie gemeldet wurden.

Insgesamt 54 Patienten (22,0 %), die mit Tebentafusp behandelt wurden, und 8 Patienten (7,2 %), die nach Wahl des Arztes behandelt wurden, berichteten über behandlungsbedingte SUEs. Bereinigt um die Exposition lagen die Inzidenzraten bei 34,7 bzw. 15,4 pro 100 Patientenjahre. Die behandlungsbedingten SUEs (PTs) mit der höchsten Inzidenz (≥ 1 % der Patienten in den beiden Armen von Tebentafusp oder Vergleichstherapie) waren CRS (9,8 % vs. 0 %), Hautausschlag, Fieber (jeweils 2,4 % vs. 0 %), Hypotonie (2,0 % vs. 0 %) und makulo-papulöser Hautausschlag (1,6 % vs. 0 %) (Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Patienten mit jeglichem mit der Behandlung in Zusammenhang stehendem SUE	54 (22,0)	34,65	8 (7,2)	15,38
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	0	0	1 (0,9)	1,84
Anorektale Infektion	0	0	1 (0,9)	1,84
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,4)	0,54	0	0
Tumorschmerzen	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen des Immunsystems	25 (10,2)	14,34	0	0
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,4)	0,54	0	0
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^b	24 (9,8)	13,77	0	0
Endokrine Erkrankungen	0	0	1 (0,9)	1,84
Hypopituitarismus	0	0	1 (0,9)	1,84
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4)	0,54	1 (0,9)	1,84
Hyperglykämie	0	0	1 (0,9)	1,84
Tumor-Lyse-Syndrom	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	1,08	0	0
Schwindel	1 (0,4)	0,54	0	0
Präsynkope	1 (0,4)	0,54	0	0
Augenerkrankungen	2 (0,8)	1,08	1 (0,9)	1,87
Diplopie	1 (0,4)	0,54	0	0
Periorbitales Ödem	1 (0,4)	0,54	0	0
Uveitis	0	0	1 (0,9)	1,87
Gefäßerkrankungen	5 (2,0)	2,72	0	0
Hypotonie	5 (2,0)	2,72	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,2)	1,62	2 (1,8)	3,70
Dyspnoe	2 (0,8)	1,08	0	0
Pleuritis	0	0	1 (0,9)	1,85
Pneumonitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Lungenödem	1 (0,4)	0,54	0	0

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,2)	1,63	3 (2,7)	5,57
Unterleibsschmerzen	1 (0,4)	0,54	0	0
Oberbauchschmerzen	1 (0,4)	0,54	0	0
Colitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Diarrhoe	0	0	1 (0,9)	1,84
Enteritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Gastritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Übelkeit	1 (0,4)	0,54	0	0
Erbrechen	1 (0,4)	0,54	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (2,0)	2,72	0	0
Leberversagen	1 (0,4)	0,54	0	0
Lebernekrose	1 (0,4)	0,54	0	0
Hepatotoxizität	2 (0,8)	1,08	0	0
Hyperbilirubinämie	1 (0,4)	0,54	0	0
Hypertransaminasämie	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (5,7)	8,02	0	0
Pruritus	1 (0,4)	0,54	0	0
Hautausschlag	6 (2,4)	3,35	0	0
Makulo-papulöser Hautausschlag	4 (1,6)	2,17	0	0
Papulöser Hautausschlag	1 (0,4)	0,54	0	0
Hautreaktion	1 (0,4)	0,54	0	0
Urtikaria	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,4)	0,54	0	0
Akute Nierenverletzung	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,4)	0,54	0	0
Entzündung des Skrotums	1 (0,4)	0,54	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (2,4)	3,29	0	0
Fieber	6 (2,4)	3,29	0	0

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Untersuchungen ^c	2 (0,8)	1,08	1 (0,9)	1,84
Erhöhte Amylase	1 (0,4)	0,54	0	0
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,8)	1,08	0	0
Erhöhte Lipase	0	0	1 (0,9)	1,84

Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.3.2.7.
EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis
Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.
a: EAIR ist definiert als die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Exposition die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses.
b: Nach Angaben des Prüfers basierend auf den Kriterien von (Lee et al., 2014).
Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm.
Patienten mit mehreren behandlungsbedingten UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.

Behandlungsbedingte SUEs führten bei 7 Patienten (2,9 %) im Tebentafusp-Arm und bei 6 Patienten (5,4 %) im Vergleichstherapie-Arm zum Abbruch der Studie. Von diesen hatten 4 Patienten in jedem Arm Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden. Kurze Beschreibungen der behandlungsbedingten SUEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, sind nachfolgend aufgeführt.

Ein 52-jähriger Mann, der in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, erhielt 2 Dosen Tebentafusp. Bei dem Patienten trat nach der zweiten Dosis eine behandlungsbedingte anaphylaktische Reaktion des Grades 4 auf (vom Sponsor als CRS des Grades 2 eingestuft), was zum Abbruch der Behandlung führte. Zu den Anzeichen/Symptomen gehörten Fieber (Maximaltemperatur 39,7 °C), Blutdruckabfall (von 102/78 auf 83/56 mmHg), Dyspnoe und verringerte Sauerstoffsättigung (92 %), Schüttelfrost, Husten und Übelkeit. Der Patient wurde mit Prednisolon (zweimal 50 mg i. v.), 5 l Sauerstoff, intravenöser Flüssigkeit und Paracetamol behandelt, und die Symptome klangen 30 Minuten später ab.

Eine 66-jährige Frau, die in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, erhielt eine Dosis des Studienmedikaments. Nach der ersten und einzigen Dosis erlitt die Patientin ein behandlungsbedingtes SUE in Form von CRS Grad 3, das zum Abbruch der Behandlung führte. Zu den Anzeichen/Symptomen gehörten Fieber, Hypotonie und Dyspnoe. Die Patientin wurde mit intravenöser Flüssigkeit, Hydrocortison, Sauerstoff und Paracetamol behandelt. Die Patientin erlitt außerdem einen vorübergehenden Transaminasenanstieg der Stufe 3, eine Atelektase der Stufe 3 und eine metabolische Azidose der Stufe 3. Das CRS-Ereignis klang 4 Tage später ab.

Eine 82-jährige Frau, die in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, erhielt eine Dosis des Studienmedikaments. Nach der ersten Dosis erlebte die Patientin ein SUE in Form von Hypotonie des Grades 3 (vom Sponsor als CRS des Grades 2 betrachtet) und vorübergehende LFT-Erhöhungen, die die Potential Hy's Law (PHL-) Kriterien erfüllten; das Ereignis der Hypotonie verschwand 3 Tage nach Beginn. Eine Woche nach der ersten und einzigen Dosis trat bei der Patientin ein behandlungsbedingtes UE in Form von Asthenie Grad 2 auf, die sich auf Grad 1 verbesserte. Die Behandlung wurde aufgrund der Hypotonie abgebrochen.

Ein 73-jähriger Mann, der in den Tebentafusp-Arm eingeschrieben war, erhielt drei Dosen des Studienmedikaments. Der Patient hatte eine Leberläsion und erhöhte LFTs (ALP Grad 3, ALT Grad 1, AST Grad 1) vor der ersten Dosis. Der Patient erlebte ein behandlungsbedingtes SUE der Hepatotoxizität, mit vorübergehender AST-Erhöhung Grad 3/Bilirubin-Erhöhung Grad 2 nach der ersten und zweiten Dosis und ALT-Erhöhung Grad 3, AST-Erhöhung Grad 4 und Bilirubin-Erhöhung Grad 2 nach der dritten Dosis. Der Patient wurde mit Hydroxycortison-Natriumsuccinat behandelt. Computertomografische Aufnahmen zeigten eine Krankheitsprogression, einschließlich neuer messbarer Leberläsionen. Zwei Tage später wurde die Behandlung aufgrund von Hepatotoxizität und Hyperbilirubinämie abgebrochen.

Ein 73-jähriger Mann, der in den Vergleichstherapie-Arm eingeschrieben war, erhielt 16 Dosen Pembrolizumab. Am Tag der letzten Dosis trat bei dem Patienten ein behandlungsbedingtes SUE in Form einer Pneumonitis von Grad 3 auf, die zum Abbruch der Behandlung führte. Die Computertomographie zeigte eine mögliche Pneumonitis. Eine 11 Tage später durchgeführte Bronchoskopie zeigte eine Staphylokokkeninfektion. Der Patient wurde mit Amoxicillin/Clavulansäure und Prednisolon behandelt. Die Pneumonitis verbesserte sich etwa 3 Monate nach Beginn auf Grad 2 und klang etwa 5 Monate nach Beginn ab.

Ein 64-jähriger Mann, der in den Vergleichstherapie-Arm eingeschrieben war, erhielt 3 Dosen Ipilimumab. Am Tag der geplanten vierten Dosis trat bei dem Patienten ein behandlungsbedingtes SUE in Form einer Enteritis Grad 3 auf, die zum Abbruch der Behandlung führte. Der Patient wurde mit Methylprednisolon behandelt, gefolgt von verringerten Prednisolon-Dosen. Das SUE der Enteritis klang nach 4 Tagen ab.

Eine 62-jährige Frau, die in den Vergleichstherapie-Arm eingeschrieben war, erhielt 3 Dosen Pembrolizumab. 26 Tage nach der letzten Dosis trat bei der Patientin ein behandlungsbedingtes SUE in Form einer Gastritis Grad 3 auf, die zum Abbruch der Behandlung führte.

Ein 82-jähriger Mann, der in den Vergleichstherapie-Arm eingeschrieben war, erhielt 2 Dosen Pembrolizumab. Elf Tage nach der ersten Dosis trat bei dem Patienten ein behandlungsbedingtes SUE in Form einer Hyperglykämie des Grades 4 auf, die zum Abbruch der Behandlung führte; der Patient hatte zu Beginn der Behandlung keinen vorbestehenden Diabetes. Der Patient wurde mit Insulin behandelt. Die Hyperglykämie verschwand 15 Tage nach Beginn der Behandlung; der Patient erhielt weiterhin täglich Insulin.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten

Insgesamt 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm brachen das Studienmedikament aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Bereinigt um die Exposition lagen die Inzidenzraten bei 4,3 bzw. 13,1 pro 100 Patientenjahre (Tabelle 4-47). Jedes dieser Ereignisse (PTs) wurde von jeweils einem Patienten gemeldet.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, wurden vom Prüfer bei 5 Patienten (2,0 %) im Tebentafusp-Arm und 5 Patienten (4,5 %) im Vergleichstherapie-Arm als behandlungsbedingt eingestuft. Die expositionsbereinigten Inzidenzraten betragen 2,7 bzw. 9,3 pro 100 Patientenjahre (Tabelle 4-48).

Die meisten der UEs, die zum Abbruch der Studie führten, waren schwerwiegend. Alle SUEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, sind nach Patienten in Tabelle 4-49 aufgelistet.

Tabelle 4-47: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Patienten mit jeglichem TEAE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	8 (3,3)	4,34	7 (6,3)	13,11
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,8)	1,08	0	0
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,4)	0,54	0	0
Zytokin-Freisetzungssyndrom	1 (0,4)	0,54	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	1 (0,9)	1,84
Hyperglykämie	0	0	1 (0,9)	1,84
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	1,08	1 (0,9)	1,84
Hirnödem	1 (0,4)	0,54	0	0
Intrakranielle Masse	0	0	1 (0,9)	1,84
Kompression des Rückenmarks	1 (0,4)	0,54	0	0
Herzerkrankungen	0	0	1 (0,9)	1,84
Linksventrikuläre Dysfunktion	0	0	1 (0,9)	1,84
Gefäßerkrankungen	1 (0,4)	0,54	0	0
Hypotonie	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	1 (0,9)	1,84
Pneumonitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	0,54	3 (2,7)	5,56
Diarrhoe	0	0	1 (0,9)	1,84
Enteritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Gastritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Übelkeit	1 (0,4)	0,54	0	0
Pankreatitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	0,54	0	0
Hepatotoxizität	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	0	1 (0,9)	1,84
Erythem	0	0	1 (0,9)	1,84

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,4)	0,54	0	0
Müdigkeit	1 (0,4)	0,54	0	0
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.3.2.8.1. EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert. a: EAIR ist definiert als die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Exposition die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm. Patienten mit mehreren behandlungsbedingten UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.</p>				

Tabelle 4-48: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende TEAEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Patienten mit jeglichem mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	5 (2,0)	2,71	5 (4,5)	9,33
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,8)	1,08	0	0
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,4)	0,54	0	0
Zytokin-Freisetzungssyndrom	1 (0,4)	0,54	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	1 (0,9)	1,84
Hyperglykämie	0	0	1 (0,9)	1,84
Gefäßerkrankungen	1 (0,4)	0,54	0	0
Hypotonie	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	1 (0,9)	1,84
Pneumonitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	0	3 (2,7)	5,56
Diarrhoe	0	0	1 (0,9)	1,84
Enteritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Gastritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Pankreatitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	0,54	0	0
Hepatotoxizität	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	0	1 (0,9)	1,84
Erythem	0	0	1 (0,9)	1,84

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,4)	0,54	0	0
Müdigkeit	1 (0,4)	0,54	0	0
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.3.2.8.2. EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert. a: EAIR ist definiert als die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Exposition die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses. Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm. Patienten mit mehreren behandlungsbedingten UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.</p>				

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

Tabelle 4-49: Auflistung der unerwünschten Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Patienten-ID*	Behandlung	C1D1-Datum	Bevorzugter Begriff (PT)	AESI	Datum der letzten Dosis vor dem Beginn	Datum des Beginns	Dauer (Tage)	CTCAE-Grad	Outcome	SUE	In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend
Tebentafusp											
1	Tebentafusp	04.06.2019	Anaphylaktische Reaktion	Nein	12.06.2019	12.06.2019	2	4	Behoben	Ja	Ja
2	Tebentafusp	22.02.2018	Zytokin-Freisetzungssyndrom	Nein	22.02.2018	22.02.2018	6	3	Behoben	Ja	Ja
3	Tebentafusp	19.06.2019	Übelkeit	Nein	02.09.2019	09.09.2019	4	3	Behoben	Ja	Nein
4	Tebentafusp	07.03.2019	Kompression des Rückenmarks	Nein	26.12.2019	02.01.2020	7	3	Behoben mit Folgeerscheinungen	Ja	Nein
5	Tebentafusp	01.04.2019	Hirnödem	Nein	01.04.2019	02.04.2019	--	4	In Abheilung	Ja	Nein
6	Tebentafusp	22.08.2019	Hypotonie	Nein	22.08.2019	23.08.2019	4	2	Behoben	Ja	Möglicherweise
7	Tebentafusp	28.03.2018	Müdigkeit	Nein	18.04.2018	21.04.2018	18	3	Behoben	Nein	Möglicherweise
			Müdigkeit	Nein	18.04.2018	08.05.2018	44	2	Behoben	Nein	Möglicherweise
8	Tebentafusp	17.07.2019	Hepatotoxizität	Ja	31.07.2019	16.08.2019	--	3	Andauernd	Ja	Ja

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

Patienten-ID*	Behandlung	C1D1-Datum	Bevorzugter Begriff (PT)	AESI	Datum der letzten Dosis vor dem Beginn	Datum des Beginns	Dauer (Tage)	CTCAE-Grad	Outcome	SUE	In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend
Vergleichstherapie											
9	Dacarbazin	07.10.2019	Linksventrikuläre Dysfunktion	Nein	07.10.2019	17.10.2019	7	5	Tödlich	Ja	Nein
10	Ipilimumab	22.11.2018	Enteritis	Nein	03.01.2019	24.01.2019	5	3	Behoben	Ja	Ja
11	Pembroli-zumab	15.05.2019	Hyperglykämie	Nein	06.06.2019	17.06.2019	16	4	Behoben	Ja	Ja
12	Pembroli-zumab	29.01.2019	Pneumonitis	Nein	02.01.2020	02.01.2020	90	3	Behoben	Ja	Möglicherweise
13	Pembroli-zumab	29.01.2020	Diarrhoe	Nein	25.03.2020	30.04.2020	9	3	Behoben	Ja	Ja
			Erythem	Nein	25.03.2020	03.05.2020	2	1	Behoben	Nein	Möglicherweise
			Gastritis	Nein	25.03.2020	20.04.2020	3	3	Behoben	Ja	Ja
14	Pembroli-zumab	03.06.2020	Pankreatitis	Nein	26.08.2020	07.10.2020	--	2	Andauernd	Nein	Ja
15	Pembroli-zumab	07.12.2017	Intrakranielle Masse	Nein	01.02.2018	12.02.2018	2	3	In Abheilung	Ja	Nein
			Intrakranielle Masse	Nein	01.02.2018	13.02.2018	--	2	In Abheilung	Ja	Nein
<p>AESI: adverse event of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; CXDX: Zyklus X Tag X; ID: Identifikation; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term, SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; '--': fehlende Daten</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.</p> <p>*Zum Schutze der Patientendaten wurde in der Darstellung eine einfache Nummerierung gewählt.</p>											

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.

Eine Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen wurde.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.1.3.4 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 0.¹⁶

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

¹⁶ unbesetzt

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 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.

Tabelle 4-50 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie IMCgp100-202

Studie Endpunkt	Herkunft	Geschlecht	Alter beim Screening	ECOG- Performance- Status	Alkalische Phosphatase (Baseline)
IMCgp100-202					
Gesamt- überleben	•	•	•	•	•
Studie Endpunkt	LDH	Vorherige systemische Therapie	Größe metastatische Läsion (Baseline)	Region	Vorauswahl der Chemotherapie
IMCgp100-202					
Gesamt- überleben	•	•	•	•	•
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-51 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.

Tabelle 4-51: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt nach Studie und Effektmodifikator

Studie Endpunkt	Herkunft (Hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG- Performance- Status (0 vs. 1)	Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)
IMCgp100-202					
Gesamt- überleben	p = 0,5786	p = 0,5971	p = 0,5668	p = 0,2778	p = 0,3611
Studie Endpunkt	LDH (≤ ULN vs. > ULN)	Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	Region (Nord- amerika vs. Nicht-Nord- Amerika)	Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)
IMCgp100-202					
Gesamt- überleben	p = 0,0438	p = 0,5777	p = 0,1214	p = 0,8734	p = 0,4584
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.1.7. Der P-Wert stammt aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (ties=Efron), das den Behandlungsterm, den Faktor und den Behandlung-nach-Faktor-Interaktionsterm enthält. Ein P-Wert < 0,1 deutet darauf hin, dass es eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Faktor gibt. CRS: cytokine release syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; LFT: Leberfunktionstest; LDH: Laktatdehydrogenase; QoL: quality of life; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal; VAS: visuelle Analogskala					

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 Meta-Analyse wurde nicht durchgeführt, da nur eine RCT zur Bewertung des medizinischen Nutzens herangezogen wurde.

Es wurden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Tabelle 4-52 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt zusammen. Der OS-Vorteil von Tebentafusp wurde in allen präspezifizierten wichtigen demografischen und bekannten prognostischen Subgruppen beobachtet, einschließlich einer HR von 0,51 (95 %-KI: 0,35; 0,75) gegenüber Pembrolizumab, der häufigsten Vergleichstherapie (Abbildung 7).

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

Tabelle 4-52: Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

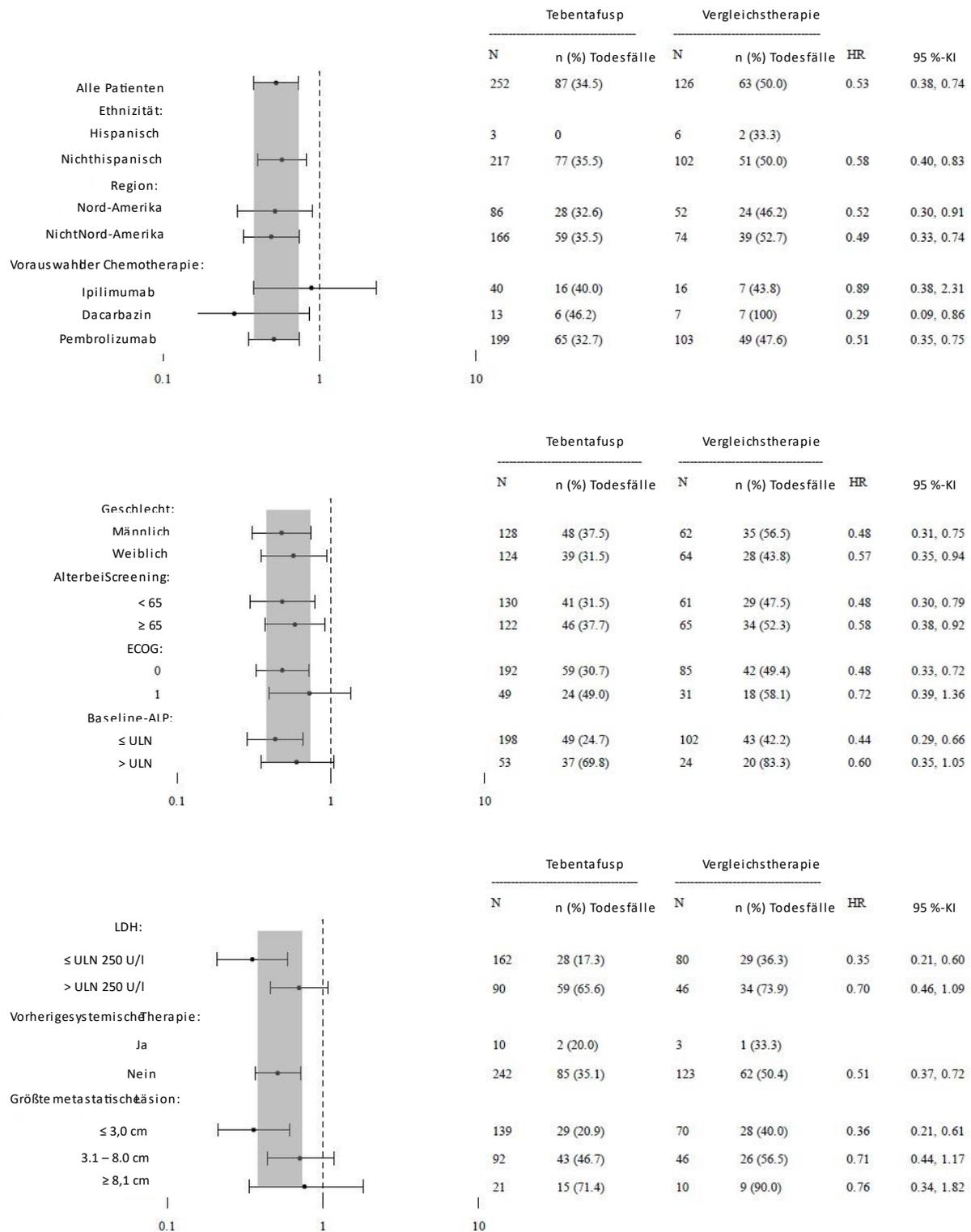
Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Medianes OS (95 %-KI), Monate		12-Monats-OS-Rate, %		Hazard Ratio ^a Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]	P-Wert ^b
	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp	Vergleichstherapie		
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 6)	--	19,3 (1,0; --)	100,0	83,3	--	--
Nicht-hispanisch (n = 217, 102)	21,6 (18,4; 28,6)	16,0 (9,3; 18,5)	72,7	59,6	0,58 (0,40; 0,83)	0,003
Geschlecht						
Männlich (n = 128, 62)	20,2 (14,7; --)	13,1 (7,7; 16,7)	66,1	52,6	0,48 (0,31; 0,75)	0,001
Weiblich (n = 124, 64)	22,2 (18,6; 32,3)	18,4 (9,7; 23,4)	80,5	64,2	0,57 (0,35; 0,94)	0,026
Alter						
< 65 Jahre (n = 130, 61)	23,4 (18,6; --)	15,7 (9,3; 18,4)	77,9	59,4	0,48 (0,30; 0,79)	0,003
≥ 65 Jahre (n = 122, 65)	19,1 (15,9; 27,4)	16,9 (8,3; 20,5)	68,2	57,4	0,58 (0,38; 0,92)	0,016
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 85)	24,1 (20,2; 32,3)	16,9 (13,7; 19,3)	79,9	65,1	0,48 (0,33; 0,72)	< 0,001
1 (n = 49, 31)	17,4 (7,6; 19,5)	8,3 (4,7; 20,5)	53,2	40,7	0,72 (0,39; 1,36)	0,307

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Medianes OS (95 %-KI), Monate		12-Monats-OS-Rate, %		Hazard Ratio ^a Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]	P-Wert ^b
	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp	Vergleichstherapie		
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 198, 102)	27,4 (21,6; --)	17,2 (13,7; 19,5)	83,6	65,6	0,44 (0,29; 0,66)	< 0,001
> ULN (n = 53, 24)	7,0 (5,0; 14,1)	3,3 (2,5; 8,6)	37,2	28,1	0,60 (0,35; 1,05)	0,068
LDH						
≤ ULN (n = 162, 80)	28,6 (22,2; --)	18,4 (16,0; 21,4)	94,7	77,9	0,35 (0,21; 0,60)	< 0,001
> ULN (n = 90, 46)	9,1 (7,0; 11,7)	6,7 (3,6; 8,3)	35,8	26,4	0,70 (0,46; 1,09)	0,105
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	20,0 (1,9; --)	-- (18,5; --)	90,0	100,0	1,03 (0,10; 22,18)	0,985
Nein (n = 242, 123)	21,7 (18,4; 27,4)	15,7 (9,4; 18,4)	72,4	57,2	0,51 (0,37; 0,72)	< 0,001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 139, 70)	28,6 (23,4; --)	18,4 (15,7; 21,4)	90,3	72,0	0,36 (0,21; 0,61)	< 0,001
3,1-8,0 cm (n = 92, 46)	14,7 (11,2; 19,1)	9,3 (6,9; 19,3)	57,6	48,4	0,71 (0,44; 1,17)	0,171
≥ 8,1 cm (n = 21, 10)	6,2 (3,4; 7,8)	3,2 (0,7; 8,3)	27,2	20,0	0,76 (0,34; 1,82)	0,532

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Medianes OS (95 %-KI), Monate		12-Monats-OS-Rate, %		Hazard Ratio ^a Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]	P-Wert ^b
	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp	Vergleichstherapie		
Region						
Nord-Amerika (n = 86, 52)	32,3 (20,0; --)	18,5 (13,7; 21,4)	77,7	70,6	0,52 (0,30; 0,91)	0,021
Nicht-Nord-Amerika (n = 166, 74)	19,1 (17,5; 24,1)	12,9 (7,7; 17,2)	70,9	50,1	0,49 (0,33; 0,74)	0,001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 13, 7)	17,5 (7,0; --)	5,1 (0,8; 18,4)	74,1	28,6	0,29 (0,09; 0,86)	0,031
Pembrolizumab (n = 199, 103)	21,7 (19,1; 28,6)	15,7 (9,3; 19,3)	73,7	58,9	0,51 (0,35; 0,75)	0,001
Ipilimumab (n = 40, 16)	18,4 (12,7; --)	18,5 (8,6; --)	70,7	70,7	0,89 (0,38; 2,31)	0,812
ALP: alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: intention to treat; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal; '--': fehlende Daten a: Hazard Ratio stammt aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp. b: P-Werte wurden nach einer Standardmethode anhand der Konfidenzintervalle (Altman und Bland, 2011) berechnet.						



KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention to treat; LDH: Laktatdehydrogenase; ULN: upper limit of normal

Abbildung 7: Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

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).

Tabelle 4-53: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
IMCgp100-202	Studienberichte: (Immunocore Ltd., 2021a) Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2017, EU Clinical Trials Register, 2017, ICTRP, 2017, ICTRP, 2017b) Publikationen: (Nathan et al., 2021, Schank und Hassel, 2022, Liu et al., 2022, Martinez-Perez et al., 2021)

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 0.**

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

Tabelle 4-55: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-56: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-57: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-58: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 0)
<Studie 1>	

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 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 4-59: 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4-60: 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 4-61: 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 4-62: 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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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 4.3.1.3.4.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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).

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (Weitere Untersuchungen), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (Weitere Untersuchungen), 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 weiteren Untersuchungen, 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 4-63: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IMCgp100-102	ja	ja	laufend	29.02.2016 bis 20.03.2020 (Datenschnitt)	Tebentafusp

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-63 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-63 bildet den Stand zum 16.03.2022 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-63 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle

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

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

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

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

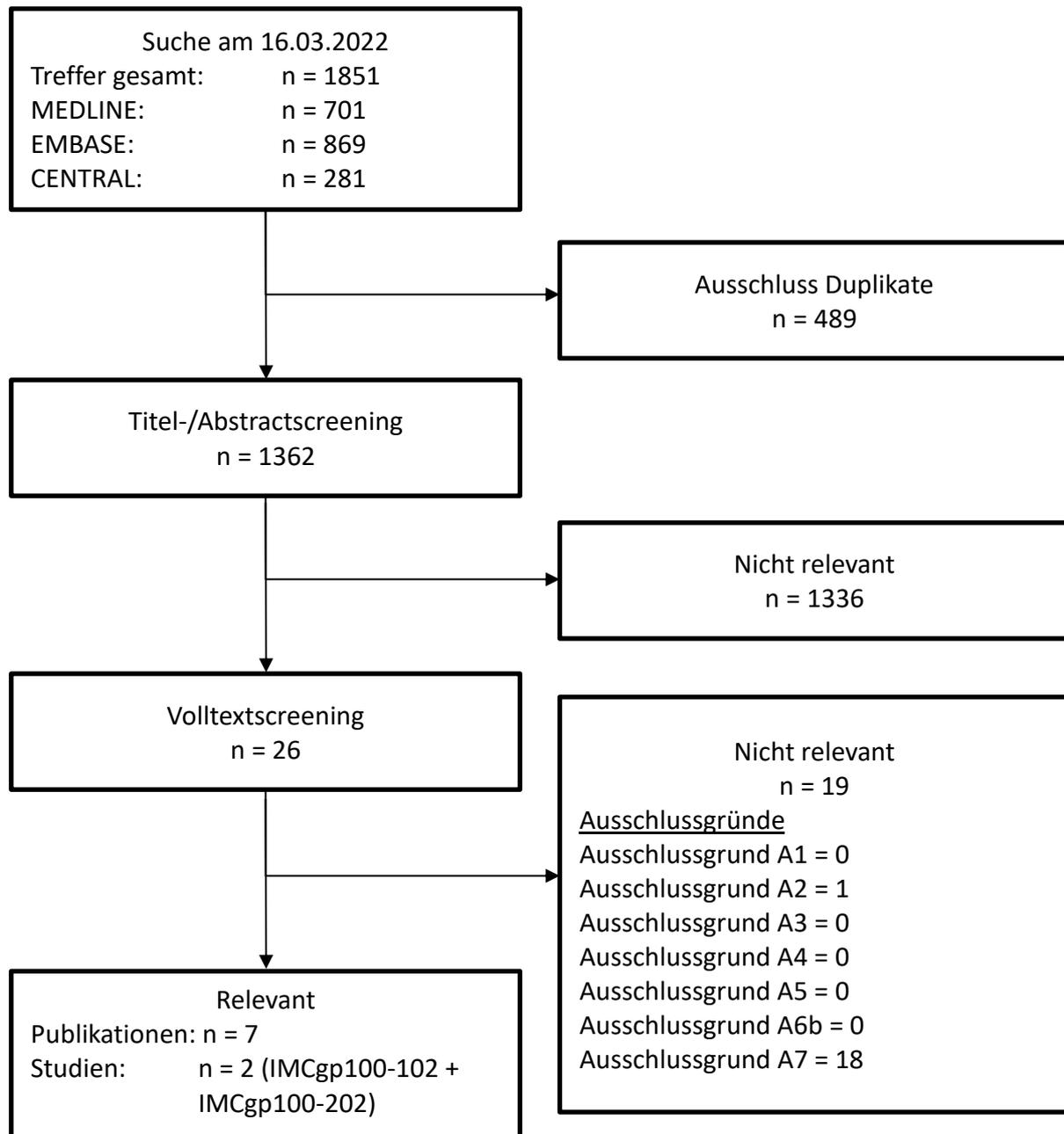


Abbildung 8: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 16.03.2022 durchgeführt. Insgesamt konnten 1.851 Treffer in den drei Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL identifiziert werden, von denen 489 als Duplikate und weitere 1.336 als nicht relevant im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen werden konnten. Von den verbleibenden 26 im Volltext untersuchten Artikeln konnten 19 Artikel ausgeschlossen werden.

Bei den ausgeschlossenen Volltexten handelt es sich hauptsächlich um Konferenzbeiträge zu den Ergebnissen der einarmigen Phase-I/II-Studie IMCgp100-102 sowie der randomisierten kontrollierten Studie IMCgp100-202.

Alle sieben eingeschlossenen Ergebnisse beziehen sich auf die gleichen Studien IMCgp100-102 und IMCgp100-202: Nathan et al. (2021) und Schank und Hassel (2022) stellen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie IMCgp100-202 dar, welche bereits in Kapitel 4.3.1.1.2 dargestellt wurden. Carvajal et al. (2022) berichten Ergebnisse aus der Phase-I/II-Studie IMCgp100-102. Liu et al. (2022) und Martinez-Perez et al. (2021) berichten Ergebnisse aus beiden Studien. Bei den beiden anderen Treffern handelt es sich um die durch die Cochrane-CENTRAL-Suche bereitgestellten Studienregistereinträge für IMCgp100-202 für ClinicalTrials.gov (2017) (mit Ergebnissen) und EU Clinical Trials Register (2017), welche bereits in Kapitel 4.3.1.1.2 dargestellt wurden.

4.3.2.3.1.3 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 4-63) 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 4-65: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen 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)
IMCgp100-102	ClinicalTrials.gov: NCT02570308 (ClinicalTrials.gov, 2016) EU Clinical Trials Register: EUCTR2015-004222-34 (EU Clinical Trials Register, 2016) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): (ICTRP, 2015, ICTRP, 2015b)	ja	nein	aktiv, keine Rekrutierung

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.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-65 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde zuletzt am 16.03.2022 durchgeführt.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMICE, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) wurde zuletzt am 28.03.2022 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt.

Es konnten keine relevanten Dokumente identifiziert werden.

4.3.2.3.1.4 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 4-63) 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 4-66: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
	Es wurden keine relevanten Treffer für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert.			
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-66 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Auf den Seiten des G-BA wurde mit den Suchbegriffen „uveal melanoma“, „Aderhautmelanom“, „Uvealmelanom“, „uveales Melanom“, „Melanom der Aderhaut“ und „Melanom der Uvea“ gesucht. Die Suche wurde zuletzt am 09.03.2022 durchgeführt. Insgesamt wurden 49 Nutzenbewertungsverfahren identifiziert, darunter fanden sich keine relevanten Treffer für das zu bewertende Arzneimittel.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 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 4-67: Studienpool – weitere Untersuchungen 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])
IMCgp100-102	ja	ja	nein	ja (Immunocore Ltd., 2021b)	ja (ClinicalTrials.gov, 2016, EU Clinical Trials Register, 2016, ICTRP, 2015, ICTRP, 2015b)	ja (Carvajal et al., 2022, Liu et al., 2022, Martinez-Perez et al., 2021)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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 4-68: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der analysierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMCgp100-102	Offen, multizentrisch, Phase-I/II	Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom, die eine vorherige Therapie im metastasierten Setting erhalten hatten	Tebentafusp Phase I (n = 19) Phase II (n = 127)	29.02.2016 (Aufnahme des ersten Patienten Phase I) 19.01.2017 (Aufnahme des ersten Patienten Phase II) bis 20.03.2020 (Datenschnitt)	26 Zentren (d. h. Studienzentren, die mindestens 1 Patienten einschlossen) in 5 Ländern <ul style="list-style-type: none">• Kanada• Deutschland• Spanien• Vereinigtes Königreich• Vereinigte Staaten 02/2016 (erster eingeschriebener Patient) bis 03/2020 (Datenschnitt)	Primäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• Phase-I-Dosis-Eskalation: Inzidenz von dosislimitierender Toxizität• Phase-II-Dosissteigerung: Gesamtansprechrate (ORR) nach RECIST v1.1 bewertet durch ICR Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none">• ORR (Phase 1), PFS, DCR, DOR, und Zeit bis zum Ansprechen gemäß RECIST v1.1.• Gesamtüberleben (OS)• Verträglichkeit: Dosisunterbrechungen, -reduzierungen und Dosisintensität aller verabreichten Mittel• Serum-PK-Parameter• Untersuchungen zur Bildung von Anti-Tebentafusp-Antikörpern• Geringfügiges Ansprechen des Tumors• Alle UEs, kodiert mit

dem Medical
Dictionary for
Regulatory Activities
(MedDRA) v22.0

Explorative Endpunkte:

- Expression von gp100, HLA-DR, PD-L1, Aktivierungsstatus von Tumor-Lymphozyten, ctDNA für somatische Mutationen (z. B. GNAQ, GNA11) und Infiltration von Myeloid-abgeleiteten Suppressorzellen und anderen Immunmarkern, die in Tumorbiopsien und peripherem Blut mit Antitumoraktivität ausgewertet wurden
- Änderungen des Serum-ctDNA-Spiegels der zirkulierenden Mutations-DNA in Reaktion auf die Behandlung
- Änderungen der Serumzytokine, Chemokine und anderer Analyten
- Tumoransprechen per modifiziertem irRECIST
- Immunreaktionen
- Veränderungen von Serumzytokinen,

	<p>Chemokinen, ctDNA für somatische Mutationen oder anderen Analyten in Reaktion auf die Behandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich von MRT und CT-Scan bei der Darstellung von Lebermetastasen bei Aderhautmelanom • Bewertung der Auswirkungen der Behandlung und der Erkrankung auf die HRQoL bei Patienten, die mit Tebentafusp behandelt wurden mittels EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30 • Bestes Ansprechen basierend auf der Beurteilung des Prüfers für eine anschließende Krebstherapie
<p>AUC: Area under the curve; CT: Computertomographie; (ct)DNA: (circulating tumor) deoxyribonucleic acid; DCR: disease control rate; DOR: duration of response; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale; GNA11: G-protein alpha subunit 11; GNAQ: G-protein Q polypeptide 1; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; HRQoL: health-related quality of life; ICR: independent central review; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MRT: Magnetresonanztomographie; ORR: objective response rate; OS: overall survival; PD-L1: programmed death-ligand 1; PFS: progression-free survival; PK: Pharmakokinetik; (ir)RECIST: (immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; UEs: unerwünschte Ereignisse</p>	

Tabelle 4-69: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Phase I Dosis-Eskalations-Kohorten	Phase II Dosis-Expansions-Kohorte	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
IMCgp100-102	Tebentafusp Kohorte 1: 54 mcg; Kohorte 2: 64 mcg; Kohorte 3: 73 mcg; Kohorte 4: 68 mcg einmalige intravenöse Gabe	Tebentafusp 68 mcg	Nicht zutreffend
mcg: Mikrogramm			

Tabelle 4-70: Demographie der Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Alter in Jahren					
Mittelwert (SD)	61,3 (6,03)	54,7 (11,99)	56,5 (18,41)	55,8 (9,24)	56,5 (11,37)
Median (Min; Max)	62,0 (55; 67)	55,0 (38; 68)	59,5 (34; 73)	51,5 (48; 69)	55,0 (34; 73)
Altersgruppe, n (%)					
< 65	2 (66,7)	4 (66,7)	2 (50,0)	4 (66,7)	12 (63,2)
≥ 65	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (50,0)	2 (33,3)	7 (36,8)
Geschlecht, n (%)					
Weiblich	2 (66,7)	3 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)	10 (52,6)
Männlich	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
Herkunft, n (%)					
Weiß	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Andere	0	0	0	0	0
Ethnizität, n (%)					
Hispanisch oder lateinamerikanisch	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	3 (100,0)	5 (83,3)	4 (100,0)	6 (100,0)	18 (94,7)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Land, n (%)					
Kanada	0	0	0	0	0
Deutschland	0	0	0	0	0
Spanien	0	0	0	0	0
UK	0	0	0	3 (50,0)	3 (15,8)
USA	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	3 (50,0)	16 (84,2)
Region, n (%)					
Nordamerika	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	3 (50,0)	16 (84,2)
Europa	0	0	0	3 (50,0)	3 (15,8)
ECOG-Performance- Status zu Studienbeginn, n (%)					
0	1 (33,3)	5 (83,3)	4 (100,0)	4 (66,7)	14 (73,7)
1	2 (66,7)	1 (16,7)	0	2 (33,3)	5 (26,3)
Laktat- Dehydrogenase zu Studienbeginn, n (%)					
≤ ULN	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (50,0)	0	5 (26,3)
> ULN	2 (66,7)	4 (66,7)	0	5 (83,3)	11 (57,9)
Fehlend	0	0	2 (50,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Absolute Lymphozytenzahl zu Studienbeginn, n (%)					
< $1,0 \times 10^9/l$	1 (33,3)	2 (33,3)	0	1 (16,7)	4 (21,1)
≥ $1,0 \times 10^9/l$	2 (66,7)	4 (66,7)	4 (100,0)	5 (83,3)	15 (78,9)
Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn, n (%)					
≤ ULN	1 (33,3)	2 (33,3)	3 (75,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
> ULN	2 (66,7)	4 (66,7)	1 (25,0)	3 (50,0)	10 (52,6)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Rauchbiographie/ Raucherstatus					
Derzeitiger Zigarettenraucher	0	0	1 (25,0)	2 (33,3)	3 (15,8)
Ehemaliger Zigarettenraucher	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Nie geraucht	1 (33,3)	5 (83,3)	2 (50,0)	2 (33,3)	10 (52,6)
Unbekannt	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Packungsjahre	n = 1	n = 1	n = 2	n = 3	n = 7
Mittelwert (SD)	7,200 (-)	2,550 (-)	23,600 (23,1931)	14,417 (12,2483)	14,314 (14,1389)
Median (Min; Max)	7,200 (7,20; 7,20)	2,550 (2,55; 2,55)	23,600 (7,20; 40,00)	17,250 (1,00; 25,00)	7,200 (1,00; 40,00)
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da die Dosisvorbereitung anfänglich zu hoch angesetzt war.</p> <p>Das Alter wurde relativ zum Datum der Einverständniserklärung berechnet. Bei Patienten aus Deutschland, bei denen nur das Geburtsjahr erfasst wurde, wurde das Alter durch die Berechnung von Geburtsmonat und -tag als 15. Juni abgeleitet. Bei Patienten aus Kanada, bei denen nur Geburtsmonat und -jahr erfasst wurden, wurde das Alter durch Imputation des Geburtstags als 15. Tag des Monats abgeleitet.</p>					

Tabelle 4-71: Demographie der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	61,0 (10,93)	60,4 (11,05)
Median (Min; Max)	61,0 (25; 88)	60,5 (25; 88)
Altersgruppe, n (%)		
< 65	80 (63,0)	92 (63,0)
≥ 65	47 (37,0)	54 (37,0)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	64 (50,4)	74 (50,7)
Männlich	63 (49,6)	72 (49,3)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Herkunft, n (%)		
Weiß	126 (99,2)	145 (99,3)
Andere	1 (0,8)	1 (0,7)
Ethnizität, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	4 (3,1)	5 (3,4)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	123 (96,6)	141 (96,6)
Land, n (%)		
Kanada	19 (15,0)	19 (13,0)
Deutschland	10 (7,9)	10 (6,8)
Spanien	9 (7,1)	9 (6,2)
UK	14 (11,0)	17 (11,6)
USA	75 (59,1)	91 (62,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	94 (74,0)	110 (75,3)
Europa	33 (26,0)	36 (24,7)
ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn, n (%)		
0	89 (70,1)	103 (70,5)
1	38 (29,9)	43 (29,5)
Laktat-Dehydrogenase zu Studienbeginn, n (%)		
≤ ULN	53 (41,7)	58 (39,7)
> ULN	74 (58,3)	85 (58,2)
Fehlend	0	3 (2,1)
Absolute Lymphozytenzahl zu Studienbeginn, n (%)		
< $1,0 \times 10^9/l$	25 (19,7)	29 (19,9)
≥ $1,0 \times 10^9/l$	102 (80,3)	117 (80,1)
Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn, n (%)		
≤ ULN	90 (70,9)	99 (67,8)
> ULN	37 (29,1)	47 (32,2)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Rauchbiographie/ Raucherstatus		
Derzeitiger Zigarettenraucher	4 (3,1)	7 (4,8)
Ehemaliger Zigarettenraucher	47 (37,0)	51 (34,9)
Nie geraucht	70 (55,1)	80 (54,8)
Unbekannt	6 (4,7)	8 (5,5)
Packungsjahre	n = 46	n = 53
Mittelwert (SD)	19,928 (21,2174)	19,187 (20,4041)
Median (Min; Max)	11,000 (0,00; 92,00)	10,000 (0,00; 92,00)
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal</p> <p>Die Gesamtzusammenfassung umfasst Daten sowohl aus den Phase-I-Eskalations-Kohorten als auch aus der Phase-II-Expansions-Kohorte.</p> <p>Das Alter wurde relativ zum Datum der Einverständniserklärung berechnet. Bei Patienten aus Deutschland, bei denen nur das Geburtsjahr erfasst wurde, wurde das Alter durch die Berechnung von Geburtsmonat und -tag als 15. Juni abgeleitet. Bei Patienten aus Kanada, bei denen nur Geburtsmonat und -jahr erfasst wurden, wurde das Alter durch Imputation des Geburtstags als 15. Tag des Monats abgeleitet.</p>		

Tabelle 4-72: Krankheit zu Studienbeginn für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)

Charakteristikum	Phase-I-Dosis-Eskalation				Gesamt (n = 19)
	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	
Stadium bei Erstdiagnose, n (%)					
Stadium I	0	2 (33,3)	0	2 (33,3)	4 (21,1)
Stadium II	1 (33,3)	3 (50,0)	1 (25,0)	0	5 (26,3)
Stadium III	2 (66,7)	0	3 (75,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
Stadium IV	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Fehlend	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)					
Mittelwert (SD)	4,92 (2,573)	3,03 (2,804)	4,64 (2,199)	8,56 (9,063)	5,41 (5,649)
Median (Min; Max)	3,51 (3,4; 7,9)	2,21 (0,3; 8,3)	5,21 (1,5; 6,6)	5,60 (1,3; 26,2)	3,62 (0,3; 26,2)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Metastasenbildung (Jahre)					
Mittelwert (SD)	2,45 (0,322)	2,12 (2,178)	3,19 (1,516)	6,48 (6,489)	3,77 (4,138)
Median (Min; Max)	2,26 (2,3; 2,8)	1,21 (0,1; 6,1)	3,84 (0,9; 4,1)	4,98 (1,0; 18,6)	2,82 (0,1; 18,6)
Zeit seit den ersten Metastasen (Jahre)					
Mittelwert (SD)	2,47 (2,251)	0,91 (0,764)	1,45 (0,838)	2,08 (2,793)	1,64 (1,838)
Median (Min; Max)	1,25 (1,1; 5,1)	0,71 (0,2; 2,2)	1,37 (0,6; 2,5)	1,05 (0,3; 7,6)	1,10 (0,2; 7,6)
Größe Lebermetastase (Einschätzung des Prüfers)^a, n (%)					
Durchmesser < 3 cm	2 (66,7)	2 (33,3)	4 (100,0)	3 (50,0)	11 (57,9)
Durchmesser ≥ 3 cm	1 (33,3)	3 (50,0)	0	2 (33,3)	6 (31,6)
Keine Lebermetastasen	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Größe Lebermetastase (ICR), n (%)					
Durchmesser < 3 cm	1 (33,3)	1 (16,7)	2 (50,0)	3 (50,0)	7 (36,8)
Durchmesser ≥ 3 cm	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Keine Lebermetastasen	1 (33,3)	4 (66,7)	1 (25,0)	2 (33,3)	8 (42,1)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Frühere onkologische Behandlungen, n (%)					
Onkologische Chemotherapie und Medikation	3 (100,0)	4 (66,7)	4 (100,0)	2 (33,3)	13 (68,4)
Onkologische Strahlentherapie	3 (100,0)	5 (83,3)	3 (75,0)	5 (83,3)	16 (84,2)
Onkologische Chirurgie und Verfahren	3 (100,0)	4 (66,7)	1 (25,0)	2 (33,3)	10 (52,6)
Andere	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
ICR: Independent central review; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung a: Messungen der Lebermetastasen nach Einschätzung des Prüfers. b: Messungen der Lebermetastasen auf der Grundlage des ICR. Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die maximale theoretische Dosis widerzuspiegeln, da die Dosisvorbereitung anfänglich zu hoch eingeschätzt wurde. Die Zeit seit der Erstdiagnose/der ersten Metastase bis zum Beginn der Studie wurde relativ zum Datum des Behandlungsbeginns berechnet. Partielle Erstdiagnosedaten wurden unter Verwendung des 15. Tages des Monats berechnet, wenn nur Monat/Jahr vorhanden waren, oder des 02. Juli, wenn nur das Jahr vorhanden war. Patienten können in mehr als einer früheren onkologischen Behandlung gezählt worden sein.					

Tabelle 4-73: Krankheit zu Studienbeginn für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Stadium bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium I	11 (8,7)	15 (10,3)
Stadium II	41 (32,3)	46 (31,5)
Stadium III	28 (22,0)	36 (24,7)
Stadium IV	21 (16,5)	22 (15,1)
Fehlend	26 (20,5)	27 (18,5)
Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)		
Mittelwert (SD)	6,25 (5,454)	6,14 (5,467)
Median (Min; Max)	4,42 (0,6; 28,5)	4,39 (0,3; 28,5)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Metastasenbildung (Jahre)		
Mittelwert (SD)	4,80 (4,850)	4,66 (4,763)
Median (Min; Max)	2,96 (0,0; 28,1)	2,96 (0,0; 28,1)
Zeit seit den ersten Metastasen (Jahre)		
Mittelwert (SD)	1,45 (1,727)	1,48 (1,737)
Median (Min; Max)	0,94 (0,1; 12,3)	0,94 (0,1; 12,3)
Größe Lebermetastase (Einschätzung des Prüfers)^a, n (%)		
Durchmesser < 3 cm	44 (34,6)	55 (37,7)
Durchmesser ≥ 3 cm	73 (57,5)	79 (54,1)
Keine Lebermetastasen	10 (7,9)	12 (8,2)
Größe Lebermetastase (ICR), n (%)		
Durchmesser < 3 cm	43 (33,9)	50 (34,2)
Durchmesser ≥ 3 cm	69 (54,3)	73 (50,0)
Keine Lebermetastasen	15 (11,8)	23 (15,8)
Frühere onkologische Behandlungen, n (%)		
Onkologische Chemotherapie und Medikation	90 (70,9)	103 (70,5)
Onkologische Strahlentherapie	88 (69,3)	104 (71,2)
Onkologische Chirurgie und Verfahren	56 (44,1)	66 (45,2)
Andere	29 (22,8)	38 (26,0)
<p>ICR: Independent central review; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung a: Messungen der Lebermetastasen nach Einschätzung des Prüfers. b: Messungen der Lebermetastasen auf der Grundlage des ICR. Die Gesamtzusammenfassung umfasst Daten sowohl aus den Phase-I-Eskalations-Kohorten als auch aus der Phase-II-Expansions-Kohorte. Die Zeit seit der Erstdiagnose/der ersten Metastase bis zum Beginn der Studie wurde relativ zum Datum des Behandlungsbeginns berechnet. Partielle Erstdiagnosedaten wurden unter Verwendung des 15. Tages des Monats berechnet, wenn nur Monat/Jahr vorhanden waren, oder des 02. Juli, wenn nur das Jahr vorhanden war. Patienten können in mehr als einer früheren onkologischen Behandlung gezählt worden sein.</p>		

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.

Studiendesign

Studie 102 ist eine offene, multizentrische Phase-I/II-Studie zur Erforschung der Sicherheit und Wirksamkeit von Tebentafusp (IMCgp100) bei Patienten mit fortgeschrittenem Aderhautmelanom unter Verwendung des Intra-Patienten-Eskalations-Dosierungsschemas.

Studienpopulationen

Die vier Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten nahmen Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom auf, die eine beliebige vorherige systemische Therapie im metastasierten und fortgeschrittenen Stadium erhielten. Zwei Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorten sollten in 2 Patientenpopulationen aufgenommen werden, die durch eine vorherige Therapie für Aderhautmelanom definiert waren:

- Kohorte A: Patienten, bei denen es unter einer systemischen Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor, einschließlich eines CTLA-4 (engl. *cytotoxic T lymphocyte associated protein-4*)-Inhibitors (Ipilimumab oder Tremelimumab) und/oder eines PD-1 (engl. *programmed death-1*)/PD-L1 (engl. *programmed death-ligand 1*)-Inhibitors, zum Fortschreiten der Erkrankung gekommen war. Jede vorherige lebergerichtete Therapie (engl. *liver-directed therapy*, LDT) war in dieser Kohorte zulässig.
- Kohorte B: Patienten, bei denen die Krankheit während einer oder zwei vorhergehenden Therapielinien, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium, fortgeschritten war. Nur eine einzige lokale LDT-Linie, einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie, Radiofrequenzablation oder Embolisation, war zulässig. Eine LDT-Linie wurde als eine Behandlungsmodalität definiert, die bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung verabreicht wurde. Bei Patienten, die bereits eine LDT erhalten hatten, wurde diese als eine Therapielinie gezählt. Eine vorherige chirurgische Resektion einer oligometastatischen Lebererkrankung war zulässig und wurde nicht als eine LDT-Linie gezählt. Ein Patient konnte die systemische Therapie vor dem Fortschreiten der Erkrankung absetzen, wenn bei ihm eine unerwünschte Reaktion auftrat, die einen Abbruch der Behandlung erforderlich machte, entsprechend dem

Urteil des Prüfarztes und der geltenden Fachinformation. Eine vorherige Checkpoint-Inhibitor-Therapie war in dieser Kohorte zulässig, aber nicht erforderlich.

- Das bedeutet, dass Patienten mit den folgenden Behandlungen in Kohorte B teilnahmeberechtigt waren:
 - 1 systemische Therapie und 1 LDT
 - 1 bis 2 systemische Therapien und 0 LDT
 - 0 systemische Therapien und 1 LDT
- Adjuvante Therapien und lokale Therapien zur Behandlung von Erkrankungen außerhalb der Leber wurden nicht auf die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien angerechnet.

Aufgrund des Wirkmechanismus von Tebentafusp wurde die Studie auf Patienten mit dem Subtyp HLA-A*02:01 beschränkt.

146 Patienten (100 %) wurden in beide Studienphasen aufgenommen und behandelt sowie in das Sicherheits-Analyse-Set und das Gesamtanalyse-Set aufgenommen. Davon wurden 19 Patienten in die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten aufgenommen und 127 Patienten wurden behandelt und in die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte eingeschlossen. Das Per-Protokoll-Set (PPS) umfasste 126 Patienten (99,2 %) aus der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte. Ein Patient wurde aus dem PPS ausgeschlossen, da der Patient die nach dem Protokoll erforderlichen Nachbehandlungs-Scans bis zur Krankheitsprogression nicht abgeschlossen hatte. Der Patient verweigerte die Durchführung von Nachbehandlungs-Scans (widerrief aber nicht formell seine Zustimmung) (Tabelle 4-74).

Tabelle 4-74: Analyse-Sets (Set aller eingeschlossenen Patienten) – IMCgp100-102

Kategorie	Phase-I-Dosis-Eskalation					Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg	Gesamt		
Alle eingeschriebenen Patienten (gescreent) ^a , n	--	--	--	--	--	--	146
Der Behandlung zugewiesene Patienten, n	3	6	4	6	19	127	146
Anzahl der Patienten im Sicherheits-Set, n (%)	3 (100)	6 (100)	4 (100)	6 (100)	19 (100)	127 (100)	146 (100)
Anzahl der Patienten im Gesamtanalyse-Set, n (%)	3 (100)	6 (100)	4 (100)	6 (100)	19 (100)	127 (100)	146 (100)
Anzahl der Patienten im PPS, n (%)	NA	NA	NA	NA	NA	126 (99,2)	126 (86,3)
NA: nicht anwendbar; PPS: Per-Protokoll-Set a: Informierte Zustimmung erhalten. Die Dosis-Eskalations-Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da die Dosisvorbereitung anfänglich zu hoch eingeschätzt wurde.							

Die demographischen Daten für die Phase-I-Kohorten sind in Tabelle 4-70 und für die Phase-II-Kohorte sowie für die gesamte Studienpopulation in Tabelle 4-71 dargestellt.

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Alle Patienten waren weiß, etwa die Hälfte war weiblich (52,6 %) und das Durchschnittsalter betrug 56,5 Jahre (Spanne 34 bis 73 Jahre). Der Anteil der Patienten, die unter 65 Jahre alt waren, war höher (63,2 %) als der Anteil der Patienten, die über 65 Jahre alt waren (36,8 %). Die Mehrheit der Patienten (73,7 %) hatte zu Beginn der Behandlung einen ECOG-Performance-Status-Score von 0. Bei insgesamt 57,9 % der Patienten war der Ausgangswert der Laktatdehydrogenase (LDH) > ULN, bei 78,9 % der Patienten war der Ausgangswert der absoluten Lymphozytenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und bei 52,6 % der Patienten war der Ausgangswert der alkalischen Phosphatase (ALP) > ULN; diese Werte gelten als schlechte prognostische Indikatoren für mUM. Die demografischen Merkmale waren in den vier Phase-I-Dosis-Eskalationskohorten vergleichbar (Tabelle 4-70).

Von den 19 Patienten befanden sich bei der Erstdiagnose 42,1% im Stadium III, 26,3% im Stadium II, 21,1% im Stadium I und 15,3% im Stadium IV. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zum Auftreten von Metastasen betrug 2,82 Jahre, die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zum Studieneintritt betrug 3,62 Jahre. Die häufigsten Vorbehandlungen waren Chemotherapie und Medikation (68,4 %), Strahlentherapie (84,2 %) sowie onkologische

Chirurgie und Verfahren (52,6 %). Bei Studienbeginn wiesen 17 Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes mindestens eine messbare metastatische Läsion in der Leber auf; die größte Läsion hatte bei 11 Patienten (57,9 %) einen Durchmesser von < 3 cm und bei 6 Patienten (10,5 %) einen Durchmesser von ≥ 3 cm (Tabelle 4-72).

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Die Mehrheit der Patienten war weiß (99,3 %), etwa die Hälfte war weiblich (50,7 %) und das Durchschnittsalter betrug 60,4 Jahre (Spanne 25 bis 88 Jahre). Der Anteil der Patienten, die unter 65 Jahre alt waren, war höher (63,0 %) als der Anteil derer, die unter 65 Jahre alt waren (37,0 %). Die Mehrheit der Patienten (70,1 %) hatte zu Beginn der Behandlung einen ECOG-Performance-Status-Score von 0. Bei insgesamt 58,3 % der Patienten war der LDH-Wert zu Beginn der Behandlung > ULN, bei 80,3 % der Patienten war die absolute Lymphozytenzahl zu Beginn der Behandlung $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und bei 70,9 % der Patienten war der ALP-Wert zu Beginn der Behandlung \leq ULN (Tabelle 4-71).

Von den 127 Patienten hatten bei der Erstdiagnose 32,3 % ein Stadium II, 22,0 % ein Stadium III, 16,5 % ein Stadium IV und 8,7 % ein Stadium I. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zum Auftreten von Metastasen betrug 2,96 Jahre, und die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zum Studieneintritt betrug 4,39 Jahre. Alle Patienten hatten eine vorherige Krebstherapie erhalten. Die häufigsten Vorbehandlungen waren Chemotherapie und Medikation (70,9 %), Strahlentherapie (69,3 %) sowie onkologische Chirurgie und Verfahren (44,1 %). Bei Studienbeginn hatten 117 Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes mindestens eine messbare metastatische Läsion in der Leber; die größte Läsion hatte bei 43 (33,9 %) Patienten einen Durchmesser von < 3 cm und bei 69 (54,3 %) Patienten einen Durchmesser von ≥ 3 cm (Tabelle 4-73).

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Primäre Studienziele waren die Identifizierung der maximal verträglichen Dosis und/oder der empfohlenen täglichen Phase-II-Dosis (engl. *recommended phase 2 dose*, RP2D) von Tebentafusp nach einer wöchentlichen empfohlenen Intra-Patienten-Dosis-Eskalation (engl. *RP2D-intra-patient escalation*, RP2D-IE) (Phase I, Dosis-Eskalation) sowie die Abschätzung der Gesamtansprechrates (engl. *overall response rate*, ORR) nach unabhängiger zentraler Überprüfung (engl. *independent central review*, ICR) basierend auf RECIST v1.1 bei Patienten mit fortgeschrittenem UM, die mit der RP2D von Tebentafusp in der RP2D-IE behandelt wurden (Phase II, Dosis-Expansion).

Sekundäre Studienziele waren unter anderem die Beurteilung der Antitumor-Wirksamkeit von Tebentafusp mit den Parametern ORR (Phase I), OS, PFS, Tumorkontrollrate (engl. *disease control rate*, DCR), Zeit bis zum Ansprechen und Dauer des Ansprechens (engl. *duration of response*, DOR), die Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tebentafusp im Dosis-Eskalationsschema für Patienten sowie die Charakterisierung des Pharmakokinetik (PK)-Profils von Tebentafusp als Einzelwirkstoff im Rahmen eines Dosis-Eskalationsschemas für Patienten.

Als patientenrelevante Endpunkte werden in dieser Studie folgende Parameter berichtet:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)
- Sicherheit und Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse)

Intervention

Die in diese Studie aufgenommenen Patienten wurden am jeweils ersten Tag der Wochen 1 und 2 mit Tebentafusp in einer intravenös verabreichten Einzeldosis von 20 mcg bzw. 30 mcg behandelt. Nach dieser anfänglichen Dosierung erhielten die Patienten ab der dritten Woche wöchentlich eine erhöhte intravenös verabreichte Dosis von Tebentafusp entsprechend der Kohorte, in die sie eingeschrieben waren:

- Kohorte 1: 54 mcg
- Kohorte 2: 64 mcg
- Kohorte 3: 73 mcg
- Kohorte 4 und Expansions-Kohorte Phase II: 68 mcg.

Diese eskalierte Dosis, die am ersten Tag der dritten Woche verabreicht wurde, war die Dosis, die für den Rest des Behandlungszeitraums verwendet wurde, es sei denn, die Dosis wurde aufgrund von Toxizität reduziert (siehe auch Abbildung 12). Eine Vergleichstherapie gab es nicht.

Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten: Die mediane Dauer der Behandlung betrug 358 Tage. Die mittlere (\pm SD) Anzahl der abgeschlossenen Zyklen wurde mit 14,0 (\pm 12,1) angegeben. Die mittlere (\pm SD) tatsächliche Gesamtdosis wurde mit 3954,8 mcg (\pm 3434,2) mcg angegeben (Tabelle 4-75).

Bei 18 Patienten (94,7 %) wurde die Dosis wie geplant erhöht, und bei 13 Patienten (68,4 %) wurden Dosisunterbrechungen oder -reduzierungen gemeldet. 41 Unterbrechungen wurden gemeldet; die mediane Dauer der Unterbrechungen betrug 7,0 Tage und reichte von 1 bis 28 Tagen (Tabelle 4-76).

Tabelle 4-75: Exposition gegenüber dem Studienmedikament für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Anzahl der begonnenen Zyklen ^a					
Mittelwert (SD)	20,0 (16,09)	17,2 (17,49)	12,3 (7,80)	17,3 (15,25)	16,6 (13,96)
Median (Min; Max)	18,0 (5; 37)	11,5 (3; 51)	12,0 (3; 22)	15,0 (2; 46)	13,0 (2; 51)
Anzahl der abgeschlossenen Zyklen ^b					
Mittelwert (SD)	17,3 (14,29)	14,2 (15,78)	10,5 (6,81)	14,5 (12,28)	14,0 (12,09)
Median (Min; Max)	14,0 (5; 33)	8,0 (2; 45)	12,0 (1; 17)	12,5 (1; 37)	11,0 (1; 45)
Dauer der Behandlung (Tage) ^c					
Mittelwert (SD)	590,7 (450,31)	460,8 (489,42)	328,5 (221,64)	473,2 (429,69)	457,4 (394,06)
Median (Min; Max)	610,0 (131; 1031)	296,0 (71; 1405)	330,0 (57; 597)	402,0 (36; 1280)	358,0 (36; 1405)
Tatsächlich erhaltene Gesamtdosis ^d					
Mittelwert (SD)	3942,7 (3356,87)	4120,7 (4377,43)	3078,3 (1996,11)	4379,3 (3941,34)	3954,8 (3434,23)
Median (Min; Max)	3196,0 (1022; 7610)	2610,0 (653; 12607)	3324,5 (461; 5203)	3722,0 (322; 11746)	3120,0 (322; 12607)
Dosisintensität ^e					
Mittelwert (SD)	46,635 (8,9452)	61,459 (2,0862)	62,355 (9,1459)	62,379 (4,3934)	59,597 (7,9264)
Median (Min; Max)	51,369 (36,32; 52,22)	61,712 (58,87; 64,01)	62,484 (51,22; 73,23)	64,193 (53,67; 65,10)	62,200 (36,32; 73,23)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Relative Dosisintensität (%) ^f					
Mittelwert (SD)	93,519 (7,9558)	96,894 (3,7460)	87,492 (9,0945)	97,248 (2,7806)	94,493 (6,5089)
Median (Min; Max)	95,916 (84,64; 100,00)	98,128 (90,38; 100,00)	85,379 (79,21; 100,00)	97,814 (93,84; 100,00)	97,173 (79,21; 100,00)
<p>Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Vorbereitung der Dosis zurückzuführen ist.</p> <p>Ein numerischer Fehler in der Verdünnungsberechnung führte zu einer Erhöhung der Dosis um 3 mcg über die vorgesehene Dosis in den Kohorten 2 und 3 bis 10. April 2017.</p> <p>a: Anzahl der begonnenen Zyklen = Gesamtzahl der erhaltenen Zyklen des Studienmedikaments (einschließlich Teilzyklen und reduzierter Dosen), wobei ein Zyklus 4 Wochen umfasst.</p> <p>b: Anzahl der abgeschlossenen Zyklen = Gesamtzahl der vollständigen Zyklen des Studienmedikaments, die ohne Unterbrechung erhalten wurden (aber einschließlich reduzierter Dosen).</p> <p>c: Dauer der Behandlung (Tage) = Datum der letzten Verabreichung des Studienmedikaments - Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments + 1.</p> <p>d: Tatsächlich erhaltene Gesamtdosis = Summe der Gesamtdosen, die ein Patient während der Studie erhalten hat.</p> <p>e: Dosisintensität (Dosis pro Woche) = [tatsächlich erhaltene Gesamtdosis / (Dauer der Behandlung (Tage) + 6)] x 7.</p> <p>f: Relative Dosisintensität (%) = Prozentsatz der tatsächlich erhaltenen Gesamtdosis im Verhältnis zur geplanten/beabsichtigten Gesamtdosis bis zum Abbruch der Behandlung.</p>					

Tabelle 4-76: Dosisunterbrechungen und -reduktionen für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Intra-Patienten-Eskalation wie geplant erhalten, n (%)					
Ja	3 (100,0)	5 (83,3)	4 (100,0)	6 (100,0)	18 (94,7)
Nein	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Keine Unterbrechung und keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	1 (33,3)	2 (33,3)	1 (25,0)	2 (33,3)	6 (31,6)
Unterbrechung oder Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	4 (66,7)	13 (68,4)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Keine Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	2 (33,3)	8 (42,1)
Patienten mit jeglicher Unterbrechung, n (%)	2 (66,7)	3 (50,0)	2 (50,0)	4 (66,7)	11 (57,9)
1 Unterbrechung	0	0	1 (25,0)	1 (16,7)	2 (10,5)
2 Unterbrechungen	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
3 Unterbrechungen	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
4 Unterbrechungen	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (25,0)	0	3 (15,8)
5 Unterbrechungen	0	2 (33,3)	0	0	2 (10,5)
7 Unterbrechungen	0	0	0	0	0
9 Unterbrechungen	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Grund der Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt ^a , n (%)					
Unerwünschtes Ereignis	2 (100,0)	2 (66,7)	2 (100,0)	2 (50,0)	8 (72,7)
Andere	2 (100,0)	2 (66,7)	1 (50,0)	4 (100,0)	9 (81,8)
Geplanter Besuch außerhalb des Zeitfensters	1 (50,0)	0	0	1 (25,0)	2 (18,2)
Dauer der Unterbrechung, Tage					
Gesamtzahl der Unterbrechungen, n	7	14	5	15	41
Mittelwert (SD)	12,9 (7,63)	5,9 (1,79)	8,6 (3,05)	6,8 (2,96)	7,7 (4,47)
Median (Min; Max)	13,0 (4; 28)	7,0 (2; 7)	7,0 (7; 14)	7,0 (1; 14)	7,0 (1; 28)
Keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	2 (66,7)	5 (83,3)	1 (25,0)	6 (100,0)	14 (73,7)
Jegliche Reduktion(en) zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	1 (33,3)	1 (16,7)	3 (75,0)	0	5 (26,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Patienten mit Dosisreduktion vom Protokollniveau, n (%)					
1 Reduktion	0	0	3 (75,0)	0	3 (15,8)
2 Reduktionen	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Grund für die Reduktion der Protokolldosis ^a , n (%)					
Unerwünschtes Ereignis	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (66,7)	0	4 (80,0)
Andere	0	0	1 (33,3)	0	1 (20,0)
Fehlend	0	0	0	0	0
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.1.9.</p> <p>CXDX: Zyklus X Tag X; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Vorbereitung der Dosis zurückzuführen ist.</p> <p>Ein numerischer Fehler in der Verdünnungsberechnung führte zu einer Erhöhung der Dosis um 3 mcg über die vorgesehene Dosis in den Kohorten 2 und 3 bis 10. April 2017.</p> <p>a: Patienten mit mehreren Unterbrechungen oder Reduktionen werden einmal pro Grund gezählt. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit Unterbrechungen oder Reduktionen innerhalb jeder Behandlungsgruppe.</p> <p>Die geplante Dosisescalation ist definiert als Erhalt von 20 mcg an C1D1, 30 mcg an C1D8 und der geplanten kohortenspezifischen Dosis an C1D15.</p> <p>Unterbrechungen werden nur gezählt, wenn die Verabreichung des Studienmedikaments nach der Unterbrechung wieder aufgenommen wird.</p> <p>Unterbrechungen, die bei aufeinanderfolgenden Dosierungsbesuchen aufgezeichnet wurden, werden nur als eine einzige Unterbrechung gezählt, können jedoch mehr als einen Grund haben, der unter " Grund der Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt" angegeben wurde.</p> <p>Die Anzahl der Patienten, bei denen die Dosis gegenüber der im Prüfplan vorgesehenen Dosis reduziert wurde, und die Anzahl der Patienten, bei denen die geplante Dosis an diesem Tag reduziert wurde, sind keine sich gegenseitig ausschließenden Kategorien.</p> <p>Reduktionen von der im Prüfplan vorgesehenen Dosis werden bei C1D1 abgeleitet, wenn die geplante Dosis weniger als 20 mcg beträgt, bei C1D8, wenn die geplante Dosis weniger als 30 mcg beträgt, und bei C1D15, wenn die geplante Dosis weniger als die in der Kohorte festgelegte Dosis beträgt. Bleibt ein Patient über mehrere aufeinanderfolgende Dosen bei 20 mcg oder 30 mcg, wird jede Wiederholung als Verringerung betrachtet.</p>					

Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte: Die mediane Behandlungsdauer betrug 169 Tage. Die mittlere (\pm SD) Anzahl der abgeschlossenen Zyklen wurde mit 7,9 (\pm 7,3) angegeben. Die mittlere (\pm SD) Gesamtdosis wurde mit 2270,1 mcg (\pm 2053,1 mcg) angegeben (Tabelle 4-77).

114 Patienten (89,8 %) erhielten wie geplant eine Dosis-Eskalation, und bei 49 Patienten (38,6 %) wurden Dosisunterbrechungen oder -reduzierungen gemeldet. 43 Patienten (33,9 %)

berichteten über Dosisunterbrechungen, wobei die Hauptgründe bei 22 Patienten (51,2 %) "andere" und bei 21 Patienten (48,8 %) Nebenwirkungen waren. Bei 14 Patienten (11,0 %) wurde die im Prüfplan angegebene Dosis reduziert, wobei die Hauptgründe bei 5 Patienten (35,7 %) „andere“ waren und bei 4 Patienten (28,6 %) Nebenwirkungen auftraten. 79 Unterbrechungen wurden gemeldet; die mittlere Dauer der Unterbrechungen betrug 7,0 Tage und reichte von 2 bis 66 Tagen (Tabelle 4-78).

Tabelle 4-77: Exposition gegenüber dem Studienmedikament für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Anzahl der begonnenen Zyklen ^a		
Mittelwert (SD)	9,3 (7,71)	10,2 (9,06)
Median (Min; Max)	6,0 (1; 37)	7,0 (1; 51)
Anzahl der abgeschlossenen Zyklen ^b		
Mittelwert (SD)	7,9 (7,28)	8,7 (8,27)
Median (Min; Max)	5,0 (0; 35)	6,0 (0; 45)
Dauer der Behandlung (Tage) ^c		
Mittelwert (SD)	247,0 (218,46)	274,4 (256,50)
Median (Min; Max)	169,0 (1; 1065)	176,0 (1; 1405)
Tatsächlich erhaltene Gesamtdosis ^d		
Mittelwert (SD)	2270,1 (2053,07)	2489,3 (2334,60)
Median (Min; Max)	1546,0 (20; 9842)	1602,5 (20; 12607)
Dosisintensität ^e		
Mittelwert (SD)	58,949 (9,3298)	59,033 (9,1371)
Median (Min; Max)	62,220 (20,00; 67,28)	62,210 (20,00; 73,23)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Relative Dosisintensität (%) ^f		
Mittelwert (SD)	96,728 (6,7238)	96,437 (6,7167)
Median (Min; Max)	100,000 (62,57; 100,00)	100,000 (62,57; 100,00)
<p>Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p> <p>Die Gesamtzusammenfassung umfasst Daten sowohl aus den Phase-I-Eskalations-Kohorten als auch aus der Phase-II-Expansions-Kohorte.</p> <p>Ein numerischer Fehler in der Verdünnungsberechnung führte zu einer Erhöhung der Dosis um 3 mcg über die vorgesehene Dosis in den Kohorten 2 und 3 bis 10. April 2017.</p> <p>a: Anzahl der begonnenen Zyklen = Gesamtzahl der erhaltenen Zyklen des Studienmedikaments (einschließlich Teilzyklen und reduzierter Dosen), wobei ein Zyklus 4 Wochen umfasst.</p> <p>b: Anzahl der abgeschlossenen Zyklen = Gesamtzahl der vollständigen Zyklen des Studienmedikaments, die ohne Unterbrechung erhalten wurden (aber einschließlich reduzierter Dosen).</p> <p>c: Dauer der Behandlung (Tage) = Datum der letzten Verabreichung des Studienmedikaments - Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments + 1.</p> <p>d: Tatsächlich erhaltene Gesamtdosis = Summe der Gesamtdosen, die ein Patient während der Studie erhalten hat.</p> <p>e: Dosisintensität (Dosis pro Woche) = [tatsächlich erhaltene Gesamtdosis / (Dauer der Behandlung (Tage) + 6)] x 7.</p> <p>f: Relative Dosisintensität (%) = Prozentsatz der tatsächlich erhaltenen Gesamtdosis im Verhältnis zur geplanten/beabsichtigten Gesamtdosis bis zum Abbruch der Behandlung.</p>		

Tabelle 4-78: Dosisunterbrechungen und -reduktionen für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Intra-Patienten-Eskalation wie geplant erhalten, n (%)		
Ja	114 (89,8)	132 (90,4)
Nein	13 (10,2)	14 (9,6)
Keine Unterbrechung und keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	78 (61,4)	84 (57,5)
Unterbrechung oder Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	49 (38,6)	62 (42,5)
Keine Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	84 (66,1)	92 (63,0)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Patienten mit jeglicher Unterbrechung, n (%)	43 (33,9)	54 (37,0)
1 Unterbrechung	27 (21,3)	29 (19,9)
2 Unterbrechungen	8 (6,3)	9 (6,2)
3 Unterbrechungen	3 (2,4)	5 (3,4)
4 Unterbrechungen	2 (1,6)	5 (3,4)
5 Unterbrechungen	1 (0,8)	3 (2,1)
7 Unterbrechungen	2 (1,6)	2 (1,4)
9 Unterbrechungen	0	1 (0,7)
Grund der Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt ^a , n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	21 (48,8)	29 (53,7)
Andere	22 (51,2)	31 (57,4)
Geplanter Besuch außerhalb des Zeitfensters	14 (32,6)	16 (29,6)
Dauer der Unterbrechung, Tage		
Gesamtzahl der Unterbrechungen, n	79	120
Mittelwert (SD)	11,5 (10,20)	10,2 (8,84)
Median (Min; Max)	7,0 (2; 66)	7,0 (1; 66)
Keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	113 (89,0)	127 (87,0)
Jegliche Reduktion(en) zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	14 (11,0)	19 (13,0)
Patienten mit Dosisreduktion vom Protokollniveau, n (%)		
1 Reduktion	13 (10,2)	16 (11,0)
2 Reduktionen	1 (0,8)	3 (2,1)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Grund für die Reduktion der Protokolldosis ^a , n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	4 (28,6)	8 (42,1)
Andere	5 (35,7)	6 (31,6)
Fehlend	6 (42,9)	6 (31,6)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.1.9.</p> <p>CXDX: Zyklus X Tag X; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Vorbereitung der Dosis zurückzuführen ist.</p> <p>Ein numerischer Fehler in der Verdünnungsberechnung führte zu einer Erhöhung der Dosis um 3 mcg über die vorgesehene Dosis in den Kohorten 2 und 3 bis 10. April 2017.</p> <p>a: Patienten mit mehreren Unterbrechungen oder Reduktionen werden einmal pro Grund gezählt. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten mit Unterbrechungen oder Reduktionen innerhalb jeder Behandlungsgruppe.</p> <p>Die geplante Dosisescalation ist definiert als Erhalt von 20 mcg an C1D1, 30 mcg an C1D8 und der geplanten kohortenspezifischen Dosis an C1D15.</p> <p>Unterbrechungen werden nur gezählt, wenn die Verabreichung des Studienmedikaments nach der Unterbrechung wieder aufgenommen wird.</p> <p>Unterbrechungen, die bei aufeinanderfolgenden Dosierungsbesuchen aufgezeichnet wurden, werden nur als eine einzige Unterbrechung gezählt, können jedoch mehr als einen Grund haben, der unter " Grund der Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt" angegeben wurde.</p> <p>Die Anzahl der Patienten, bei denen die Dosis gegenüber der im Prüfplan vorgesehenen Dosis reduziert wurde, und die Anzahl der Patienten, bei denen die geplante Dosis an diesem Tag reduziert wurde, sind keine sich gegenseitig ausschließenden Kategorien.</p> <p>Reduktionen von der im Prüfplan vorgesehenen Dosis werden bei C1D1 abgeleitet, wenn die geplante Dosis weniger als 20 mcg beträgt, bei C1D8, wenn die geplante Dosis weniger als 30 mcg beträgt, und bei C1D15, wenn die geplante Dosis weniger als die in der Kohorte festgelegte Dosis beträgt. Bleibt ein Patient über mehrere aufeinanderfolgende Dosen bei 20 mcg oder 30 mcg, wird jede Wiederholung als Verringerung betrachtet.</p>		

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Die Studie dauert zum Zeitpunkt der Einreichung des vorliegenden Dossiers noch an. Die Aufnahme des ersten Patienten in Phase I erfolgte am 29.02.2016, die Aufnahme des ersten Patienten in Phase II am 19.01.2017. Am 20.03.2020 erfolgte ein Datenschnitt. Unerwünschte Ereignisse werden bis 90 Tage nach Gabe der letzten Dosis Tebentafusp nachverfolgt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in Kanada, Spanien, im Vereinigten Königreich und in den USA durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die

Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der weiteren Untersuchungen 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 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
IMCgp100-102	nein	nein	nein	nein	nicht zutreffend	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht randomisierte, nicht verblindete Studien ohne Vergleichsgruppe unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungsrisiko. Daher muss das Verzerrungsrisiko für die Studie 102 insgesamt als hoch eingestuft werden.

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 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität (Gesamtüberleben)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)	Sicherheit und Verträglichkeit
IMCgp100-102	ja	ja	ja
HRQoL: health-related quality of life			

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-81: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-102	<p>Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Nach Beendigung der 90-tägigen regulären Nachbeobachtungszeit oder Nachbeobachtung wegen Krankheitsprogression wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie nachbeobachtet (bis zu 49 Monate).</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Todesfall dokumentiert ist, werden am letzten bekannten "Lebend"-Datum zensiert.</p>

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.

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMCgp100-102	nein	ja	ja	ja

Nicht randomisierte, nicht verblindete Studien ohne Vergleichsgruppe unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungsrisiko. Da es sich bei dem Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ um einen eindeutig feststellbaren Zustand und dichotomen Endpunkt (Überleben ja/nein) handelt, kann das Verzerrungspotenzial für die Studie 102 dennoch als niedrig angesehen werden.

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.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte ist in Tabelle 4-83 dargestellt. Eine Kaplan-Meier-Schätzung des OS ist in Abbildung 9 dargestellt.

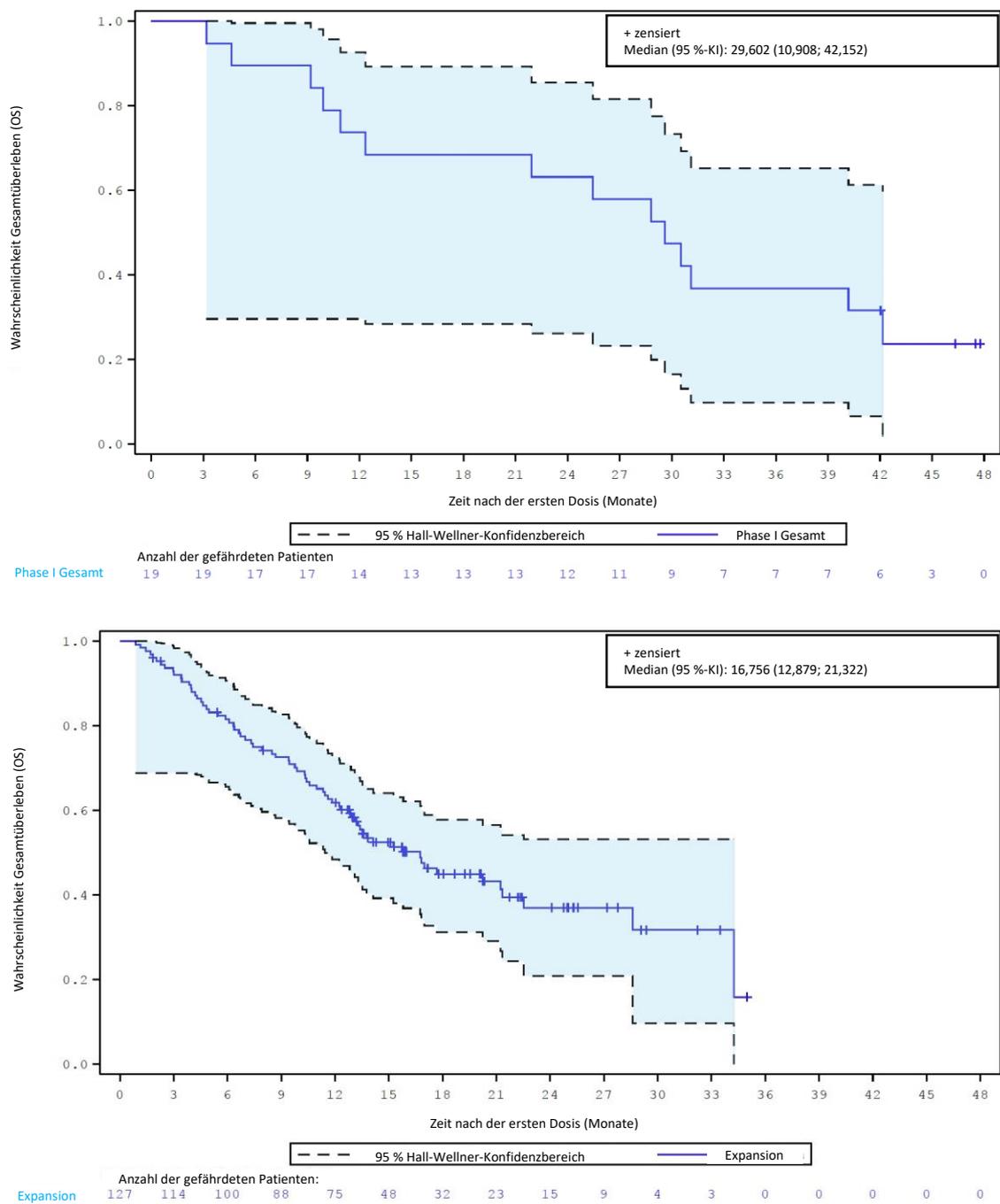
Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 46,3 Monate (95%-KI: 42,0; 47,8). Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 29,6 Monate (95%-KI: 10,9; 42,2). 14 Patienten starben und 5 Patienten wurden aus irgendeinem Grund zensiert. Die OS-Raten betragen 73,7 % (95 %-KI: 47,9 %; 88,1 %) nach 12 Monaten und 63,2 % (95 %-KI: 47,9 %; 88,1 %) nach 24 Monaten.

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 19,6 Monate (95 %-KI: 16,0; 22,2). Das mediane OS lag bei 16,8 Monaten (95 %-KI: 12,9; 21,3). 69 Patienten starben und 58 Patienten wurden aus irgendeinem Grund zensiert. Bei den 127 Patienten in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte betrug die OS-Rate 61,8 % (95 %-KI: 52,6 %; 69,8 %) nach 12 Monaten und 37,0 % (95 %-KI: 26,5 %; 47,5 %) nach 24 Monaten.

Tabelle 4-83: Gesamtüberleben (in Monaten) - Kaplan-Meier-Schätzungen – IMCgp100-102 (Gesamtanalyse-Set)

Charakteristikum	Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – Gesamt (N=19)	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)
Gesamtzahl der Ereignisse ^a	14	69
Gesamt aus irgendeinem Grund zensiert	5	58
Kaplan-Meier-Analyse		
Medianes Gesamtüberleben - Monate (95 %-KI)	29,602 (10,908; 42,152)	16,756 (12,879; 21,322)
Geschätzte Gesamtüberlebensraten nach ^b		
3 Monaten (95 %-KI)	100,0 % (NK; NK)	92,0 % (85,7 %; 95,6 %)
6 Monaten (95 %-KI)	89,5 % (64,1 %; 97,3 %)	81,5 % (73,5 %; 87,3 %)
9 Monaten (95 %-KI)	89,5 % (64,1 %; 97,3 %)	72,5 % (63,8 %; 79,5 %)
12 Monaten (95 %-KI)	73,7 % (47,9 %; 88,1 %)	61,8 % (52,6 %; 69,8 %)
15 Monaten (95 %-KI)	68,4 % (42,8 %; 84,4 %)	52,5 % (43,0 %; 61,0 %)
18 Monaten (95 %-KI)	68,4 % (42,8 %; 84,4 %)	44,9 % (35,2 %; 54,2 %)
21 Monaten (95 %-KI)	68,4 % (42,8 %; 84,4 %)	43,2 % (33,3 %; 52,7 %)
24 Monaten (95 %-KI)	63,2 % (37,9 %; 80,4 %)	37,0 % (26,5 %; 47,5 %)
27 Monaten (95 %-KI)	57,9 % (33,2 %; 76,3 %)	37,0 % (26,5 %; 47,5 %)
30 Monaten (95 %-KI)	47,4 % (24,4 %; 67,3 %)	31,7 % (19,2 %; 45,0 %)
33 Monaten (95 %-KI)	36,8 % (16,5 %; 57,5 %)	31,7 % (19,2 %; 45,0 %)
36 Monaten (95 %-KI)	36,8 % (16,5 %; 57,5 %)	NK (NK; NK)
39 Monaten (95 %-KI)	36,8 % (16,5 %; 57,5 %)	NK (NK; NK)

Charakteristikum	Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – Gesamt (N=19)	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)
Geschätzte Gesamtüberlebensraten nach ^b		
42 Monaten (95 %-KI)	31,6 % (12,9 %; 52,2 %)	NK (NK; NK)
45 Monaten (95 %-KI)	23,7 % (7,2 %; 45,5 %)	NK (NK; NK)
48 Monaten (95 %-KI)	NK (NK; NK)	NK (NK; NK)
Mediane Nachbeobachtungszeit - Monate (95 %-KI) ^c	46,324 (42,021; 47,770)	19,548 (15,967; 22,242)
<p>KI: Konfidenzintervall; NK: nicht kalkulierbar.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da bei der Vorbereitung der Dosis anfänglich zu hohe Schätzungen vorgenommen wurden.</p> <p>a: Ereignisse sind Todesfälle aus beliebiger Ursache. Patienten, von denen zum Zeitpunkt der Analyse nicht bekannt ist, dass sie gestorben sind, werden zensiert.</p> <p>b: Die Gesamtüberlebensraten werden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>c: Die mediane Nachbeobachtungszeit wird mit der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p>		



KI: Konfidenzintervall; OS: overall survival

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens – Phase-I-Dosis-Eskalation und Phase-II-Dosis-Expansion – Studie IMCgp100-102

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in Kanada, Spanien, im Vereinigten Königreich und in den USA durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

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 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – 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 4-84: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-102	Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden mit Hilfe von zwei patientenberichteten Erhebungs-Instrumenten erhoben: dem EuroQoL-5-Dimension-5-Level-(EQ-5D-5L) Fragebogen und dem European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Beide Fragebögen wurden zu Studienbeginn, C1D1, an Tag 1 jedes zweiten Zyklus bis C5D1, danach jeden 4. Zyklus, beginnend mit C9D1, und am Studienende (während der Behandlungszeit) ausgefüllt. Bei Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase zum Fortschreiten der Erkrankung eintraten, wurde weiterhin sowohl der EORTC-QLQ-C30 als auch der EQ-5D-5L in 12-wöchigen Abständen bewertet. Während der Überlebens-Follow-up-Phase wurden die EQ-5D-Bewertungen weiterhin alle 3 Monate durchgeführt, um den Gesundheitszustand nach dem Fortschreiten der Erkrankung zu ermitteln.

Studie	Operationalisierung
IMCgp100 -102	<p data-bbox="363 280 494 313">EQ-5D-5L</p> <p data-bbox="363 322 1396 533">Das Beschreibungssystem des EQ-5D-5L besteht aus fünf Gesundheitsdimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, tägliche Aktivitäten, Schmerzen und Angstzustände. Die Patienten bewerten jede der Dimensionen auf fünf Stufen: keine Probleme, leichte Probleme, moderate Probleme, schwere Probleme und extreme Probleme. Die Antworten aus jeder der fünf Dimensionen werden zu einer fünfstelligen Zahl kombiniert, die den Gesundheitszustand des Patienten beschreibt, und diese kann dann unter Verwendung veröffentlichter Bevölkerungsnormen in einen Nutzwert umgerechnet werden.</p> <p data-bbox="363 542 1401 725">Der EQ-5D-5L verwendet auch eine visuelle Analogskala (VAS), bei der die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala bewerten, deren Endpunkte mit "der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" und "der schlechteste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" bezeichnet sind. Die Daten der VAS können als quantitatives Maß für den Gesundheitszustand verwendet werden, wie er von den einzelnen Patienten beurteilt wird.</p> <p data-bbox="363 770 683 804">Auswertung des EQ-5D-5L</p> <p data-bbox="363 813 1407 1023">Die fünf Dimensionen und fünf Stufen des EQ-5D-5L-Beschreibungssystems beschreiben 3.125 eindeutige Gesundheitszustände. Ein EQ-5D-Gesundheitszustand (dargestellt durch eine fünfstellige Zahl) kann in einen einzelnen zusammenfassenden EQ-5D-Index umgewandelt werden, indem eine Formel angewendet wird, die den einzelnen Stufen in jeder Dimension Gewichte zuordnet, die auf Bewertungen aus allgemeinen Bevölkerungsstichproben basieren. Die Daten werden mit veröffentlichten Normen für Datenzusammenfassungen des EQ-5D-Indexwertes kombiniert (EuroQol Research Foundation, 2021).</p> <p data-bbox="363 1032 1348 1093">Der Wert aus der EQ-5D-VAS wird so zusammengefasst, wie er vom Patienten angegeben wurde.</p> <p data-bbox="363 1102 587 1135">EORTC QLQ-C30</p> <p data-bbox="363 1144 1369 1205">Der EORTC-QLQ-C30 ist ein 30-Item-Instrument. Die Patienten erfassen ihre Antworten zu jedem der Items mit geschlossenen Antwortoptionen.</p> <p data-bbox="363 1214 1401 1274">Die Items 1-28 haben vier Antwortmöglichkeiten, mit denen die Patienten angeben können, wie sie ihren Gesundheitszustand zu einem bestimmten Zeitpunkt interpretieren.</p> <p data-bbox="363 1283 1375 1344">Die Items 29 und 30 haben sieben Antwortmöglichkeiten, die von „1 - sehr schlecht“ bis „7 – ausgezeichnet“ reichen.</p> <p data-bbox="363 1352 1359 1386">Die 30 Items werden in 15 Domänen zusammengefasst, die sich wie folgt zusammensetzen:</p> <ul data-bbox="363 1395 1308 1525" style="list-style-type: none"> - fünf Funktionsdomänen (Körperlich, Rolle, Emotional, Kognitiv, Sozial) - neun Symptom-Domänen (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten) - eine Domäne Globaler Gesundheitszustand/QoL. <p data-bbox="363 1570 782 1603">Auswertung des EORTC-QLQ-C30</p> <p data-bbox="363 1612 1391 1673">Die EORTC-QLQ-C30-Domänen werden gemäß dem QLQC30-Scoring-Manual bewertet und gekennzeichnet. Das Scoring der einzelnen Domänen ist in allen Fällen gleich:</p> <ul data-bbox="363 1682 1375 1812" style="list-style-type: none"> - Der Durchschnitt der Items, die zu der Domäne beitragen, wird geschätzt; dies wird der Rohscore. - Der Rohscore wird durch lineare Transformation standardisiert, so dass die Scores von 0 bis 100 reichen. <p data-bbox="363 1821 1404 1942">Ein höherer Wert steht für einen höheren ("besseren") Grad der Funktionsfähigkeit in den Funktionsbereichen und für einen höheren ("schlechteren") Grad der Symptome in den Symptombereichen. Ein höherer Wert für den globalen Gesundheitszustand/QoL (berechnet aus den Items q29 und q30) repräsentiert ein "besseres" Niveau des globalen Gesundheitszustands.</p>

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-102	<p>MMRM-Analyse der Längsschnittdaten</p> <p>Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung der PRO gegenüber dem Ausgangswert wird mit Hilfe von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt, um das Ausmaß des Unterschieds zwischen den Behandlungen in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in jeder der EORTC-QLQ-C30-Domänen zu schätzen. Jedes domänenspezifische Modell wird alle Zyklen einschließen, für die Daten für mindestens 10 Patienten in jeder Behandlungsgruppe verfügbar waren. Jedes Modell wird Kovariaten enthalten, um die Stratifizierung zu berücksichtigen, indem ein Faktor für den LDH-Status (LDH über ULN vs. normale LDH) einbezogen wird.</p> <p>Das MMRM-Modell hat die Veränderung des Domain-Scores gegenüber dem Ausgangswert als Ergebnisvariable, mit der Behandlungsgruppe (binär), dem Zeitpunkt (kategorisch), dem LDH-Status (binär) und dem Ausgangswert (kontinuierlich) als Kovariaten. Alle Analysen werden mit der PROC MIXED-Prozedur in SAS durchgeführt.</p> <p>Aus diesen MMRM-Modellen werden die vorhergesagten mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in jeder Domäne für jede Behandlungsgruppe geschätzt (Mittelwerte der kleinsten Quadrate = LSmeans), um zu beurteilen, ob sich die Auswirkungen der Behandlung auf PRO zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterscheiden.</p> <p>Die LSmeans-Schätzungen der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei jedem Zyklus werden für jede Behandlungsgruppe zu jedem Zeitpunkt und über die Zeit zusammengefasst. Die LSmean-Schätzungen über die Zeit werden grafisch dargestellt.</p>
<p>CXDX: Zyklus X Tag X; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; (HR)QoL: (Health-related) Quality of Life; PRO: patient-reported outcome(s); LSmeans: least square means</p>	

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.

Tabelle 4-85: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMCgp100-102	nein	ja	ja	ja

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann potenziell nicht frei von Subjektivität gemessen werden. Die Berichterstattung der Prüfarzte ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird daher für Studie 102 insgesamt mit hoch bewertet.

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.

EORTC QLQ-C30

Die Veränderung der standardisierten Werte des EORTC QLQ-C30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert ist für die Dimension „globaler Gesundheitszustand“ in Tabelle 4-86 stellvertretend für alle Dimensionen dargestellt.

Es gab keine Verschlechterung (basierend auf einem Schwellenwert von 10 Punkten) in Zyklus 1, Zyklus 5 oder Zyklus 9 in allen Dimensionen: körperliche Funktionsfähigkeit, Rollenfunktion, kognitive Funktionsfähigkeit und soziale Funktionsfähigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten und globaler Gesundheitszustand/Lebensqualität.

Tabelle 4-86: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Scores in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
Globaler Gesundheitszustand/QoL^a	
Studienbeginn (Baseline)	
n	66
Mittelwert (SD)	68,18 (20,355)
Median (Min; Max)	66,67 (16,7; 100,0)
Zyklus 3 Tag 1	
n	51
Mittelwert (SD)	70,92 (22,071)
Median (Min; Max)	75,00 (8,3; 100,0)
Veränderung zu Baseline	
n	43
Mittelwert (SD)	-1,55 (22,291)
Median (Min; Max)	0,00 (-41,7; 50,0)
Zyklus 5 Tag 1	
n	43
Mittelwert (SD)	74,61 (18,362)
Median (Min; Max)	83,33 (25,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline	
n	32
Mittelwert (SD)	4,69 (17,188)
Median (Min; Max)	0,00 (-33,3; 50,0)
Zyklus 9 Tag 1	
n	28
Mittelwert (SD)	76,19 (17,080)
Median (Min; Max)	79,17 (41,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline	
n	22
Mittelwert (SD)	0,38 (11,918)
Median (Min; Max)	0,00 (-25,0; 16,7)

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
Globaler Gesundheitszustand/QoL^a	
Zyklus 13 Tag 1	
n	20
Mittelwert (SD)	82,50 (13,760)
Median (Min; Max)	83,33 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline	
n	16
Mittelwert (SD)	9,90 (18,812)
Median (Min; Max)	4,17 (-16,7; 50,0)
Zyklus 17 Tag 1	
n	10
Mittelwert (SD)	78,33 (13,147)
Median (Min; Max)	83,33 (50,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline	
n	7
Mittelwert (SD)	1,19 (15,537)
Median (Min; Max)	0,00 (-25,0; 25,0)
Zyklus 21 Tag 1	
n	5
Mittelwert (SD)	75,00 (19,543)
Median (Min; Max)	83,33 (41,7; 91,7)
Veränderung zu Baseline	
n	2
Mittelwert (SD)	0,00 (47,140)
Median (Min; Max)	0,00 (-33,3; 33,3)
Zyklus 25 Tag 1	
n	2
Mittelwert (SD)	100,00 (0,000)
Median (Min; Max)	100,00 (100,0; 100,0)
Veränderung zu Baseline	
n	0
Mittelwert (SD)	-
Median (Min; Max)	-

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
Globaler Gesundheitszustand/QoL^a	
Ende der Behandlung	
n	42
Mittelwert (SD)	70,63 (20,013)
Median (Min; Max)	75,00 (16,7; 100,0)
Veränderung zu Baseline	
n	33
Mittelwert (SD)	2,78 (17,637)
Median (Min; Max)	0,00 (-33,3; 41,7)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.8.1.</p> <p>Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit n > 1 dargestellt.</p> <p>Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p> <p>a: Ein hoher standardisierter Wert (0 - 100) steht für eine hohe Lebensqualität (d. h. gut).</p> <p>Der Ausgangswert ist die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</p> <p>Der Fragebogen wurde nur bei Patienten durchgeführt, die unter Protokollversion 7 oder höher eingeschrieben oder erneut eingeschrieben wurden.</p>	

EQ-5D-5L

Die Ergebnisse für die Einhaltung des EQ-5D-5L-Fragebogens lagen bei 75,3 % zu Studienbeginn (erwartet, 93 gemäß Protokollversion 7 oder später, davon 70 auswertbar), 78,7 % bei C3D1, 80,4 % bei C5D1 und 82,1 % bei C9D1 (Tabelle 4-87).

Die Werte des allgemeinen Gesundheitszustandes, des Gesundheitszustandsindex und der visuellen Analogskala (VAS) sind in Tabelle 4-88, Tabelle 4-89 und in Tabelle 4-90 stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens aufgeführt.

Tabelle 4-87: EQ-5D-5L-Compliance für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

	Erwartet ^a	Erhalten ^b	Auswertbar ^c	Compliance-Rate ^d	Auswertbarkeits-Quote ^e
Studienbesuch	n	n	n	%	%
Studienbeginn (Baseline)	93	70	70	75,3	100,0
Zyklus 3 Tag 1	61	48	48	78,7	100,0
Zyklus 5 Tag 1	46	37	37	80,4	100,0
Zyklus 9 Tag 1	28	23	23	82,1	100,0
Zyklus 13 Tag 1	23	16	16	69,6	100,0
Zyklus 17 Tag 1	7	7	7	100,0	100,0
Zyklus 21 Tag 1	3	2	5	66,7	100,0
Ende der Behandlung	56	35	35	62,5	100,0
90-Tage-Sicherheits-Follow-up	1	1	1	100,0	100,0
Krankheitsprogression Follow-up	3	1	1	33,3	100,0
Überleben Follow-up Tag 90	40	7	7	17,5	100,0
Überleben Follow-up Tag 180	20	4	4	20,0	100,0
Überleben Follow-up Tag 270	14	3	3	21,4	100,0
Überleben Follow-up Tag 360	5	1	1	20,0	100,0
Überleben Follow-up Tag 450	2	0	0	0,0	-
Überleben Follow-up Tag 540	2	0	0	0,0	-
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.8.7.</p> <p>EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level</p> <p>a: Erwartete Formulare = eines zu Beginn der Studie und eines für jeden Zeitpunkt, an dem ein Patient an der Studie teilnimmt, gemäß dem Protokollschema der EQ-5D-5L Bewertungen. Formulare werden nur bei Patienten als erwartet gezählt, die unter Protokollversion 7 oder höher eingeschrieben sind.</p> <p>b: Erhaltene Formulare = Anzahl der Patienten mit einem Fragebogenausfülldatum und mindestens einem Bereich mit einem nicht fehlenden Wert.</p> <p>c: Auswertbare Formulare = Anzahl der Patienten, die den Fragebogen ausgefüllt haben und bei denen in allen fünf Bereichen keine Werte fehlten.</p> <p>d: Compliance-Rate = (Anzahl der auswertbaren Formulare / Anzahl der erwarteten Formulare) x 100.</p> <p>e: Auswertbarkeits-Quote = (Anzahl der auswertbaren Formulare / Anzahl der eingegangenen Formulare) x 100.</p> <p>Nur Patienten mit einem nicht fehlenden Baseline-Ergebnis werden in dieser Tabelle für Besuche nach der Baseline berücksichtigt.</p> <p>Baseline ist die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</p> <p>Für die Zählung der erhaltenen Fragebögen gibt es 5 weitere Patienten (1028103, 1026102, 103114, 1023125 und 1031101), die nicht in der Zählung bei Baseline enthalten sind, da sie nicht unter Protokollversion 7 oder höher eingeschrieben wurden. Diese Patienten wurden später im Rahmen der Protokolländerung 6, Version 7 des Einwilligungsforschulars, erneut aufgenommen.</p>					

Tabelle 4-88: EQ-5D-5L-Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

Studienbesuch	Verschlechterung seit Ausgangswert^a n (%)	Keine Veränderung seit Ausgangswert^b n (%)	Gemischte Veränderung seit Ausgangswert^c n (%)	Verbesserung seit Ausgangswert^d n (%)	Gesamt n (%)
Studienbeginn (Baseline)					70 (100,0)
Zyklus 3 Tag 1	17 (35,4)	14 (29,2)	8 (16,7)	9 (18,8)	48 (100,0)
Zyklus 5 Tag 1	9 (24,3)	11 (29,7)	9 (24,3)	8 (21,6)	37 (100,0)
Zyklus 9 Tag 1	10 (43,5)	7 (30,4)	3 (13,0)	3 (13,0)	23 (100,0)
Zyklus 13 Tag 1	6 (37,5)	4 (25,0)	1 (6,3)	5 (31,3)	16 (100,0)
Zyklus 13 Tag 8	0	0	0	1 (100,0)	1 (100,0)
Zyklus 17 Tag 1	1 (14,3)	3 (42,9)	1 (14,3)	2 (28,6)	7 (100,0)
Zyklus 21 Tag 1	1 (50,0)	0	0	1 (50,0)	2 (100,0)
Ende der Behandlung	12 (34,3)	8 (22,9)	9 (25,7)	6 (17,1)	35 (100,0)
90-Tage-Sicherheits-Follow-up	1 (100,0)	0	0	0	1 (100,0)
Krankheitsprogression Follow-up	0	0	0	1 (100,0)	1 (100,0)
Überleben Follow-up Tag 90	5 (71,4)	0	0	2 (28,6)	7 (100,0)
Überleben Follow-up Tag 180	1 (25,0)	1 (25,0)	0	2 (50,0)	4 (100,0)
Überleben Follow-up Tag 270	0	0	1 (33,3)	2 (66,7)	3 (100,0)
Überleben Follow-up Tag 360	0	0	1 (100,0)	0	1 (100,0)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.8.5.</p> <p>EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level</p> <p>a: Eine Zunahme der Punktzahl (≥ 1) in mindestens einem Bereich und keine Veränderung in allen anderen Bereichen im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>b: Keine Veränderung des Dimensions-Scores für alle Dimensionen im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>c: Eine Zunahme des Dimensions-Scores (≥ 1) für mindestens eine Dimension in Verbindung mit einer Abnahme des Dimensions-Scores (≤ 1) in mindestens einer anderen Dimension im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>d: Ein Rückgang des Dimensions-Scores (≤ 1) für mindestens eine Dimension und keine Veränderung in allen anderen Dimensionen im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Die Prozentsätze basieren auf der Gesamtzahl der Patienten mit nicht fehlenden Daten bei jedem Besuch (mit nicht fehlendem Ausgangswert) innerhalb jeder Behandlungsgruppe.</p> <p>Der Ausgangswert ist die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</p> <p>Der Fragebogen wurde nur bei Patienten durchgeführt, die unter Protokollversion 7 oder höher eingeschrieben oder erneut eingeschrieben wurden.</p>					

Die durchschnittlichen EQ-5D-Index- und EQ-VAS-Werte bei Studienbeginn betragen 0,8109 bzw. 77,2 und unterschieden sich nicht signifikant von den Normen der Allgemeinbevölkerung (0,779 für Index und 77,8 für EQ-VAS). Es gab keine Verschlechterung des EQ-5D oder des

EQ-VAS in Zyklus 1, Zyklus 5 oder Zyklus 9 oder am Ende der Behandlung (Tabelle 4-89 und Tabelle 4-90).

Tabelle 4-89: EQ-5D-5L-Fragebogen-Dimension „Gesundheitszustandsindex“, Veränderung gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
EQ-5D-Index-Wert^a	
Studienbeginn (Baseline)	
n	70
Mittelwert (SD)	0,8109 (0,15491)
Median (Min; Max)	0,7950 (0,291; 1,000)
Zyklus 3 Tag 1	
n	57
Mittelwert (SD)	0,8363 (0,14894)
Median (Min; Max)	0,8500 (0,333; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	48
Mittelwert (SD)	-0,0178 (0,15089)
Median (Min; Max)	0,0000 (-0,392; 0,473)
Zyklus 5 Tag 1	
n	48
Mittelwert (SD)	0,8450 (0,14746)
Median (Min; Max)	0,8425 (0,451; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	37
Mittelwert (SD)	-0,0077 (0,10924)
Median (Min; Max)	0,0000 (-0,181; 0,310)
Zyklus 9 Tag 1	
n	28
Mittelwert (SD)	0,8483 (0,14238)
Median (Min; Max)	0,8580 (0,508; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	23
Mittelwert (SD)	-0,0035 (0,15160)
Median (Min; Max)	0,0000 (-0,260; 0,473)

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
EQ-5D-Index-Wert^a	
Zyklus 13 Tag 1	
n	20
Mittelwert (SD)	0,8680 (0,13460)
Median (Min; Max)	0,8580 (0,530; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	16
Mittelwert (SD)	0,0268 (0,17156)
Median (Min; Max)	0,0000 (-0,163; 0,473)
Zyklus 17 Tag 1	
n	11
Mittelwert (SD)	0,8711 (0,11097)
Median (Min; Max)	0,8370 (0,696; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	7
Mittelwert (SD)	0,0286 (0,12456)
Median (Min; Max)	0,0000 (-0,183; 0,232)
Zyklus 21 Tag 1	
n	5
Mittelwert (SD)	0,8254 (0,11877)
Median (Min; Max)	0,8480 (0,696; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	2
Mittelwert (SD)	-0,0425 (0,19870)
Median (Min; Max)	-0,0425 (-0,183; 0,098)
Zyklus 25 Tag 1	
n	2
Mittelwert (SD)	0,8750 (0,17678)
Median (Min; Max)	0,8750 (0,750; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	0
Mittelwert (SD)	-
Median (Min; Max)	-

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
EQ-5D-Index-Wert^a	
Ende der Behandlung	
n	43
Mittelwert (SD)	0,7665 (0,17148)
Median (Min; Max)	0,7680 (0,070; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	35
Mittelwert (SD)	-0,0542 (0,17489)
Median (Min; Max)	-0,0250 (-0,698; 0,359)
Überleben Follow-up Tag 90	
n	7
Mittelwert (SD)	0,6816 (0,22102)
Median (Min; Max)	0,7040 (0,249; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	7
Mittelwert (SD)	-0,1476 (0,19355)
Median (Min; Max)	-0,1230 (-0,444; 0,121)
Überleben Follow-up Tag 180	
n	4
Mittelwert (SD)	0,8255 (0,11633)
Median (Min; Max)	0,7675 (0,767; 1,000)
Veränderung zu Baseline	
n	4
Mittelwert (SD)	0,0373 (0,21384)
Median (Min; Max)	0,0515 (-0,233; 0,279)

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
EQ-5D-Index-Wert^a	
Überleben Follow-up Tag 270	
n	3
Mittelwert (SD)	0,7750 (0,09100)
Median (Min; Max)	0,7360 (0,710; 0,879)
Veränderung zu Baseline	
n	3
Mittelwert (SD)	0,0573 (0,04899)
Median (Min; Max)	0,0460 (0,015; 0,111)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.8.6.</p> <p>Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für den EQ-5D-Index-Wert dargestellt.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit n > 1 dargestellt.</p> <p>EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p> <p>a: Indexwert unter Verwendung des UK Value Set. Ein höherer EQ-5D-Indexwert (-0,594 bis 1,000) steht für einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>Der Ausgangswert ist die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</p> <p>Der Fragebogen wurde nur bei Patienten durchgeführt, die unter Protokollversion 7 oder höher eingeschrieben oder erneut eingeschrieben wurden.</p>	

Tabelle 4-90: EQ-5D-5L-Fragebogen-Dimension „VAS“, Veränderung gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
VAS^a	
Studienbeginn (Baseline)	
n	70
Mittelwert (SD)	77,2 (15,90)
Median (Min; Max)	80,0 (39; 100)
Zyklus 3 Tag 1	
n	57
Mittelwert (SD)	78,9 (18,72)
Median (Min; Max)	85,0 (25; 100)
Veränderung zu Baseline	
n	48
Mittelwert (SD)	-1,6 (14,40)
Median (Min; Max)	0,0 (-41; 29)
Zyklus 5 Tag 1	
n	48
Mittelwert (SD)	78,2 (14,45)
Median (Min; Max)	79,0 (31; 100)
Veränderung zu Baseline	
n	37
Mittelwert (SD)	-3,7 (11,55)
Median (Min; Max)	-1,0 (-28; 11)
Zyklus 9 Tag 1	
n	28
Mittelwert (SD)	81,0 (15,12)
Median (Min; Max)	82,5 (42; 100)
Veränderung zu Baseline	
n	23
Mittelwert (SD)	-2,6 (11,56)
Median (Min; Max)	0,0 (-41; 10)

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
VAS^a	
Zyklus 13 Tag 1	
n	20
Mittelwert (SD)	84,5 (11,72)
Median (Min; Max)	88,0 (60; 100)
Veränderung zu Baseline	
n	16
Mittelwert (SD)	-0,9 (10,33)
Median (Min; Max)	-1,0 (-24; 16)
Zyklus 17 Tag 1	
n	11
Mittelwert (SD)	83,8 (15,18)
Median (Min; Max)	87,0 (50; 100)
Veränderung zu Baseline	
n	7
Mittelwert (SD)	0,3 (8,32)
Median (Min; Max)	1,0 (-13; 15)
Zyklus 21 Tag 1	
n	5
Mittelwert (SD)	82,4 (18,08)
Median (Min; Max)	90,0 (52; 96)
Veränderung zu Baseline	
n	2
Mittelwert (SD)	8,0 (7,07)
Median (Min; Max)	8,0 (3; 13)
Zyklus 25 Tag 1	
n	2
Mittelwert (SD)	93,5 (2,12)
Median (Min; Max)	93,5 (92; 95)
Veränderung zu Baseline	
n	0
Mittelwert (SD)	-
Median (Min; Max)	-

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
VAS^a	
Ende der Behandlung	
n	43
Mittelwert (SD)	73,3 (20,05)
Median (Min; Max)	76,0 (20; 100)
Veränderung zu Baseline	
n	35
Mittelwert (SD)	-5,9 (17,47)
Median (Min; Max)	0,0 (-59; 19)
Überleben Follow-up Tag 90	
n	7
Mittelwert (SD)	65,7 (23,46)
Median (Min; Max)	70,0 (21; 90)
Veränderung zu Baseline	
n	7
Mittelwert (SD)	-8,9 (14,87)
Median (Min; Max)	-5,0 (-29; 10)
Überleben Follow-up Tag 180	
n	4
Mittelwert (SD)	71,0 (17,91)
Median (Min; Max)	72,5 (49; 90)
Veränderung zu Baseline	
n	4
Mittelwert (SD)	-5,8 (18,08)
Median (Min; Max)	-3,5 (-26; 10)

Dimension	
Studienbesuch	Phase-II-Dosis-Expansion
Parameter	(n = 127)
VAS^a	
Überleben Follow-up Tag 270	
n	3
Mittelwert (SD)	78,7 (13,05)
Median (Min; Max)	80,0 (65; 91)
Veränderung zu Baseline	
n	3
Mittelwert (SD)	1,3 (15,04)
Median (Min; Max)	9,0 (-16; 11)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.8.6.</p> <p>Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „VAS“ dargestellt.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit n > 1 dargestellt.</p> <p>EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p> <p>a: Ein höherer VAS-Wert (0 - 100) steht für einen besseren Gesundheitszustand. 0 steht für den „schlechtesten Gesundheitszustand, den man sich vorstellen kann“ und 100 für die „beste Gesundheit, die man sich vorstellen kann“.</p> <p>Der Ausgangswert ist die letzte nicht fehlende Messung vor der ersten Dosis der Studienbehandlung.</p> <p>Der Fragebogen wurde nur bei Patienten durchgeführt, die unter Protokollversion 7 oder höher eingeschrieben oder erneut eingeschrieben wurden.</p>	

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in Kanada, Spanien, im Vereinigten Königreich und in den USA durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.3 Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – 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 4-91: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
IMCgp100 -102	<p>Die wörtlichen Beschreibungen der unerwünschten Ereignisse wurden unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in die medizinische Terminologie eingeordnet und nach dem Grad der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute eingestuft. Unerwünschte Ereignisse wurden mit der primären System-Organ-Klasse (engl. system organ class = SOC) und dem bevorzugten Begriff (PT) unter Verwendung der neuesten Version von MedDRA kodiert.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Um mögliche Unterschiede in der Dauer der Arzneimittelexposition zu berücksichtigen, wird auch die Expositions-bereinigte Inzidenzrate (engl. exposure-adjusted incidence rate = EAIR) pro 100 Patientenjahre angegeben. Die EAIR ist definiert als die Anzahl der gegenüber dem Arzneimittel exponierten Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer anschließenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat (d. h. bis zum Ende der Sicherheitsbeobachtungsphase/der anschließenden Therapie). Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden bis zur 90-tägigen Nachbeobachtungszeit erfasst. Gemäß dem Studienprotokoll wurden UEs und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) nach Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament eingestuft.</p> <p>Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. treatment-emergent adverse events = TEAEs) wurden definiert als UEs, die ab dem Datum der ersten Dosis (unabhängig von der Zeit) bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, begannen oder deren Schweregrad sich verschlechterte.</p> <p>Es werden nur Krebstherapien berücksichtigt, deren Startdatum größer war als das Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments (d. h. nachfolgend). In dem Fall, in dem es nicht möglich war, ein UE als behandlungsbedingt oder nicht zu definieren, wurde das UE nach dem schlimmsten Fall, d. h. behandlungsbedingt, klassifiziert.</p>

Studie	Operationalisierung
IMCgp100 -102	<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)</p> <p>Die Inzidenz von TEAEs von besonderem Interesse wurde nach TEAE-Kategorien von besonderem Interesse und bevorzugtem Begriff (engl. <i>preferred term</i>, PT) dargestellt. Auf der Grundlage von Daten aus den laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien betrachtete der Sponsor die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. <i>adverse event of special interest</i>, AESI) für Tebentafusp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS) - Hautausschlag - Leberfunktionstest-Erhöhungen (engl. <i>liver function test</i>, LFT elevations) <p>Aufgrund der Entwicklung der Einstufung und der Terminologie ist es wahrscheinlich, dass CRS als UE zu wenig berichtet wird. Daher basierte die Inzidenz und der Schweregrad von CRS auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings für CRS (Lee et al., 2019). Durch die Einbeziehung von UE, Begleitmedikation und Vitaldaten wurde bestimmt, ob nach jeder verabreichten Dosis bei einem Patienten ein CRS auftrat und, wenn ja, mit welchem Grad. Mit diesem Ansatz wird die Inzidenz von CRS als AESI nicht mit Berichten von CRS als UE in UE-basierten Tabellen übereinstimmen.</p> <p><i>Hautausschlag</i> wurde anhand einer vom Sponsor zur Verfügung gestellten, medizinisch anerkannten Liste von PTs identifiziert:</p> <p>Die Liste der UE-Begriffe wurde aus früheren Tebentafusp-Studien übernommen. Neue Begriffe aus der in dieser Studie beobachteten SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, die in früheren Tebentafusp-Studien nicht berichtet wurden, wurden für die Aufnahme in die zusammengesetzte Liste „Hautausschlag“ von einem Kliniker beurteilt, der über die wörtlichen Begriffe hinaus keinen Zugang zu anderen Daten aus der Studie IMCgp100-202 hatte. Die endgültige Liste der Begriffe, die für die Aufnahme in die zusammengesetzte Liste für diese Studie ausgewählt wurden, umfasst:</p> <p><i>Blasen, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, Kontaktdermatitis, exfoliative Dermatitis, Dermatose, Arzneimittel-Eruption, Ekzem, Ekzem der Augenlider, Erythema multiforme, Exkoration, exfoliativer Hautausschlag, interstitielle granulomatöse Dermatitis, Lichenifikation, lichenoide Keratose, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Papel, Prurigo, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Seborrhoe, seborrhoische Dermatitis, Hautabschürfung, Hauterosion, Hautabschälung, Hautreizung, Hautplaque, solare Dermatitis, toxische Hauteruption und Urtikaria.</i></p> <p><i>Leberfunktionstest-Erhöhungen</i> basierten auf der MedDRA-SMQ "Drug related hepatic disorders - comprehensive search" („Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche“). Es wurden sowohl Begriffe mit engem als auch mit weitem Umfang berücksichtigt.</p>
<p>AESI: adverse event of special interest; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p>	

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.

Tabelle 4-92: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
IMCgp100-102	nein	ja	ja	ja

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Das potenzielle Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auf Grund des Open-Label-Designs wird als niedrig eingestuft, weil der Eintritt eines unerwünschten Ereignisses frei von Subjektivität gemessen werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wird daher für Studie 102 insgesamt mit niedrig bewertet.

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.

Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Eine Gesamtzusammenfassung der TEAEs findet sich in Tabelle 4-93 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-94 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte.

Bei allen 146 (100 %) Patienten traten während der Studie TEAEs auf. Weder in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten noch in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte traten TEAEs auf, die zu Todesfällen führten.

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Bei insgesamt 17 von 19 Patienten (89,5 %) traten TEAEs des Grades ≥ 3 auf und bei 15 Patienten (78,9 %) traten mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende TEAEs des Grades ≥ 3 auf. Insgesamt 10 Patienten (52,6 %) hatten schwerwiegende TEAEs und 6 Patienten (31,6 %) hatten schwerwiegende TEAEs, die mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen. Insgesamt 10 Patienten (52,6 %) hatten TEAEs, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, und 6 Patienten (31,6 %) hatten TEAEs, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten und mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen. Bei insgesamt 8 Patienten (42,1 %) traten TEAEs auf, die zu einer Dosisunterbrechung führten, und bei 5 Patienten (26,3 %) führten TEAEs, die im Zusammenhang mit dem Studienmedikament standen, zu einer Dosisunterbrechung. Bei keinem Patienten traten TEAEs auf, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, und bei keinem Patienten führten mit der Behandlung in Zusammenhang stehende TEAEs zum Absetzen des Studienmedikaments. Von den 14 Patienten, die nach dem RECIST-PD behandelt wurden, traten bei allen 14 Patienten (100 %) TEAEs nach dem RECIST-PD (bewertet durch den Prüfarzt) auf (Tabelle 4-93).

Tabelle 4-93: TEAEs – Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
TEAE-Kategorie					
Jegliches TEAE	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
TEAE nach höchstem CTCAE-Grad					
1	0	0	0	0	0
2	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
3	2 (66,7)	5 (83,3)	3 (75,0)	5 (83,3)	15 (78,9)
4	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
5	0	0	0	0	0
Jegliches TEAE mit CTCAE- Grad ≥ 3	2 (66,7)	6 (100,0)	4 (100,0)	5 (83,3)	17 (89,5)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE ^a	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^a	2 (66,7)	5 (83,3)	4 (100,0)	4 (66,7)	15 (78,9)
Jegliches schwerwiegendes TEAE	2 (66,7)	2 (33,3)	3 (75,0)	3 (50,0)	10 (52,6)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes TEAE ^a	1 (33,3)	1 (16,7)	2 (50,0)	2 (33,3)	6 (31,6)
Jegliches TEAE, das zum Tod führte	0	0	0	0	0

Phase-I-Dosis-Eskalation					
TEAE-Kategorie	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE, das zum Tod führte ^a	0	0	0	0	0
Jegliches TEAE, das zur Hospitalisierung führte	2 (66,7)	2 (33,3)	3 (75,0)	3 (50,0)	10 (52,6)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE, das zur Hospitalisierung führte ^a	1 (33,3)	1 (16,7)	2 (50,0)	2 (33,3)	6 (31,6)
Jegliches TEAE, das zur Dosisunterbrechung führte	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (50,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE, das zur Dosisunterbrechung führte ^a	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (25,0)	2 (33,3)	5 (26,3)
Jegliches TEAE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	0	0	0	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte ^a	0	0	0	0	0

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
TEAE-Kategorie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliches TEAE nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) ^b	3/3 (100,0)	5/5 (100,0)	2/2 (100,0)	4/4 (100,0)	14/14 (100,0)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^{a, b}	1/3 (33,3)	1/5 (20,0)	0	2/4 (50,0)	4/14 (28,6)
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST-PD: progressive disease according to RECIST v1.1; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da die Dosis bei der Vorbereitung der Studie ursprünglich zu hoch angesetzt wurde.</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>b: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die nach Fortschreiten der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 nach Meinung des Prüfers behandelt wurden.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse definiert, die ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung auftraten, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie wurden in jeder dieser Kategorien einmal gezählt.</p> <p>Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zählten Todesfälle als Folge von SUEs und nicht-tödliche SUEs.</p>					

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Bei insgesamt 75 Patienten (59,1 %) traten TEAEs des Grades ≥ 3 auf und bei 59 Patienten (46,5 %) traten mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende TEAEs des Grades ≥ 3 auf. Insgesamt 42 Patienten (33,1 %) hatten schwerwiegende TEAEs und 27 Patienten (21,3 %) hatten schwerwiegende TEAEs, die mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen. Insgesamt 40 Patienten (31,5 %) hatten TEAEs, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, und 25 Patienten (19,7 %) hatten TEAEs, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten und mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen. Bei insgesamt 34 Patienten (26,8 %) traten TEAEs auf, die zu einer Dosisunterbrechung führten, und bei 21 Patienten (16,5 %) führten TEAEs, die im Zusammenhang mit dem Studienmedikament standen, zu einer Dosisunterbrechung. Bei 9 Patienten (7,1 %) traten TEAEs auf, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, und bei 4 Patienten (3,1 %) führten mit der Behandlung in Zusammenhang stehende TEAEs zum Absetzen des Studienmedikaments. Von den 81 Patienten, die nach dem RECIST-PD behandelt

wurden, traten bei 79 Patienten (97,5 %) TEAEs nach dem RECIST-PD (bewertet durch den Prüfarzt) auf (Tabelle 4-94).

Tabelle 4-94: TEAEs – Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

TEAE-Kategorie	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Jegliches TEAE	127 (100,0)	146 (100,0)
TEAE nach höchstem CTCAE-Grad		
1	3 (2,4)	3 (2,1)
2	49 (38,6)	51 (34,9)
3	62 (48,8)	77 (52,7)
4	13 (10,2)	15 (10,3)
5	0	0
Jegliches TEAE mit CTCAE-Grad ≥ 3	75 (59,1)	92 (63,0)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE ^a	127 (100,0)	146 (100,0)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE mit CTCAE-Grad $\geq 3^a$	59 (46,5)	74 (50,7)
Jegliches schwerwiegendes TEAE	42 (33,1)	52 (35,6)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes TEAE ^a	27 (21,3)	33 (22,6)
Jegliches TEAE, das zum Tod führte	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE, das zum Tod führte ^a	0	0
Jegliches TEAE, das zur Hospitalisierung führte	40 (31,5)	50 (34,2)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE, das zur Hospitalisierung führte ^a	25 (19,7)	31 (21,2)
Jegliches TEAE, das zur Dosisunterbrechung führte	34 (26,8)	42 (28,8)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE, das zur Dosisunterbrechung führte ^a	21 (16,5)	26 (17,8)
Jegliches TEAE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	9 (7,1)	9 (6,2)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte ^a	4 (3,1)	4 (2,7)

TEAE-Kategorie	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Jegliches TEAE nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) ^b	79/81 (97,5)	93/95 (97,9)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^{a, b}	7/81 (8,6)	11/95 (11,6)
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST-PD: progressive disease according to RECIST v1.1; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>b: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die nach Fortschreiten der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 nach Meinung des Prüfers behandelt wurden.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse definiert, die ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung auftraten, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie wurden in jeder dieser Kategorien einmal gezählt.</p> <p>Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zählten Todesfälle als Folge von SUEs und nicht-tödliche SUEs.</p>		

Gesamtinzidenz der TEAEs

Die Gesamtinzidenz von TEAEs, die bei ≥ 20 % der Patienten auftraten, ist in Tabelle 4-95 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-96 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte dargestellt.

Tabelle 4-95: TEAEs bei ≥ 20 % der Gesamtpatienten in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
SOC					
PT					
Jegliches TEAE	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	2 (66,7)	3 (50,0)	1 (25,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
Anämie	1 (33,3)	2 (33,3)	1 (25,0)	2 (33,3)	6 (31,6)
Herzerkrankungen	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Tachykardie	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Augenerkrankungen	2 (66,7)	6 (100,0)	3 (75,0)	4 (66,7)	15 (78,9)
Periorbitales Ödem	1 (33,3)	4 (66,7)	3 (75,0)	4 (66,7)	12 (63,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Übelkeit	2 (66,7)	5 (83,3)	4 (100,0)	5 (83,3)	16 (84,2)
Erbrechen	0	3 (50,0)	3 (75,0)	4 (66,7)	10 (52,6)
Bauchschmerzen	1 (33,3)	4 (66,7)	3 (75,0)	2 (33,3)	10 (52,6)
Diarrhoe	0	2 (33,3)	3 (75,0)	4 (66,7)	9 (47,4)
Verstopfung	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
Oberbauchschmerzen	1 (33,3)	0	1 (25,0)	2 (33,3)	4 (21,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (33,3)	4 (66,7)	2 (50,0)	4 (66,7)	11 (57,9)
Harnwegsinfektion	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (100,0)	4 (66,7)	3 (75,0)	2 (33,3)	12 (63,2)
Hautabschürfungen	0	3 (50,0)	1 (25,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Untersuchungen	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	4 (66,7)	13 (68,4)
Erhöhte AST	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (50,0)	0	5 (26,3)
Erhöhte ALT	0	2 (33,3)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Reduziertes Gewicht	0	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Erhöhte Blut-ALP	0	2 (33,3)	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	3 (100,0)	6 (100,0)	2 (50,0)	4 (66,7)	15 (78,9)
Verminderter Appetit	1 (33,3)	4 (66,7)	0	2 (33,3)	7 (36,8)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	5 (83,3)	18 (94,7)
Rückenschmerzen	2 (66,7)	5 (83,3)	4 (100,0)	2 (33,3)	13 (68,4)
Arthralgie	1 (33,3)	4 (66,7)	3 (75,0)	1 (16,7)	9 (47,4)
Myalgie	3 (100,0)	3 (50,0)	1 (25,0)	1 (16,7)	8 (42,1)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (100,0)	5 (83,3)	4 (100,0)	5 (83,3)	17 (89,5)
Kopfschmerzen	2 (66,7)	3 (50,0)	2 (50,0)	4 (66,7)	11 (57,9)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (100,0)	3 (50,0)	2 (50,0)	1 (16,7)	9 (47,4)
Schlaflosigkeit	2 (66,7)	3 (50,0)	0	1 (16,7)	6 (31,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (66,7)	5 (83,3)	4 (100,0)	5 (83,3)	16 (84,2)
Husten	1 (33,3)	2 (33,3)	0	5 (83,3)	8 (42,1)
Dyspnoe	0	2 (33,3)	2 (50,0)	2 (33,3)	6 (31,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Pruritus	3 (100,0)	4 (66,7)	4 (100,0)	6 (100,0)	17 (89,5)
Trockene Haut	1 (33,3)	4 (66,7)	2 (50,0)	5 (83,3)	12 (63,2)
Makulo-papulöser Hautausschlag	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hautausschlag	0	1 (16,7)	2 (50,0)	2 (33,3)	5 (26,3)
Veränderung der Haarfarbe	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (50,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
Erythem	1 (33,3)	4 (66,7)	3 (75,0)	2 (33,3)	10 (52,6)
Generalisierter Hautausschlag	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Hypopigmentierung der Haut	0	3 (50,0)	0	2 (33,3)	5 (26,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gefäßerkrankungen	3 (100,0)	6 (100,0)	3 (75,0)	5 (83,3)	17 (89,5)
Hypotonie	3 (100,0)	4 (66,7)	2 (50,0)	5 (83,3)	14 (73,7)
<p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>					

In der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte waren auf PT-Ebene die am häufigsten berichteten TEAEs Pruritis (68,5 %), Übelkeit (67,7 %) und Hypotonie (41,7 %) (Tabelle 4-96).

Tabelle 4-96: TEAEs bei ≥ 20 % der Gesamtpatienten in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
SOC	n (%)	n (%)
PT	n (%)	n (%)
Jegliches TEAE	127 (100,0)	146 (100,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	24 (18,9)	33 (22,6)
Anämie	17 (13,4)	23 (15,8)
Herzerkrankungen	38 (29,9)	42 (28,8)
Tachykardie	15 (11,8)	17 (11,6)
Augenerkrankungen	68 (53,5)	83 (56,8)
Periorbitales Ödem	34 (26,8)	46 (31,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	113 (89,0)	132 (90,4)
Übelkeit	86 (67,7)	102 (69,9)
Erbrechen	52 (40,9)	62 (42,5)

SOC PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Bauchschmerzen	45 (35,4)	55 (37,7)
Diarrhoe	33 (26,0)	42 (28,8)
Verstopfung	30 (23,6)	39 (26,7)
Oberbauchschmerzen	26 (20,5)	30 (20,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Harnwegsinfektion	16 (12,6)	18 (12,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Hautabschürfungen	5 (3,9)	10 (6,8)
Untersuchungen		
Erhöhte AST	23 (18,1)	28 (19,2)
Erhöhte ALT	19 (15,0)	24 (16,4)
Reduziertes Gewicht	20 (15,7)	24 (16,4)
Erhöhte Blut-ALP	13 (10,2)	18 (12,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	32 (25,2)	39 (26,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Rückenschmerzen	41 (32,3)	54 (37,0)
Arthralgie	33 (26,0)	2 (28,8)
Myalgie	23 (18,1)	31 (21,2)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	42 (33,1)	53 (36,3)
Psychiatrische Erkrankungen		
Schlaflosigkeit	20 (15,7)	26 (17,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Husten	29 (22,8)	37 (25,3)
Dyspnoe	24 (18,9)	30 (20,5)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Pruritus	87 (68,5)	104 (71,2)
Trockene Haut	52 (40,9)	64 (43,8)
Makulo-papulöser Hautausschlag	51 (40,2)	52 (35,6)

SOC PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Hautausschlag	42 (33,1)	47 (32,2)
Veränderung der Haarfarbe	34 (2,8)	42 (28,8)
Erythem	22 (17,3)	32 (21,9)
Generalisierter Hautausschlag	30 (23,6)	31 (21,2)
Hypopigmentierung der Haut	25 (19,7)	30 (20,5)
Gefäßerkrankungen		
Hypotonie	53 (41,7)	67 (45,9)
<p>MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Gesamtzusammenfassung umfasst Daten sowohl aus den Phase-I-Eskalations-Kohorten als auch aus der Phase-II-Expansions-Kohorte.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>		

Inzidenz der TEAEs nach Kausalität

Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten: Die am häufigsten berichteten TEAEs, die als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, waren Fieber und Pruritus (jeweils 89,5 %), Müdigkeit (84,2 %), Übelkeit und Schüttelfrost (jeweils 68,4 %) und Kopfschmerzen (26,3 %) (Tabelle 4-97).

Bei insgesamt 78,9 % der Patienten wurden behandlungsbedingte TEAEs des Grades ≥ 3 gemeldet. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten TEAEs des Grades ≥ 3 waren Müdigkeit, Hypotonie und ein erhöhter AST-Wert (jeweils 15,8 %) (Tabelle 4-98).

Tabelle 4-97: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE ^a	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Gesamtzahl der mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs ^a	101	263	297	233	894
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (33,3)	2 (33,3)	0	2 (33,3)	5 (26,3)
Anämie	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Lymphopenie	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Neutropenie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Herzerkrankungen	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Tachykardie	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Sinustachykardie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (33,3)	0	1 (25,0)	2 (33,3)	4 (21,1)
Vertigo	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Ohrbeschwerden	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Hyperakusis	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Parästhesie am Ohr	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Tinnitus	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Augenerkrankungen	1 (33,3)	5 (83,3)	3 (75,0)	4 (66,7)	13 (68,4)
Periorbitales Ödem	1 (33,3)	4 (66,7)	3 (75,0)	4 (66,7)	12 (63,2)
Trockenes Auge	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Verschwommenes Sehen	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hypopigmentierung der Wimpern	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Lakrimation erhöht	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Sehbehinderung	0	1 (16,7)	2 (50,0)	0	3 (15,8)
Augenentzündung	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (100,0)	5 (83,3)	4 (100,0)	5 (83,3)	17 (89,5)
Übelkeit	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	4 (66,7)	13 (68,4)
Erbrechen	0	2 (33,3)	2 (50,0)	3 (50,0)	7 (36,8)
Bauchschmerzen	1 (33,3)	3 (50,0)	3 (75,0)	1 (16,7)	8 (42,1)
Diarrhoe	0	1 (16,7)	3 (75,0)	2 (33,3)	6 (31,6)
Oberbauchschmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Verstopfung	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Dyspepsie	0	0	1 (25,0)	1 (16,7)	2 (10,5)
Dysphagie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Fieber	3 (100,0)	5 (83,3)	3 (75,0)	6 (100,0)	17 (89,5)
Schüttelfrost	2 (66,7)	3 (50,0)	4 (100,0)	4 (66,7)	13 (68,4)
Müdigkeit	2 (66,7)	4 (66,7)	4 (100,0)	6 (100,0)	16 (84,2)
Periphere Ödeme	1 (33,3)	4 (66,7)	3 (75,0)	4 (66,7)	12 (63,2)
Gesichtsödem	0	2 (33,3)	1 (25,0)	2 (33,3)	5 (26,3)
Grippeähnliche Erkrankung	0	2 (33,3)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Unwohlsein	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Periphere Schwellung	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Schmerzen im Gesicht	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hitzegefühl	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Knötchen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Temperaturregulierungs- störung	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	3 (75,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Hyperbilirubinämie	0	0	2 (50,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Leberschmerzen	0	0	2 (50,0)	1 (16,7)	3 (15,8)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (33,3)	0	3 (75,0)	0	4 (21,1)
Infusionsbedingte Reaktion	1 (33,3)	0	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Sonnenbrand	0	0	2 (50,0)	0	2 (10,5)
Untersuchungen	0	2 (33,3)	3 (75,0)	2 (33,3)	7 (36,8)
Erhöhte AST	0	2 (33,3)	2 (50,0)	0	4 (21,1)
Erhöhte ALT	0	2 (33,3)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Erhöhte Lipase	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erhöhte Blut-ALP	0	1 (16,7)	0	2 (33,3)	3 (15,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (33,3)	1 (16,7)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Verminderter Appetit	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Hypokalzämie	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Dehydrierung	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Hyperglykämie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (66,7)	5 (83,3)	2 (50,0)	4 (66,7)	13 (68,4)
Arthralgie	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Myalgie	2 (66,7)	1 (16,7)	1 (25,0)	0	4 (21,1)
Schmerzen in den Extremitäten	0	3 (50,0)	2 (50,0)	1 (16,7)	6 (31,6)
Rückenschmerzen	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Knochenschmerzen	1 (33,3)	1 (16,7)	0	2 (33,3)	4 (21,1)
Nackenschmerzen	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Muskelschwäche	0	2 (33,3)	0	0	2 (10,5)
Schmerzen am Bewegungsapparat	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Muskelverspannung	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Muskuloskelettale Brustschmerzen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Kieferschmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Tumorschmerzen	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Tumorentzündung	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	4 (66,7)	13 (68,4)
Kopfschmerzen	1 (33,3)	2 (33,3)	0	3 (50,0)	6 (31,6)
Schwindel	0	3 (50,0)	1 (25,0)	2 (33,3)	4 (21,1)
Parästhesie	1 (33,3)	1 (16,7)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Dysgeusie	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Periphere sensorische Neuropathie	0	2 (33,3)	1 (25,0)	0	3 (15,8)
Gedächtnisstörung	0	1 (16,7)	3 (75,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Periphere Neuropathie	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Synkope	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Ataxie	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Dysurie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Vulvovaginale Trockenheit	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (66,7)	1 (16,7)	2 (50,0)	2 (33,3)	7 (36,8)
Dyspnoe	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Husten	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hypoxie	0	0	1 (25,0)	1 (16,7)	2 (10,5)
Oropharyngeale Schmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Pleuritische Schmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
SOC	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Pruritus	3 (100,0)	4 (66,7)	4 (100,0)	6 (100,0)	17 (89,5)
Trockene Haut	1 (33,3)	4 (66,7)	2 (50,0)	5 (83,3)	12 (63,2)
Makulo-papulöser Hautausschlag	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hautausschlag	0	1 (16,7)	2 (50,0)	2 (33,3)	5 (26,3)
Veränderung der Haarfarbe	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (50,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
Erythem	1 (33,3)	4 (66,7)	3 (75,0)	2 (33,3)	10 (52,6)
Hypopigmentierung der Haut	0	3 (50,0)	0	2 (33,3)	5 (26,3)
Hautabschälung	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Generalisiertes Erythem	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	0	6 (31,6)
Hyperpigmentierung der Haut	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	0	6 (31,6)
Pruritus generalisiert	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Alopezie	0	0	2 (50,0)	2 (33,3)	4 (21,1)
Akneiforme Dermatitis	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Pruritischer Hautausschlag	0	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Vitiligo	0	0	0	2 (33,3)	2 (10,5)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	2 (33,3)	8 (42,1)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Bullöse Dermatitis	0	2 (33,3)	2 (50,0)	0	4 (21,1)
Photosensibilitätsreaktion	0	1 (16,7)	2 (50,0)	0	3 (15,8)
Blase	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Hyperhidrose	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Schmerzen der Haut	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Papulöser Hautausschlag	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Hautläsion	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Ephelides	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Hautknötchen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Hautrisse	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Allergische Dermatitis	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Miliaria	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Purpura	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Empfindliche Haut	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Hautreizung	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Gefäßerkrankungen	3 (100,0)	5 (83,3)	2 (50,0)	5 (83,3)	15 (78,9)
Hypotonie	3 (100,0)	4 (66,7)	2 (50,0)	5 (83,3)	14 (73,7)
Hautrötung	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hitzewallung	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.1.4.2.					
Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.					
ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event					
a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.					
Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.					
Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.					
Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.					
Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.					
Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.					

Tabelle 4-98: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE ^a	2 (66,7)	5 (83,3)	4 (100,0)	4 (66,7)	15 (78,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Lymphopenie	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Erbrechen	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Bauchschmerzen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Fieber	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Müdigkeit	1 (33,3)	1 (16,7)	0	1 (16,7)	3 (15,8)
Leber- und Gallenerkrankungen					
Hyperbilirubinämie	0	0	3 (75,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Infusionsbedingte Reaktion	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Untersuchungen					
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	2 (50,0)	0	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Erhöhte Lipase	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erhöhte Blut-ALP	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen					
Hyperglykämie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					
Arthralgie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Knochenschmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Nackenschmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems					
Synkope	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Hypoxie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes					
Pruritus	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hautausschlag	0	0	0	2 (33,3)	2 (10,5)
Erythem	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Generalisiertes Erythem	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Vitiligo	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Blase	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Hyperhidrose	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
SOC					
PT					
Gefäßerkrankungen					
Hypotonie	1 (33,3)	1 (16,7)	0	1 (16,7)	3 (15,8)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.1.5.1.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>					

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Die am häufigsten berichteten TEAEs, die als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, waren Fieber (79,5 %), Pruritus (66,9 %) und Schüttelfrost (63,8 %) (Tabelle 4-99).

Bei insgesamt 46,5 % der Patienten wurden behandlungsbedingte TEAEs des Grades ≥ 3 gemeldet. Die am häufigsten berichteten behandlungsbedingten TEAEs des Grades ≥ 3 waren makulo-papulöser Hautausschlag (12,6 %), Hypotonie (7,9 %), erhöhter AST-Wert und Hypophosphatämie (jeweils 4,7 %) (Tabelle 4-100).

Tabelle 4-99: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE ^a	127 (100,0)	146 (100,0)
Gesamtzahl der mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden TEAEs ^a	3197	4091
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (8,7)	16 (11,0)
Anämie	5 (3,9)	7 (4,8)
Lymphopenie	3 (2,4)	5 (3,4)
Neutropenie	1 (0,8)	2 (1,4)
Febrile Neutropenie	1 (0,8)	1 (0,7)
Lymphknotenschmerzen	1 (0,8)	1 (0,7)
Herzerkrankungen	24 (18,9)	26 (17,8)
Tachykardie	12 (9,4)	13 (8,9)
Sinustachykardie	9 (7,1)	10 (6,8)
Vorhofflimmern	3 (2,4)	3 (2,1)
Angina pectoris	2 (1,6)	2 (1,4)
Vorhofflattern	2 (1,6)	2 (1,4)
Arrhythmie	1 (0,8)	1 (0,7)
Herzversagen	1 (0,8)	1 (0,7)
Leitungsstörung	1 (0,8)	1 (0,7)
Linksventrikuläre Dysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Palpitationen	1 (0,8)	1 (0,7)
Supraventrikuläre Tachykardie	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (2,4)	7 (4,8)
Vertigo	1 (0,8)	3 (2,1)
Ohrbeschwerden	1 (0,8)	2 (1,4)
Pruritus am Ohr	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC PT	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths		
Hyperakusis	0	1 (0,7)
Parästhesie am Ohr	0	1 (0,7)
Tinnitus	0	1 (0,7)
Endokrine Erkrankungen	1 (0,8)	1 (0,7)
Hypothyreose	1 (0,8)	1 (0,7)
Augenerkrankungen		
Periorbitales Ödem	34 (26,8)	46 (31,5)
Trockenes Auge	5 (3,9)	6 (4,1)
Pruritus am Auge	5 (3,9)	5 (3,4)
Verschwommenes Sehen	3 (2,4)	4 (2,7)
Hypopigmentierung der Wimpern	2 (1,6)	3 (2,1)
Lakrimation erhöht	2 (1,6)	3 (2,1)
Sehbehinderung	0	3 (2,1)
Augenschmerzen	2 (1,6)	2 (1,4)
Augenschwellung	2 (1,6)	2 (1,4)
Entfärbung der Wimpern	2 (1,6)	2 (1,4)
Augenlid-Ödem	2 (1,6)	2 (1,4)
Photophobie	2 (1,6)	2 (1,4)
Augenentzündung	0	1 (0,7)
Pruritus an den Augenlidern	1 (0,8)	1 (0,7)
Augenbeschwerden	1 (0,8)	1 (0,7)
Hyperämie des Auges	1 (0,8)	1 (0,7)
Okulare Toxizität	1 (0,8)	1 (0,7)
Ungleiche Pupillen	1 (0,8)	1 (0,7)
Uveitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	75 (59,1)	88 (60,3)
Erbrechen	44 (34,6)	51 (34,9)
Bauchschmerzen	20 (15,7)	28 (19,2)
Diarrhoe	15 (11,8)	21 (14,4)
Oberbauchschmerzen	9 (7,1)	10 (6,8)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Verstopfung	8 (6,3)	10 (6,8)
Dyspepsie	4 (3,1)	6 (4,1)
Abdominale Distension	4 (3,1)	4 (2,7)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	4 (3,1)	4 (2,7)
Orale Dysästhesie	3 (2,4)	3 (2,1)
Trockener Mund	2 (1,6)	2 (1,4)
Unterbauchschmerzen	1 (0,8)	1 (0,7)
Analer Pruritus	1 (0,8)	1 (0,7)
Dysphagie	0	1 (0,7)
Eruktation	1 (0,8)	1 (0,7)
Gastritis	1 (0,8)	1 (0,7)
Abnormale gastrointestinale Geräusche	1 (0,8)	1 (0,7)
Glossodynie	1 (0,8)	1 (0,7)
Trockene Lippen	1 (0,8)	1 (0,7)
Orales Missempfinden	1 (0,8)	1 (0,7)
Orale Schmerzen	1 (0,8)	1 (0,7)
Pankreatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Parästhesie oral	1 (0,8)	1 (0,7)
Stomatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Blasenbildung auf der Zunge	1 (0,8)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
	118 (92,9)	137 (93,8)
Fieber	101 (79,5)	118 (80,8)
Schüttelfrost	81 (63,8)	94 (64,4)
Müdigkeit	66 (52,0)	82 (56,2)
Periphere Ödeme	33 (26,0)	45 (30,8)
Gesichtsödem	15 (11,8)	20 (13,7)
Grippeähnliche Erkrankung	15 (11,8)	20 (13,7)
Asthenie	9 (7,1)	9 (6,2)
Unwohlsein	5 (3,9)	6 (4,1)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Generalisierte Ödeme	5 (3,9)	5 (3,4)
Schmerzen	4 (3,1)	4 (2,7)
Periphere Schwellung	1 (0,8)	2 (1,4)
Schmerzen in der Achselhöhle	1 (0,8)	1 (0,7)
Bluterguss an der Katheterstelle	1 (0,8)	1 (0,7)
Schmerzen in der Brust	1 (0,8)	1 (0,7)
Schmerzen im Gesicht	0	1 (0,7)
Kältegefühl	1 (0,8)	1 (0,7)
Hitzegefühl	0	1 (0,7)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Knötchen	0	1 (0,7)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	1 (0,8)	1 (0,7)
Systemisches Entzündungsreaktions-syndrom	1 (0,8)	1 (0,7)
Temperatur-unverträglichkeit	1 (0,8)	1 (0,7)
Temperaturregulations-störung	0	1 (0,7)
Xerose	1 (0,8)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Hyperbilirubinämie	5 (3,9)	8 (5,5)
Leberschmerzen	4 (3,1)	7 (4,8)
Erkrankungen des Immunsystems		
Syndrom der Zytokin-Freisetzung	10 (7,9)	10 (6,8)
Kontrastmittelallergie	1 (0,8)	1 (0,7)
Saisonale Allergie	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,5)	7 (4,8)
Konjunktivitis	2 (1,6)	2 (1,4)
Herpes zoster oticus	1 (0,8)	1 (0,7)
Nasopharyngitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Paronychie	1 (0,8)	1 (0,7)
Pustulöser Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Rhinitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Harnwegsinfektion	1 (0,8)	1 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	4 (3,1)	8 (5,5)
Infusionsbedingte Reaktion	2 (1,6)	4 (2,7)
Sonnenbrand	1 (0,8)	3 (2,1)
Sturz	1 (0,8)	1 (0,7)
Untersuchungen	38 (29,9)	45 (30,8)
Erhöhte AST	14 (11,0)	18 (12,3)
Erhöhte ALT	11 (8,7)	16 (11,0)
Erhöhte Lipase	9 (7,1)	10 (6,8)
Erhöhte Blut-ALP	5 (3,9)	8 (5,5)
Gewicht verringert	7 (5,5)	7 (4,8)
Erhöhte Amylase	6 (4,7)	6 (4,1)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (2,4)	3 (2,1)
Kreatinin im Blut erhöht	2 (1,6)	2 (1,4)
Erhöhte GGT	2 (1,6)	2 (1,4)
Troponin I erhöht	2 (1,6)	2 (1,4)
Aspartat-Aminotransferase	1 (0,8)	1 (0,7)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Körpertemperatur abnormal	1 (0,8)	1 (0,7)
Körpertemperatur erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Hepatische Enzyme erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Untersuchungen		
Lymphozytenzahl vermindert	1 (0,8)	1 (0,7)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,8)	1 (0,7)
Transaminasen erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Urinausscheidung vermindert	1 (0,8)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	39 (30,7)	44 (30,1)
Verminderter Appetit	13 (10,2)	15 (10,3)
Hypomagnesiämie	11 (8,7)	11 (7,5)
Hypophosphatämie	8 (6,3)	8 (5,5)
Hypokalzämie	5 (3,9)	6 (4,1)
Hypokaliämie	5 (3,9)	5 (3,4)
Dehydrierung	2 (1,6)	3 (2,1)
Hypermagnesiämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Hypoalbuminämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Hyponatriämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Hyperglykämie	0	1 (0,7)
Hyperurikämie	1 (0,8)	1 (0,7)
Erhöhter Appetit	1 (0,8)	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	46 (36,2)	59 (40,4)
Arthralgie	18 (14,2)	21 (14,4)
Myalgie	14 (11,0)	18 (12,3)
Schmerzen in den Extremitäten	9 (7,1)	15 (10,3)
Rückenschmerzen	10 (7,9)	11 (7,5)
Knochenschmerzen	2 (1,6)	6 (4,1)
Muskelkrämpfe	6 (4,7)	6 (4,1)
Nackenschmerzen	3 (2,4)	5 (3,4)
Muskelschwäche	2 (1,6)	4 (2,7)
Schmerzen des Bewegungsapparats	2 (1,6)	3 (2,1)
Schwellung der Gelenke	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Verspannungen der Muskeln	0	1 (0,7)
Muskuloskelettale Brustschmerzen	0	1 (0,7)
Schmerzen im Kiefer	0	1 (0,7)
Weichteilschwellung	1 (0,8)	1 (0,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (3,1)	6 (4,1)
Tumorschmerzen	3 (2,4)	5 (3,4)
Melanozytärer Naevus	1 (0,8)	1 (0,7)
Tumorentzündung	0	1 (0,7)
Erkrankungen des Nervensystems	57 (44,9)	70 (47,9)
Kopfschmerzen	30 (23,6)	36 (24,7)
Schwindel	11 (8,7)	15 (10,3)
Parästhesie	6 (4,7)	11 (7,5)
Dysgeusie	6 (4,7)	8 (5,5)
Periphere sensorische Neuropathie	4 (3,1)	7 (4,8)
Brennendes Gefühl	6 (4,7)	6 (4,1)
Gedächtnisstörung	0	5 (3,4)
Periphere Neuropathie	2 (1,6)	3 (2,1)
Synkope	1 (0,8)	2 (1,4)
Geschmacksstörung	2 (1,6)	2 (1,4)
Akathisie	1 (0,8)	1 (0,7)
Amnesie	1 (0,8)	1 (0,7)
Aphasie	1 (0,8)	1 (0,7)
Ataxie	0	1 (0,7)
Dysästhesie	1 (0,8)	1 (0,7)
Dysarthrie	1 (0,8)	1 (0,7)
Lethargie	1 (0,8)	1 (0,7)
Neurotoxizität	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC PT	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Präsynkope	1 (0,8)	1 (0,7)
Tremor	1 (0,8)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen		
	13 (10,2)	13 (8,9)
Angstzustände	6 (4,7)	6 (4,1)
Verwirrheitszustand	4 (3,1)	4 (2,7)
Erregung	2 (1,6)	2 (1,4)
Depression	2 (1,6)	2 (1,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
	4 (3,1)	5 (3,4)
Akute Nierenverletzung	2 (1,6)	2 (1,4)
Dysurie	0	1 (0,7)
Miktionsdrang	1 (0,8)	1 (0,7)
Nierenversagen	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		
	6 (4,7)	7 (4,8)
Pruritus genitalis	2 (1,6)	2 (1,4)
Empfindlichkeit der Brüste	1 (0,8)	1 (0,7)
Unregelmäßige Menstruation	1 (0,8)	1 (0,7)
Genitale Ödeme	1 (0,8)	1 (0,7)
Vulvovaginale Trockenheit	0	1 (0,7)
Vulvovaginaler Pruritus	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
	30 (23,6)	37 (25,3)
Dyspnoe	11 (8,7)	13 (8,9)
Husten	8 (6,3)	9 (6,2)
Hyoxie	4 (3,1)	6 (4,1)
Oropharyngeale Schmerzen	3 (2,4)	4 (2,7)
Nasenverstopfung	2 (1,6)	2 (1,4)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Keuchen	2 (1,6)	2 (1,4)
Asthma	1 (0,8)	1 (0,7)
Dysphonie	1 (0,8)	1 (0,7)
Dyspnoe in Ruhe	1 (0,8)	1 (0,7)
Dyspnoe bei Anstrengung	1 (0,8)	1 (0,7)
Epistaxis	1 (0,8)	1 (0,7)
Nasenödem	1 (0,8)	1 (0,7)
Pleuraerguss	1 (0,8)	1 (0,7)
Pleuritische Schmerzen	0	1 (0,7)
Produktiver Husten	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungenembolie	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungenödem	1 (0,8)	1 (0,7)
Allergische Rhinitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Verstopfung der Nebenhöhlen	1 (0,8)	1 (0,7)
Schmerzen in den Nebenhöhlen	1 (0,8)	1 (0,7)
Niesen	1 (0,8)	1 (0,7)
Tachypnoe	1 (0,8)	1 (0,7)
Reizung des Rachens	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Pruritus	85 (66,9)	102 (69,9)
Trockene Haut	50 (39,4)	62 (42,5)
Makulo-papulöser Hautausschlag	50 (39,4)	51 (34,9)
Hautausschlag	39 (30,7)	44 (30,1)
Veränderung der Haarfarbe	32 (25,2)	40 (27,4)
Erythem	20 (15,7)	30 (20,5)
Generalisierter Hautausschlag	30 (23,6)	30 (20,5)
Hypopigmentierung der Haut	25 (19,7)	30 (20,5)
Hautabschälung	28 (22,0)	29 (19,9)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Generalisiertes Erythem	20 (15,7)	26 (17,8)
Hyperpigmentierung der Haut	20 (15,7)	26 (17,8)
Pruritus generalisiert	22 (17,3)	23 (15,8)
Alopezie	11 (8,7)	15 (10,3)
Akneiforme Dermatitis	8 (6,3)	10 (6,8)
Pruritische Hautausschlag	5 (3,9)	9 (6,2)
Vitiligo	7 (5,5)	9 (6,2)
Makulöser Hautausschlag	0	8 (5,5)
Nachtschweiß	7 (5,5)	7 (4,8)
Erythematöser Hautausschlag	5 (3,9)	7 (4,8)
Bullöse Dermatitis	1 (0,8)	5 (3,4)
Photosensibilitätsreaktion	2 (1,6)	5 (3,4)
Blase	2 (1,6)	4 (2,7)
Hyperhidrose	3 (2,4)	4 (2,7)
Schmerzen der Haut	3 (2,4)	4 (2,7)
Papulöser Hautausschlag	1 (0,8)	4 (2,7)
Hautläsion	3 (2,4)	4 (2,7)
Palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom	2 (1,6)	3 (2,1)
Ephelides	1 (0,8)	2 (1,4)
Knötchen	1 (0,8)	2 (1,4)
Depigmentierung der Haut	2 (1,6)	2 (1,4)
Hautrisse	1 (0,8)	2 (1,4)
Spannungsgefühl der Haut	2 (1,6)	2 (1,4)
Toxizität der Haut	2 (1,6)	2 (1,4)
Schwellungen im Gesicht	2 (1,6)	2 (1,4)
Urtikaria	2 (1,6)	2 (1,4)
Erworbene Achromotrichie	1 (0,8)	1 (0,7)
Zirkumorale Schwellung	1 (0,8)	1 (0,7)
Dermatitis	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC PT	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Allergische Dermatitis	0	1 (0,7)
Überempfindlichkeits-Vaskulitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Lichenifikation	1 (0,8)	1 (0,7)
Miliaria	0	1 (0,7)
Purpura	0	1 (0,7)
Seborrhoische Dermatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Empfindliche Haut	0	1 (0,7)
Brennendes Gefühl der Haut	1 (0,8)	1 (0,7)
Hautverfärbung	1 (0,8)	1 (0,7)
Hautreizung	0	1 (0,7)
Hautmasse	1 (0,8)	1 (0,7)
Abnormaler Hautgeruch	1 (0,8)	1 (0,7)
Solare Dermatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Toxische Hauteruption	1 (0,8)	1 (0,7)
Chronische Urtikaria	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Gefäßerkrankungen	68 (53,5)	83 (56,8)
Hypotonie	52 (40,9)	66 (45,2)
Hautrötung	14 (11,0)	15 (10,3)
Hitzewallung	7 (5,5)	9 (6,2)
Hypertonie	5 (3,9)	5 (3,4)
Embolie	2 (1,6)	2 (1,4)
Schlechte periphere Durchblutung	1 (0,8)	1 (0,7)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.1.4.2.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>		

Tabelle 4-100: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE ^a	59 (46,5)	74 (50,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Lymphopenie	3 (2,4)	5 (3,4)
Febrile Neutropenie	1 (0,8)	1 (0,7)
Herzerkrankungen		
Tachykardie	1 (0,8)	1 (0,7)
Vorhofflimmern	2 (1,6)	2 (1,4)
Angina pectoris	2 (1,6)	2 (1,4)
Vorhofflattern	1 (0,8)	1 (0,7)
Linksventrikuläre Dysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	2 (1,6)	2 (1,4)
Erbrechen	1 (0,8)	2 (1,4)
Bauchschmerzen	0	1 (0,7)
Diarrhoe	1 (0,8)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Fieber	5 (3,9)	6 (4,1)
Schüttelfrost	1 (0,8)	1 (0,7)
Müdigkeit	4 (3,1)	7 (4,8)
Periphere Ödeme	1 (0,8)	1 (0,7)
Periphere Schwellung	1 (0,8)	1 (0,7)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC PT	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Hyperbilirubinämie	1 (0,8)	2 (1,4)
Erkrankungen des Immunsystems		
Zytokin-Freisetzungssyndrom	2 (1,6)	2 (1,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Infusionsbedingte Reaktion	0	1 (0,7)
Untersuchungen		
Erhöhte AST	6 (4,7)	9 (6,2)
Erhöhte ALT	3 (2,4)	5 (3,4)
Erhöhte Lipase	3 (2,4)	4 (2,7)
Erhöhte Blut-ALP	0	1 (0,7)
Erhöhte Amylase	1 (0,8)	1 (0,7)
Erhöhte GGT	2 (1,6)	2 (1,4)
Troponin I erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Lymphozytenzahl vermindert	1 (0,8)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypophosphatämie	6 (4,7)	6 (4,1)
Hypokaliämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Hypermagnesiämie	1 (0,8)	1 (0,7)
Hyperglykämie	0	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Arthralgie	0	1 (0,7)
Knochenschmerzen	0	1 (0,7)
Nackenschmerzen	0	1 (0,7)
Schmerzen des Bewegungsapparats	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC PT	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerzen	1 (0,8)	1 (0,7)
Synkope	1 (0,8)	2 (1,4)
Psychiatrische Erkrankungen		
Erregung	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Nierenversagen	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Dyspnoe	4 (3,1)	4 (2,7)
Hypoxie	2 (1,6)	3 (2,1)
Dyspnoe in Ruhe	1 (0,8)	1 (0,7)
Pleuraerguss	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungenembolie	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungenödem	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Pruritus	5 (3,9)	6 (4,1)
Trockene Haut	1 (0,8)	1 (0,7)
Makulo-papulöser Hautausschlag	16 (12,6)	16 (11,0)
Hautausschlag	2 (1,6)	4 (2,7)
Erythem	1 (0,8)	3 (2,1)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Generalisiertes Erythem	0	2 (1,4)
Pruritus generalisiert	1 (0,8)	1 (0,7)
Akneiforme Dermatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Pruritischer Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Vitiligo	0	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Makulöser Hautausschlag	0	2 (1,4)
Erythematöser Hautausschlag	0	1 (0,7)
Blase	0	1 (0,7)
Hyperhidrose	0	1 (0,7)
Urtikaria	1 (0,8)	1 (0,7)
Gefäßerkrankungen		
Hypotonie	10 (7,9)	13 (8,9)
Hypertonie	4 (3,1)	4 (2,7)
Embolie	2 (1,6)	2 (1,4)
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.1.5.1.		
Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.		
ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event		
a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.		
Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.		
Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.		
Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.		
Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.		
Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.		

Inzidenz von TEAEs nach Schweregrad

Die Inzidenz von TEAEs des CTCAE-Grades ≥ 3 nach SOC und PT ist in Tabelle 4-101 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-102 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation zusammengefasst.

Insgesamt wurde berichtet, dass bei 63,0 % der Patienten TEAEs des CTCAE-Grades ≥ 3 auftraten und bei 50,7 % der Patienten behandlungsbedingte TEAEs des CTCAE-Grades ≥ 3 .

Tabelle 4-101: TEAEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
SOC					
PT					
Jegliches TEAE vom CTCAE-Grad ≥ 3	2 (66,7)	6 (100,0)	4 (100,0)	5 (83,3)	17 (89,5)
Gesamtzahl der TEAEs vom CTCAE-Grad ≥ 3	21	19	15	23	78
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Lymphopenie	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	2 (33,3)	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Bauchschmerzen	0	2 (33,3)	0	1 (16,7)	3 (15,8)
Erbrechen	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Diarrhoe	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Unterbauchschmerzen	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Dyspepsie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	2 (66,7)	1 (16,7)	0	1 (16,7)	4 (21,1)
Müdigkeit	1 (33,3)	1 (16,7)	0	1 (16,7)	3 (15,8)
Fieber	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Leberversagen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Infusionsbedingte Reaktion	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Untersuchungen	0	1 (16,7)	3 (75,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	2 (50,0)	0	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Erhöhte Lipase	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erhöhte Blut-ALP	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
SOC					
PT					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	2 (33,3)	1 (25,0)	0	3 (15,8)
Hypophosphatämie	0	2 (33,3)	0	0	2 (10,5)
Hyperglykämie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	2 (66,7)	1 (16,7)	2 (50,0)	0	5 (26,3)
Schmerzen in den Extremitäten	0	0	2 (50,0)	0	2 (10,5)
Rückenschmerzen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Arthralgie	1 (33,3)	0	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Nackenschmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Knochenschmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	2 (66,7)	0	0	0	2 (10,5)
Synkope	2 (66,7)	0	0	0	2 (10,5)
Aphasie	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Lungenembolie	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Hypoxie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	2 (66,7)	1 (16,7)	0	3 (50,0)	6 (31,6)
Pruritus	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hautausschlag	0	0	0	2 (33,3)	2 (10,5)
Erythem	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Generalisiertes Erythem	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Blase	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Hyperhidrose	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Vitiligo	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Gefäßerkrankungen	1 (33,3)	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Hypotonie	1 (33,3)	1 (16,7)	0	1 (16,7)	3 (15,8)
Hypertonie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Tiefe Venenthrombose	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.1.4.3.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>					

Tabelle 4-102: TEAEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
SOC	n (%)	n (%)
Jegliches TEAE vom CTCAE-Grad ≥ 3	75 (59,1)	92 (63,0)
Gesamtzahl der TEAEs vom CTCAE-Grad ≥ 3	281	359
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	6 (4,7)	8 (5,5)
Lymphopenie	4 (3,1)	6 (4,1)
Febrile Neutropenie	1 (0,8)	1 (0,7)
Neutropenie	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Herzerkrankungen	7 (5,5)	7 (4,8)
Angina pectoris	3 (2,4)	3 (2,1)
Vorhofflimmern	2 (1,6)	2 (1,4)
Vorhofflattern	1 (0,8)	1 (0,7)
Linksventrikuläre Dysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Tachykardie	1 (0,8)	1 (0,7)
Augenerkrankungen	1 (0,8)	1 (0,7)
Katarakt	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (8,7)	16 (11,0)
Bauchschmerzen	3 (2,4)	6 (4,1)
Oberbauchschmerzen	3 (2,4)	3 (2,1)
Übelkeit	3 (2,4)	3 (2,1)
Erbrechen	2 (1,6)	3 (2,1)
Aszites	2 (1,6)	2 (1,4)
Diarrhoe	1 (0,8)	2 (1,4)
Abdominale Distension	1 (0,8)	1 (0,7)
Unterbauchschmerzen	0	1 (0,7)
Verstopfung	1 (0,8)	1 (0,7)
Dyspepsie	0	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	17 (13,4)	21 (14,4)
Müdigkeit	4 (3,1)	7 (4,8)
Fieber	6 (4,7)	7 (4,8)
Periphere Ödeme	2 (1,6)	2 (1,4)
Schüttelfrost	1 (0,8)	1 (0,7)
Schmerzen im Gesicht	1 (0,8)	1 (0,7)
Generalisierte Ödeme	1 (0,8)	1 (0,7)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	1 (0,8)	1 (0,7)
Periphere Schwellung	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen	6 (4,7)	8 (5,5)
Hyperbilirubinämie	4 (3,1)	5 (3,4)
Leberversagen	1 (0,8)	2 (1,4)
Cholangitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Obstruktion der Gallenblase	1 (0,8)	1 (0,7)
Pfortaderthrombose	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen des Immunsystems	2 (1,6)	2 (1,4)
Syndrom der Zytokin-Freisetzung	2 (1,6)	2 (1,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	7 (5,5)	7 (4,8)
Sepsis	3 (2,4)	3 (2,1)
Pneumonie	2 (1,6)	2 (1,4)
Infektiöse Arthritis	2 (1,6)	2 (1,4)
Infektion der Gallengänge	1 (0,8)	1 (0,7)
Konjunktivitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Gerätebedingte Infektion	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungeninfektion	1 (0,8)	1 (0,7)
Harnwegsinfektion	1 (0,8)	1 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,8)	2 (1,4)
Infusionsbedingte Reaktion	0	1 (0,7)
Komplikation beim Gefäßzugang	1 (0,8)	1 (0,7)
Untersuchungen	21 (16,5)	26 (17,8)
Erhöhte AST	8 (6,3)	11 (7,5)
Erhöhte ALT	5 (3,9)	7 (4,8)
Erhöhte Lipase	6 (4,7)	7 (4,8)
Erhöhte GGT	5 (3,9)	5 (3,4)
Erhöhte Blut-ALP	2 (1,6)	4 (2,7)
Erhöhte Amylase	1 (0,8)	1 (0,7)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Untersuchungen		
Kreatinphosphokinase im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Lymphozytenzahl vermindert	1 (0,8)	1 (0,7)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,8)	1 (0,7)
Troponin I erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	19 (15,0)	22 (15,1)
Hypophosphatämie	10 (7,9)	12 (8,2)
Hyperglykämie	2 (1,6)	3 (2,1)
Hypoalbuminämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Hypokaliämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Hyponatriämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Dehydrierung	1 (0,8)	1 (0,7)
Hypermagnesiämie	1 (0,8)	1 (0,7)
Hypoglykämie	1 (0,8)	1 (0,7)
Steroid-Diabetes	1 (0,8)	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	9 (7,1)	14 (9,6)
Schmerzen in den Extremitäten	3 (2,4)	5 (3,4)
Rückenschmerzen	3 (2,4)	4 (2,7)
Schmerzen des Bewegungsapparats	3 (2,4)	3 (2,1)
Arthralgie	0	2 (1,4)
Nackenschmerzen	1 (0,8)	2 (1,4)
Arthritis	1 (0,8)	1 (0,7)
Knochenschmerzen	0	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (2,4)	3 (2,1)
Tumorschmerzen	3 (2,4)	3 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (5,5)	9 (6,2)
Synkope	3 (2,4)	5 (3,4)
Kompression des Rückenmarks	2 (1,6)	2 (1,4)
Aphasie	0	1 (0,7)
Intrakranielle Blutung	1 (0,8)	1 (0,7)
Kopfschmerzen	1 (0,8)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (2,4)	3 (2,1)
Erregung	1 (0,8)	1 (0,7)
Angstzustände	1 (0,8)	1 (0,7)
Verwirrheitszustand	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (1,6)	2 (1,4)
Nephrolithiasis	1 (0,8)	1 (0,7)
Nierenversagen	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	11 (8,7)	13 (8,9)
Dyspnoe	4 (3,1)	4 (2,7)
Lungenembolie	3 (2,4)	4 (2,7)
Hypoxie	2 (1,6)	3 (2,1)
Pleuraerguss	2 (1,6)	2 (1,4)
Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	1 (0,8)	1 (0,7)
Bronchospasmus	1 (0,8)	1 (0,7)
Dyspnoe in Ruhe	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungenödem	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC PT	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	24 (18,9)	30 (20,5)
Makulo-papulöser Hautausschlag	16 (12,6)	16 (11,0)
Pruritus	5 (3,9)	6 (4,1)
Hautausschlag	2 (1,6)	4 (2,7)
Erythem	1 (0,8)	3 (2,1)
Generalisiertes Erythem	0	2 (1,4)
Makulöser Hautausschlag	0	2 (1,4)
Blase	0	1 (0,7)
Akneiforme Dermatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Trockene Haut	1 (0,8)	1 (0,7)
Hyperhidrose	0	1 (0,7)
Pruritus generalisiert	1 (0,8)	1 (0,7)
Erythematöser Hautausschlag	0	1 (0,7)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Pruritischer Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Urtikaria	1 (0,8)	1 (0,7)
Vitiligo	0	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)
Gefäßerkrankungen	20 (15,7)	25 (17,1)
Hypotonie	10 (7,9)	13 (8,9)
Hypertonie	8 (6,3)	9 (6,2)
Embolie	2 (1,6)	2 (1,4)
Tiefe Venenthrombose	0	1 (0,7)
Hypertensive Krise	1 (0,8)	1 (0,7)

Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.1.4.3.

Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.

ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.

Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.

Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.

Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.

Inzidenz behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse nach RECIST-PD für Patienten, die die Behandlung nach RECIST-PD gemäß RECIST v1.1 fortsetzen, nach Meinung des Prüfers

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die die Behandlung nach RECIST-PD gemäß RECIST v1.1 nach Meinung des Prüfarztes fortsetzten, aufgeschlüsselt nach SOC, PT und Grad ≥ 3 , sind in Tabelle 4-103 zusammengefasst. Insgesamt wurden 95 Patienten nach RECIST-PD behandelt, von denen 92 Patienten (96,8 %) TEAEs nach Fortschreiten der Erkrankung und 27 Patienten (28,4 %) TEAEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen.

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Bei allen Patienten traten nach dem Fortschreiten der Erkrankung TEAEs auf; 64,3 % der Patienten hatten TEAEs vom Grad ≥ 3 . Die am häufigsten berichteten TEAEs des Grades ≥ 3 waren Müdigkeit, Bauchschmerzen und ein ALP-Anstieg im Blut (jeweils 14,3 %).

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Bei insgesamt 97,5 % der Patienten traten nach Fortschreiten der Erkrankung TEAEs auf; 22,2 % der Patienten hatten TEAEs vom Grad ≥ 3 . Die am häufigsten berichteten TEAEs des Grades ≥ 3 waren Rückenschmerzen (3,7 %), Lymphopenie, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Rückenmarkskompression und Tumorschmerzen (jeweils 2,5 %).

Tabelle 4-103: TEAEs nach RECIST-PD für Patienten, die die Behandlung nach RECIST-PD gemäß RECIST v1.1 fortsetzen, nach Meinung des Prüfers, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC), bevorzugtem Begriff (PT) und CTCAE-Grad ≥ 3 – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

SOC	Phase-I-Dosis- Eskalations-Kohorten – Gesamt (n = 19)	Phase-II-Dosis- Expansion 68 mcg (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Anzahl der nach RECIST-PD behandelten Patienten	14	81	95
Anzahl der Patienten mit jeglichem TEAE nach Fortschreiten der Krankheit*	9 (64,3)	18 (22,2)	27 (28,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			
Lymphopenie	1 (7,1)	2 (2,5)	3 (3,2)
Herzerkrankungen			
Tachykardie	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Angina pectoris	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Augenerkrankungen			
Katarakt	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Erbrechen	1 (7,1)	0	1 (1,1)
Bauchschmerzen	2 (14,3)	1 (1,2)	3 (3,2)
Diarrhoe	1 (7,1)	0	1 (1,1)
Oberbauchschmerzen	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
Müdigkeit	2 (14,3)	1 (1,2)	3 (3,2)
Fieber	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Periphere Ödeme	0	1 (1,2)	1 (1,1)

SOC	Phase-I-Dosis- Eskalations-Kohorten – Gesamt (n = 19)	Phase-II-Dosis- Expansion 68 mcg (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Leber- und Gallenerkrankungen			
Hyperbilirubinämie	1 (7,1)	0	1 (1,1)
Cholangitis	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Leberversagen	1 (7,1)	0	1 (1,1)
Erkrankungen des Immunsystems			
Harnwegsinfektion	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Sepsis	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Untersuchungen			
Erhöhte Blut-ALP	2 (14,3)	1 (1,2)	3 (3,2)
Erhöhte Lipase	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Erhöhte GGT	0	2 (2,5)	2 (2,1)
Bilirubin im Blut erhöht	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
Hypophosphatämie	1 (7,1)	0	1 (1,1)
Hyperglykämie	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Hypoalbuminämie	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			
Rückenschmerzen	1 (7,1)	3 (3,7)	4 (4,2)
Schmerzen in den Extremitäten	1 (7,1)	1 (1,2)	2 (2,1)
Arthritis	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			
Tumorschmerzen	0	2 (2,5)	2 (2,1)
Erkrankungen des Nervensystems			
Kompression des Rückenmarks	0	2 (2,5)	2 (2,1)
Synkope	1 (7,1)	1 (1,2)	2 (2,1)
Aphasie	1 (7,1)	0	1 (1,1)
Intrakranielle Blutung	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			
Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Pleuraerguss	0	1 (1,2)	1 (1,1)

	Phase-I-Dosis- Eskalations-Kohorten – Gesamt (n = 19)	Phase-II-Dosis- Expansion 68 mcg (n = 127)	Gesamt (n = 146)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)
PT	n (%)	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes			
Hautausschlag	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Hyperhidrose	1 (7,1)	0	1 (1,1)
Vitiligo	1 (7,1)	0	1 (1,1)
Gefäßerkrankungen			
Hypertonie	0	1 (1,2)	1 (1,1)
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.1.5.2.			
Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.			
Es werden lediglich TEAEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 dargestellt.			
ALP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (RECIST-)PD: progressive disease (according to RECIST v1.1); PT: preferred term; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event			
*: TEAEs nach dem ersten Auftreten einer progressiven Erkrankung (PD) gemäß RECIST v1.1.			
Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisvorbereitung zurückzuführen ist.			
Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.			
Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.			
Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.			
Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.			

Todesfälle

Eine Zusammenfassung der Patienten, die gestorben sind, sowie die Todesursache sind in Tabelle 4-104 dargestellt.

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Von den 19 Patienten starben 14 (73,7 %) während des Studienzeitraums; die Haupttodesursache war das Fortschreiten der Krankheit. Es gab keine Todesfälle aufgrund von TEAEs oder aufgrund des Studienmedikaments.

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Von den 127 Patienten starben 69 Patienten (54,3 %) während des Studienzeitraums; die Haupttodesursache war bei 67 Patienten (52,8 %) ein Fortschreiten der Erkrankung. Die Todesursache von 2 Patienten (1,4 %) wurde als "Sonstiges" angegeben (Sturz und Schlaganfall sowie klinisches Fortschreiten der Erkrankung); beide Patienten starben nach der Behandlung (d. h. nach der letzten Dosis des Studienmedikaments).

innerhalb von 90 Tagen oder nach Beginn einer alternativen Krebstherapie). In dieser Studie gab es keine Todesfälle aufgrund von TEAEs oder aufgrund des Studienmedikaments.

Tabelle 4-104: Zusammenfassung der Todesfälle nach Ursache für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und die Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte sowie die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation							
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)	Phase-II- Dosis- Expans- sion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Primäre Todesursache	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jeglicher Todesfall ^a	1 (33,3)	5 (83,3)	4 (100,0)	4 (66,7)	14 (73,7)	69 (54,3)	83 (56,8)
Krankheitsprogression	1 (33,3)	5 (83,3)	4 (100,0)	4 (66,7)	14 (73,7)	67 (52,8)	81 (55,5)
UE	0	0	0	0	0	0	0
In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehendes UE mit Todesfolge ^{b, c}	0	0	0	0	0	0	0
Andere	0	0	0	0	0	2 (1,6)	2 (1,4)

(S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis
a: Wie im Fallberichtsformular für Tod oder UE/SUE angegeben.
b: Wie im Fallberichtsformular für UE/SUE angegeben.
c: Vom Prüfarzt als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.

Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisvorbereitung zurückzuführen ist.

Die Gesamtzusammenfassung besteht aus den Daten sowohl der Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten als auch der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte.

Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten im Sicherheits-Analyse-Set innerhalb jeder Behandlungsgruppe.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Eine Zusammenfassung der Häufigkeit schwerwiegender TEAEs nach SOC und PT ist in Tabelle 4-105 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-107 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte dargestellt. Eine Zusammenfassung der Häufigkeit schwerwiegender mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender TEAEs nach SOC und PT ist in Tabelle 4-106 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-108 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte dargestellt.

Insgesamt wurden 104 schwerwiegende TEAEs bei 52 Patienten (35,6 %) gemeldet (Tabelle 4-107) und insgesamt 53 schwerwiegende mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende TEAEs bei 33 Patienten (22,6 %) (Tabelle 4-108).

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Insgesamt wurden 15 schwerwiegende TEAEs bei 10 Patienten (52,6 %) gemeldet. Bei den schwerwiegenden TEAEs handelte es sich um einen Anstieg der AST bei 2 Patienten (10,5 %) sowie um Bauchschmerzen, Fieber, Hyperbilirubinämie, infusionsbedingte Reaktion, ALT-Anstieg, Hypophosphatämie, Knochenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Aphasie, Hypoxie, Lungenembolie und Hypotonie bei jeweils einem Patienten (5,3 %) (Tabelle 4-105).

Tabelle 4-105: Schwerwiegende TEAEs unabhängig von der Kausalität in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
Anzahl der Patienten mit jeglichem schwerwiegendem TEAE	2 (66,7)	2 (33,3)	3 (75,0)	3 (50,0)	10 (52,6)
Gesamtzahl der schwerwiegenden TEAEs	3	3	5	4	15
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Bauchschmerzen	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Fieber	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Infusionsbedingte Reaktion	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Untersuchungen	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Erhöhte ALT	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
SOC					
PT					
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Hypophosphatämie	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (33,3)	0	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Knochenschmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Schmerzen in den Extremitäten	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Aphasie	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Hypoxie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Lungenembolie	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Gefäßerkrankungen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Hypotonie	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.2.1.					
Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.					
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event					
a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.					
Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.					
Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.					
Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.					
Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.					
Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.					

Insgesamt wurden 10 schwerwiegende mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende TEAEs bei 6 Patienten (31,6 %) gemeldet. Die behandlungsbedingten schwerwiegenden TEAEs waren ein erhöhter AST-Wert bei 2 Patienten (10,5 %) sowie Fieber, Hyperbilirubinämie, infusionsbedingte Reaktion, erhöhter ALT-Wert, Knochenschmerzen, Hypoxie und Hypotonie bei jeweils einem Patienten (5,3 %) (Tabelle 4-106).

Tabelle 4-106: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende TEAEs in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes TEAE ^a	1 (33,3)	1 (16,7)	2 (50,0)	2 (33,3)	6 (31,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Fieber	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Infusionsbedingte Reaktion	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Untersuchungen	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Erhöhte ALT	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
SOC PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Knochenschmerzen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Hypoxie	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Gefäßerkrankungen	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Hypotonie	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>					

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Insgesamt wurden 86 schwerwiegende TEAEs bei 42 Patienten (33,1 %) gemeldet. Bei den schwerwiegenden TEAEs handelte es sich um CRS bei 4 Patienten (3,1 %) sowie um Sepsis, erhöhte ALT-Werte, makulo-papulösen Hautausschlag und Hypotonie bei jeweils 3 Patienten (2,4 %) (Tabelle 4-107).

Tabelle 4-107: Schwerwiegende TEAEs unabhängig von der Kausalität in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Anzahl der Patienten mit jeglichem schwerwiegendem TEAE	42 (33,1)	52 (35,6)
Gesamtzahl der schwerwiegenden TEAEs	86	101
Herzerkrankungen	6 (4,7)	6 (4,1)
Vorhofflattern	2 (1,6)	2 (1,4)
Sinustachykardie	2 (1,6)	2 (1,4)
Vorhofflimmern	1 (0,8)	1 (0,7)
Herzversagen	1 (0,8)	1 (0,7)
Linksventrikuläre Dysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (4,7)	7 (4,8)
Bauchschmerzen	2 (1,6)	3 (2,1)
Diarrhoe	2 (1,6)	2 (1,4)
Übelkeit	2 (1,6)	2 (1,4)
Oberbauchschmerzen	1 (0,8)	1 (0,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	10 (7,9)	11 (7,5)
Fieber	9 (7,1)	10 (6,8)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (3,1)	5 (3,4)
Gallenkolik	1 (0,8)	1 (0,7)
Cholangitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Leberversagen	1 (0,8)	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	1 (0,8)	1 (0,7)
Cholestatischer Ikterus	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (3,1)	4 (2,7)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	4 (3,1)	4 (2,7)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (4,7)	6 (4,1)
Sepsis	3 (2,4)	3 (2,1)
Analabszess	1 (0,8)	1 (0,7)
Infektiöse Arthritis	1 (0,8)	1 (0,7)
Infektion der Gallengänge	1 (0,8)	1 (0,7)
Gerätebedingte Infektion	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungeninfektion	1 (0,8)	1 (0,7)
Harnwegsinfektion	1 (0,8)	1 (0,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,8)	2 (1,4)
Infusionsbedingte Reaktion	0	1 (0,7)
Beckenfraktur	1 (0,8)	1 (0,7)
Untersuchungen	5 (3,9)	7 (4,8)
Erhöhte ALT	3 (2,4)	4 (2,7)
Erhöhte AST	2 (1,6)	4 (2,7)
Erhöhte GGT	2 (1,6)	2 (1,4)
Allgemeiner Gesundheitszustand verschlechtert	1 (0,8)	1 (0,7)
Thrombozytenzahl vermindert	1 (0,8)	1 (0,7)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (1,6)	3 (2,1)
Hypophosphatämie	2 (1,6)	3 (2,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	3 (2,4)	5 (3,4)
Rückenschmerzen	2 (1,6)	2 (1,4)
Knochenschmerzen	0	1 (0,7)
Schmerzen des Bewegungsapparats	1 (0,8)	1 (0,7)
Schmerzen in den Extremitäten	0	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	2 (1,6)	2 (1,4)
Tumorschmerzen	2 (1,6)	2 (1,4)
Erkrankungen des Nervensystems	3 (2,4)	4 (2,7)
Kompression des Rückenmarks	2 (1,6)	2 (1,4)
Aphasie	0	1 (0,7)
Intrakranielle Blutung	1 (0,8)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,8)	1 (0,7)
Verwirrheitszustand	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,8)	1 (0,7)
Nephrolithiasis	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (3,1)	6 (4,1)
Pleuraerguss	2 (1,6)	2 (1,4)
Dyspnoe	1 (0,8)	1 (0,7)
Hypoxie	0	1 (0,7)
Lungenembolie	0	1 (0,7)
Lungenödem	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (3,1)	4 (2,7)
Makulo-papulöser Hautausschlag	3 (2,4)	3 (2,1)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC PT	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Gefäßerkrankungen	6 (4,7)	7 (4,8)
Hypotonie	3 (2,4)	4 (2,7)
Embolie	1 (0,8)	1 (0,7)
Hypertensive Krise	1 (0,8)	1 (0,7)
Infarkt	1 (0,8)	1 (0,7)

Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.2.1.

Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.

Die Gesamtzusammenfassung besteht aus den Daten sowohl der Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten als auch der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte.

Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.

Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.

Insgesamt wurden 43 schwerwiegende mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende TEAEs bei 27 Patienten (21,3 %) gemeldet. Die behandlungsbedingten schwerwiegenden TEAEs waren Fieber bei 8 Patienten (6,3 %), CRS bei 4 Patienten (3,1 %) sowie makulo-papulöser Hautausschlag und Hypotonie bei jeweils 3 Patienten (2,4 %) (Tabelle 4-108).

Tabelle 4-108: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende TEAEs in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

SOC PT	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes TEAE ^a	27 (21,3)	33 (22,6)
Herzerkrankungen	3 (2,4)	3 (2,1)
Vorhofflimmern	1 (0,8)	1 (0,7)
Vorhofflattern	1 (0,8)	1 (0,7)
Herzversagen	1 (0,8)	1 (0,7)
Linksventrikuläre Dysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (3,1)	4 (2,7)
Diarrhoe	2 (1,6)	2 (1,4)
Übelkeit	2 (1,6)	2 (1,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (7,1)	10 (6,8)
Fieber	8 (6,3)	9 (6,2)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	0	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	0	1 (0,7)
Erkrankungen des Immunsystems	4 (3,1)	4 (2,7)
Zytokin-Freisetzungssyndrom	4 (3,1)	4 (2,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0	1 (0,7)
Infusionsbedingte Reaktion	0	1 (0,7)
Untersuchungen	2 (1,6)	4 (2,7)
Erhöhte ALT	2 (1,6)	3 (2,1)
Erhöhte AST	1 (0,8)	3 (2,1)
Erhöhte GGT	1 (0,8)	1 (0,7)

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,8)	1 (0,7)
Hypophosphatämie	1 (0,8)	1 (0,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	1 (0,8)	2 (1,4)
Knochenschmerzen	0	1 (0,7)
Schmerzen des Bewegungsapparats	1 (0,8)	1 (0,7)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,8)	1 (0,7)
Verwirrheitszustand	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (1,6)	3 (2,1)
Hypoxie	0	1 (0,7)
Pleuraerguss	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungenödem	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (3,1)	4 (2,7)
Makulo-papulöser Hautausschlag	3 (2,4)	3 (2,1)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Gefäßerkrankungen	4 (3,1)	5 (3,4)
Hypotonie	3 (2,4)	4 (2,7)
Embolie	1 (0,8)	1 (0,7)
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Gesamtzusammenfassung besteht aus den Daten sowohl der Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten als auch der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>		

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, sind in Tabelle 4-109 pro Patient aufgeführt.

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Keine TEAEs führten zum Absetzen des Studienmedikaments.

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Von den 127 Patienten brachen 9 Patienten (7,1 %) die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von TEAEs ab. Vier Patienten (3,1 %) hatten behandlungsbedingte TEAEs, die zum Abbruch des Studienmedikaments führten (Tabelle 4-94).

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

Tabelle 4-109: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Studienarm	Patient-ID*	Datum C1D1	Zeitraum ^a	SOC/ PT/ Gemeldeter Begriff	Startdatum/ Tag	Enddatum / Tag	SUE	Ergriffene Maßnahmen/ Ergebnis	UE veranlasst Patient zum Absetzen des Studienmedikaments	Zusammenhang mit dem Studienmedikament
Phase-II-Dosis-Expansion	1	05.10.2017	In Behandlung	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort/ Syndrom der multiplen Organdysfunktion/ Multiorganversagen (einschließlich akuter Nierenschädigung, Atemversagen und Schockleber)	06.10.2017 / 2	Laufend	Ja	- / nicht wiederhergestellt	Ja	In Zusammenhang stehend
	2	04.10.2017	In Behandlung	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts/ Bauchschmerzen/ Bauchschmerzen	09.10.2017 / 6	Laufend	Ja	Dosis dauerhaft abgesetzt/ nicht wiederhergestellt	Ja	Nicht in Zusammenhang stehend
	3	29.01.2018	In Behandlung	Erkrankungen des Nervensystems/ Intrakranielle Blutung/ Intrakranielle Blutung	04.09.2018 / 219	Laufend	Ja	Dosis dauerhaft abgesetzt/ nicht wiederhergestellt	Ja	Nicht in Zusammenhang stehend

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

Studienarm	Patient-ID*	Datum C1D1	Zeitraum ^a	SOC/ PT/ Gemeldeter Begriff	Startdatum/ Tag	Enddatum / Tag	SUE	Ergriffene Maßnahmen/ Ergebnis	UE veranlasst Patient zum Absetzen des Studienmedikaments	Zusammenhang mit dem Studienmedikament
Phase-II-Dosis-Expansion	4	30.04.2018	In Behandlung	Herzerkrankungen/ Vorhofflimmern/ Vorhofflimmern ^a	30.04.2018 / 1	01.05.2018 / 2	Ja	Dosis dauerhaft abgesetzt/ mit Folgeerscheinungen wiederhergestellt	Ja	In Zusammenhang stehend
				Erkrankungen des Immunsystems/ Zytokin-Freisetzungssyndrom/ Zytokin-Freisetzungssyndrom	30.04.2018 / 1	01.05.2018 / 2	Nein	Dosis dauerhaft abgesetzt/ wiederhergestellt	Ja	In Zusammenhang stehend
			In Behandlung	Herzerkrankungen/ Vorhofflimmern/ Vorhofflimmern ^a	02.05.2018 / 3	Laufend	Nein	- / Nicht wiederhergestellt	Nein	Nicht in Zusammenhang stehend
	5	13.11.2018	In Behandlung	Untersuchungen/ GGT erhöht/ GGT erhöht	04.02.2019 / 84	Laufend	Nein	Dosis dauerhaft abgesetzt/ nicht wiederhergestellt	Ja	Nicht in Zusammenhang stehend
	6	06.02.2019	In Behandlung	Herzerkrankungen/ Linksventrikuläre Dysfunktion/ Linksventrikuläre systolische Dysfunktion	13.02.2019 / 8	20.02.2019 / 15	Ja	Dosis dauerhaft abgesetzt/ wiederhergestellt	Ja	Möglicherweise in Zusammenhang stehend
7	06.08.2018	In Behandlung	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums/ Dyspnoe/ Dyspnoe	23.11.2018 / 110	Laufend	Ja	- / nicht wiederhergestellt	Ja	Nicht in Zusammenhang stehend	

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

Studienarm	Patient-ID*	Datum C1D1	Zeitraum ^a	SOC/ PT/ Gemeldeter Begriff	Startdatum/ Tag	Enddatum / Tag	SUE	Ergriffene Maßnahmen/ Ergebnis	UE veranlasst Patient zum Absetzen des Studienmedikaments	Zusammenhang mit dem Studienmedikament
Phase-II-Dosis-Expansion	8	06.03.2019	In Behandlung	Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums/ Dyspnoe/ Dyspnoe	31.03.2019 / 26	Laufend	Nein	Dosis unterbrochen/ nicht wiederhergestellt	Ja	In Zusammenhang stehend
	9	10.12.2018	In Behandlung	Untersuchungen/ Alkalische Phosphatase im Blut erhöht/ Alkalische Phosphatase erhöht	21.08.2019 / 255	Laufend	Nein	Dosis unterbrochen/ nicht wiederhergestellt	Ja	Nicht in Zusammenhang stehend

CXDX: Zyklus X Tag X; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event

a: Bezeichnet Ereignisse mit demselben PT, bei denen das Anfangsdatum des späteren Ereignisses einen Tag nach dem Enddatum des früheren Ereignisses liegt oder deren Anfangs- und Enddaten sich überschneiden. Diese wurden bei der Zählung der Anzahl der Ereignisse in den Übersichtstabellen gruppiert.

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.

Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.

*Zum Schutze der Patientendaten wurde in der Darstellung eine einfache Nummerierung gewählt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

In diesem Abschnitt wird eine Analyse der AESIs (LFT-Erhöhung, Hautausschlag und CRS) für die Phase-I-Dosis-Eskalations- und Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorten vorgestellt.

Eine Gesamtzusammenfassung der AESIs (LFT-Erhöhung, Hautausschlag) und der Inzidenz von AESIs (LFT-Erhöhung, Hautausschlag) nach Kategorie und PT finden sich in Tabelle 4-110 bzw. Tabelle 4-111 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-112 bzw. Tabelle 4-113 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte. Schwerwiegende AESIs (LFT-Erhöhung, Hautausschlag) sind in Tabelle 4-122 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-123 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte zusammengefasst.

Unter Behandlung aufgetretene mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende TEAEs von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-116 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-117 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte nach Kategorie und PT zusammengefasst. TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 sind in Tabelle 4-114 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-115 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte nach Kategorie und PT und zusammengefasst. Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 sind in Tabelle 4-118 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-119 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte nach Kategorie und PT zusammengefasst. Schwerwiegende mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende TEAEs von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-124 (Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten) und in Tabelle 4-125 (Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte) nach Kategorie und PT zusammengefasst. TEAEs von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-120 (Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten) und in Tabelle 4-121 (Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte) nach Kategorie und maximalem berichteten Grad zusammengefasst.

Leberfunktionstest (LFT)-Erhöhung

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten:

Bei insgesamt 10 Patienten (52,6 %) traten Ereignisse in der AESI-Kategorie "LFT-Erhöhung" auf (Tabelle 4-110). Von den vordefinierten PTs in dieser Kategorie waren die häufigsten PTs (> 20 % der Patienten) eine erhöhte AST, eine erhöhte ALT und eine erhöhte ALP im Blut (jeweils 26,3 %; Tabelle 4-111). 4 Patienten (21,1 %) hatten Ereignisse des Schweregrads 3 und ein Patient (5,3 %) hatte LFT-Erhöhrungen des Schweregrads 3 und 4; Ereignisse des Schweregrads 5 wurden nicht berichtet (Tabelle 4-110). 3 Patienten (15,8 %) hatten SUEs in der Kategorie der LFT-Erhöhrung. Keine der TEAEs in der Kategorie der LFT-Erhöhrung führte zum Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament.

Behandlungsbedingte LFT-AESIs traten häufig in der zweiten bis fünften Behandlungswoche auf, und zwar bei 3 (15,8 %) bis 4 (21,1 %) Patienten. Alle behandlungsbedingten LFT-AESIs des Grades 3 traten innerhalb der ersten 5 Behandlungswochen auf und waren in Woche 3 am häufigsten (2 Patienten [10,5 %]).

6 von 14 Patienten (42,9 %), die nach dem RECIST-PD behandelt wurden, hatten AESIs in der Kategorie LFT-Erhöpfung nach RECIST-PD (Tabelle 4-110); bei einem dieser Patienten trat eine behandlungsbedingte Hyperbilirubinämie des Grades 3 auf und ALP war 2 Wochen nach der Dokumentation der PD erhöht.

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte:

Bei insgesamt 56 Patienten (38,4 %) traten Ereignisse in der AESI-Kategorie LFT-Erhöpfung auf (Tabelle 4-112). Von den vordefinierten PTs in dieser Kategorie waren die häufigsten PTs (> 10 % der Patienten) eine erhöhte AST (18,1 %), eine erhöhte ALT (15,0 %) und ein erhöhtes ALP im Blut (10,2 %; Tabelle 4-113). 17 Patienten (13,4%) hatten Ereignisse des Schweregrads 3 oder 4, und es wurden keine Ereignisse des Schweregrads 5 gemeldet (Tabelle 4-112). Acht Patienten hatten eine oder mehrere LFT-AESI der Schweregrade 3 oder 4, die vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, einschließlich AST-Erhöpfung des Schweregrads 3 (5 Patienten), ALT-Erhöpfung des Schweregrads 3 (3 Patienten) sowie AST-Erhöpfung des Schweregrads 4 und GGT-Erhöpfung des Schweregrads 4 (jeweils 1 Patient). Bei 4 Patienten (3,1 %) traten SUEs in der Kategorie LFT-Erhöpfung auf, darunter ALT-Erhöpfung, AST-Erhöpfung, GGT-Erhöpfung, Leberversagen, Hyperbilirubinämie und cholestatischer Ikterus (Tabelle 4-123). Bei 2 Patienten (1,6 %) traten behandlungsbedingte SUEs auf (ALT erhöht, AST erhöht, GGT erhöht und Hyperbilirubinämie); alle Ereignisse klangen ab. 2 Patienten (1,6 %) brachen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von LFT-AESIs ab (GGT-Erhöpfung Grad 4 und ALP-Erhöpfung Grad 3); keines der Ereignisse wurde vom Prüfarzt als behandlungsbedingt eingestuft.

Behandlungsbedingte LFT-AESIs traten am häufigsten in den ersten 5 Wochen der Behandlung auf, bei 11 (7,3 %) bis 14 (11,1 %) Patienten. Mit einer Ausnahme traten alle behandlungsbedingten AESI des Grades 3 oder 4 innerhalb der ersten 5 Behandlungswochen auf und waren am häufigsten in Woche 3 (5 Patienten [4,0 %]).

16 von 81 Patienten (19,8 %), die nach der RECIST-PD behandelt wurden, hatten AESIs in der Kategorie der LFT-Erhöpfung nach der RECIST-PD; keiner dieser Patienten hatte ein behandlungsbedingtes Ereignis vom Grad ≥ 3 (Tabelle 4-112).

Insgesamt traten in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte behandlungsbedingte Ereignisse jeglichen Grades in der AESI-Kategorie LFT-Erhöpfung im Allgemeinen während der ersten fünf Behandlungswochen auf, wobei die Häufigkeit und der Schweregrad der Ereignisse in den nachfolgenden Behandlungswochen tendenziell abnahmen. Später wurde ein zahlenmäßiger Anstieg der Häufigkeit von Ereignissen beobachtet, was angesichts der Neigung von UM, in die Leber zu metastasieren, wahrscheinlich auf das Fortschreiten der Krankheit zurückzuführen ist.

Hautausschlag

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten:

Bei insgesamt 15 Patienten (78,9 %) traten Ereignisse in der AESI-Kategorie Hautausschlag auf (Tabelle 4-110). Von den vordefinierten PTs in dieser Kategorie waren die häufigsten PTs (> 20 % der Patienten) makulöser Hautausschlag (42,1 %), Hautausschlag und Hautabschürfungen (jeweils 26,3 %) sowie pruritischer Hautausschlag und bullöse Dermatitis (jeweils 21,1 %; Tabelle 4-111). Bei fünf Patienten (26,3 %) traten Ereignisse des Schweregrads 3 auf (erythematöser Hautausschlag; makulöser Hautausschlag [3 Ereignisse]; Hautausschlag [5 Ereignisse]); bei allen fünf Patienten wurden die Ereignisse vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Es gab keine Ereignisse mit einem Schweregrad von 4 oder 5. Keine der TEAEs in der AESI-Kategorie Hautausschlag war schwerwiegend und keine führte zu einer Dosisunterbrechung oder einem Absetzen des Studienmedikaments (Tabelle 4-110).

Behandlungsbedingte AESIs der Kategorie Hautausschlag traten häufig in den ersten Behandlungswochen auf, und zwar bei jeweils 12 Patienten (63,2 %) in Woche 1 und 3 und bei 11 Patienten (57,9 %) in Woche 2. AESIs der Kategorie Hautausschlag wurden im zweiten Behandlungsmonat seltener, wobei 5 (26,3 %) bis 7 (36,8 %) Patienten jede Woche Hautausschlag bekamen. Alle AESIs der Kategorie Hautausschlag des Grades 3 traten innerhalb der ersten 4 Behandlungswochen auf und waren in Woche 2 am häufigsten (5 Patienten [26,3 %]).

6 von 14 Patienten (42,9 %), die nach dem RECIST-PD behandelt wurden, hatten AESIs in der Kategorie Hautausschlag nach dem RECIST-PD; keiner dieser Patienten hatte ein behandlungsbedingtes Ereignis vom Grad ≥ 3 (Tabelle 4-110).

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte:

Bei insgesamt 112 Patienten (88,2 %) traten Ereignisse in der AESI-Kategorie Hautausschlag auf (Tabelle 4-112). Von den vordefinierten PTs in dieser Kategorie waren die häufigsten PTs (> 10 % der Patienten) makulo-papulöser Hautausschlag (40,2 %), Hautausschlag (33,1 %), generalisierter Hautausschlag (23,6 %) und Hautabschälung (22,0 %; Tabelle 4-113). Bei 20 Patienten (15,7 %) traten Ereignisse des Schweregrads 3 auf; alle Ereignisse wurden vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Es wurden keine Ereignisse der Schweregrade 4 oder 5 gemeldet. Die häufigsten AESIs der Kategorie Hautausschlag mit Schweregrad 3 waren makulo-papulöser Hautausschlag (16 Patienten, 11,0 %) und Hautausschlag (4 Patienten, 2,7 %). Bei 4 Patienten (3,1 %) traten SUEs in der Kategorie Hautausschlag auf, darunter makulo-papulöser und generalisierter Hautausschlag (Tabelle 4-123); alle SUEs wurden vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Bei drei Patienten wurde die Dosis aufgrund eines Hautausschlags unterbrochen. Keine der TEAEs in der Kategorie Hautausschlag führte zu einem Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament (Tabelle 4-112).

Behandlungsbedingte AESIs der Kategorie Hautausschlag waren in den ersten Wochen der Behandlung häufig und trat bei 81 (63,8 %) bis 83 (65,9 %) Patienten in den Wochen 1 bis 3 auf. Diese Ereignisse wurden im Laufe der Zeit seltener, wobei 56 Patienten (45,5 %) in Woche 5 der Behandlung und 27 Patienten (22,7 %) in Woche 8 der Behandlung einen Hautausschlag erlitten. AESIs der Kategorie Hautausschlag des Grades 3 traten am häufigsten in den ersten drei Wochen der Behandlung auf, und zwar bei 13 (10,3 %) bis 14 (11,1 %) Patienten pro Woche. Zwei Ereignisse mit Hautausschlag des Grades 3 traten an Tag 36 oder später auf. Alle SUEs mit Hautausschlag begannen und verschwanden innerhalb der ersten 2 Wochen der Behandlung mit dem Studienmedikament.

22 von 81 Patienten (27,2 %), die nach der RECIST-PD behandelt wurden, hatten AESIs in der Kategorie Hautausschlag nach der RECIST-PD; keiner dieser Patienten hatte ein behandlungsbedingtes Ereignis von Grad ≥ 3 (Tabelle 4-112).

Insgesamt traten in den Phase-I-Dosis-Eskalations- und Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorten bei der Mehrzahl der Patienten mit anfänglichem Auftreten von behandlungsbedingten Ereignissen jeglichen Grades in der AESI-Kategorie Hautausschlag Ereignisse schon früh (in der ersten Behandlungswoche) auf, wobei im Laufe der ersten acht Behandlungswochen ein deutlicher Rückgang der Häufigkeit und des Schweregrads der Ereignisse zu beobachten war, wobei nur sehr wenige Patienten (< 1 %) nach dem 35. Tag der Behandlung Ereignisse mit einem Schweregrad ≥ 3 aufwiesen. Es wurden keine Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse gemeldet.

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten:

Basierend auf der Bewertung des Prüfers meldete kein Patient ein CRS-Ereignis.

Basierend auf der Beurteilung durch den Sponsor trat bei 18 Patienten (94,7 %) ein CRS auf, darunter 3 (15,8 %) mit CRS Grad 1 und 15 (78,9 %) mit CRS Grad 2 (Tabelle 4-120). Es gab keine vom Sponsor bestätigten CRS-Ereignisse von Grad ≥ 3 .

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte:

Basierend auf der Bewertung des Prüfarztes berichteten 10 Patienten (7,9 %) über CRS-Ereignisse, darunter 2 (1,6 %) mit CRS Grad 3. Es gab keine CRS-Ereignisse der Grade 4 oder 5. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von CRS wurden von 4 Patienten (3,1 %) gemeldet. Alle CRS-Ereignisse wurden als behandlungsbedingt angesehen (Tabelle 4-99) und alle Ereignisse klangen ab.

Basierend auf der Entscheidung des Sponsors trat bei 109 Patienten (85,5 %) ein CRS auf, darunter 4 (3,1 %) mit CRS Grad 3 und 1 (0,8 %) mit CRS Grad 4 (Tabelle 4-121). Es gab keine vom Sponsor bestätigten CRS-Ereignisse des Grades 5.

Kurze Beschreibungen der Patienten mit schwerwiegendem CRS (basierend auf der Bewertung durch den Prüfer und/oder dem Urteil des Sponsors) sind nachfolgend aufgeführt:

- Beim ersten Patienten trat am ersten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS vom Grad 3 (CRS Grad 4 nach Entscheidung des Sponsors) auf. Zu den gleichzeitigen UEs gehörten Fieber Grad 1, Hypotonie Grad 4 und multiple Organdysfunktion Grad 4. Der Patient erhielt eine Behandlung mit intravenöser Flüssigkeit, gefolgt von intravenösen Steroiden, Tocilizumab und Vasopressoren und wurde zur Unterstützung der Atmung intubiert. Das CRS-Ereignis klang 2 Tage später ab. Das Studienmedikament wurde aufgrund der multiplen Organfunktionsstörung abgesetzt.
- Beim zweiten Patienten trat am zweiten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS vom Grad 1 CRS auf. Zu den Symptomen des CRS gehörten leichtes Fieber, Schüttelfrost Grad 1 und Übelkeit Grad 1. Der für die Verabreichung geplante Krankenhausaufenthalt wurde zur Beobachtung und Behandlung der Symptome verlängert. Das CRS-Ereignis klang 2 Tage später ab. Der Patient setzte die Behandlung fort und erhielt insgesamt 52 Dosen Tebentafusp, bevor die Behandlung aufgrund des Fortschreitens der Krankheit abgebrochen wurde.
- Beim dritten Patienten trat am zweiten Tag des ersten Zyklus ein nicht schwerwiegendes UE mit CRS vom Grad 1 und am achten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS auf. Zu den Symptomen des CRS gehörten Fieber und Schüttelfrost. Der für die Verabreichung geplante Krankenhausaufenthalt wurde zur Beobachtung und Behandlung der Symptome verlängert. Das CRS-Ereignis klang 2 Tage später ab. Der Patient setzte die Behandlung fort und erhielt insgesamt 52 Dosen Tebentafusp, bevor die Behandlung auf ärztliche Entscheidung hin abgebrochen wurde.
- Beim vierten Patienten trat am ersten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS vom Grad 2 auf. Zu den Symptomen des CRS gehörten Fieber Grad 1, Hypotonie Grad 2, Übelkeit Grad 1, Erbrechen Grad 1 und Rigor. Der für die Verabreichung geplante Krankenhausaufenthalt wurde zur Beobachtung verlängert. Der Patient wurde mit intravenöser Flüssigkeit, Paracetamol und intravenösem Methylprednisolon behandelt. Der geplante Krankenhausaufenthalt für die Verabreichung wurde verlängert. Das CRS-Ereignis klang 2 Tage später ab. Zum Stichtag der primären Analyse wurde der Patient im Zyklus 27 weiter behandelt.
- Beim fünften Patienten trat am ersten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS vom Grad 2 (Grad 3 CRS nach Entscheidung des Sponsors) auf, mit einem gleichzeitigen SUE mit Vorhofflimmern vom Grad 4. Der Patient wurde mit intravenöser Flüssigkeit, Paracetamol, intravenösem Methylprednisolon und Sauerstoff (15 l über Maske) behandelt. Das CRS-Ereignis klang am nächsten Tag ab. Das Studienmedikament wurde wegen des Auftretens von Vorhofflimmern abgesetzt.
- Beim sechsten Patienten traten am achten Tag des ersten Zyklus nicht schwerwiegende Ereignisse wie Dyspnoe (Grad 3), Hypotonie (Grad 3) und Fieber (Grad 2) (Grad 3 CRS nach Einschätzung des Sponsors) auf, mit einem gleichzeitigen SUE einer linksventrikulären Dysfunktion. Weitere Symptome waren Schüttelfrost und Tachykardie. Das Fieber klang noch

am selben Tag ab; Dyspnoe und Hypotonie verschwanden einen Tag später. Das Studienmedikament wurde aufgrund der linksventrikulären Funktionsstörung abgesetzt.

- Beim siebten Patienten traten am achten Tag des ersten Zyklus nicht schwerwiegende Ereignisse wie Fieber Grad 1, Dyspnoe Grad 3 und Hypoxämie Grad 3 (CRS Grad 3 nach Einschätzung des Sponsors) auf, mit einem gleichzeitigen SUE eines Lungenödems. Weitere Symptome waren Schüttelfrost, Übelkeit, Erbrechen und Bluthochdruck. Der Patient wurde mit Paracetamol, Methylprednisolon und High-Flow-Sauerstoff behandelt. Fieber, Hypoxämie und Dyspnoe klangen am nächsten Tag ab. Der Patient erhielt 4 Dosen Tebentafusp und die Behandlung wurde aufgrund des klinischen Fortschreitens der Krankheit abgebrochen.

Tabelle 4-110: TEAEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
TEAE-Kategorie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: LFT-Erhöhung					
Jegliches TEAE von besonderem Interesse	1 (33,3)	3 (50,0)	3 (75,0)	3 (50,0)	10 (52,6)
TEAE von besonderem Interesse nach höchstem CTCAE-Grad					
1	1 (33,3)	0	1 (25,0)	2 (33,3)	4 (21,1)
2	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
3	0	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
4	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
5	0	0	0	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3	0	2 (33,3)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse ^a	0	2 (33,3)	3 (75,0)	2 (33,3)	7 (36,8)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad $\geq 3^a$	0	1 (16,7)	2 (50,0)	1 (25,0)	4 (21,1)
Jegliches schwerwiegendes TEAE von besonderem Interesse	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (25,0)	3 (15,8)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes TEAE von besonderem Interesse ^a	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (25,0)	3 (15,8)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
TEAE-Kategorie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zum Tod führte	0	0	0	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zum Tod führte ^a	0	0	0	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zur Hospitalisierung führte	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (25,0)	3 (15,8)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zur Hospitalisierung führte ^a	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (25,0)	3 (15,8)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zur Dosisunterbrechung führte	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zur Dosisunterbrechung führte ^a	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	0	0	0	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte ^a	0	0	0	0	0

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
TEAE-Kategorie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) ^b	0	3/5 (60,0)	2/2 (100,0)	1/4 (25,0)	6/14 (42,9)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^{a, b}	0	0	0	1/4 (25,0)	1/14 (7,1)
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: Hautausschlag					
Jegliches TEAE von besonderem Interesse	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	6 (100,0)	15 (78,9)
TEAE von besonderem Interesse nach höchstem CTCAE-Grad					
1	0	2 (33,3)	0	0	2 (10,5)
2	0	2 (33,3)	3 (75,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
3	2 (66,7)	0	0	3 (50,0)	5 (26,3)
4	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3	2 (66,7)	0	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse ^a	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	6 (100,0)	15 (78,9)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^a	2 (66,7)	0	0	3 (50,0)	5 (26,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
TEAE-Kategorie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliches schwerwiegendes TEAE von besonderem Interesse	0	0	0	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes TEAE von besonderem Interesse ^a	0	0	0	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zum Tod führte	0	0	0	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zum Tod führte ^a	0	0	0	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zur Hospitalisierung führte	0	0	0	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zur Hospitalisierung führte ^a	0	0	0	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zur Dosisunterbrechung führte	0	0	0	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zur Dosisunterbrechung führte ^a	0	0	0	0	0

Phase-I-Dosis-Eskalation					
TEAE-Kategorie	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	0	0	0	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte ^a	0	0	0	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) ^b	0	3/5 (60,0)	1/2 (50,0)	2/4 (50,0)	6/14 (42,9)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^{a, b}	0	0	0	0	0
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST-PD: progressive disease according to RECIST v1.1; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da die Dosis bei der Vorbereitung der Studie ursprünglich zu hoch angesetzt wurde.</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>b: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die nach Fortschreiten der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 nach Meinung des Prüfers behandelt wurden.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse definiert, die ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung auftraten, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie wurden in jeder dieser Kategorien einmal gezählt.</p> <p>Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zählten Todesfälle als Folge von SUEs und nicht-tödliche SUEs.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert.</p>					

Tabelle 4-111: TEAEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie TEAE von besonderem Interesse PT	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
	LFT-Erhöhung	1 (33,3)	3 (50,0)	3 (75,0)	3 (50,0)
Erhöhte AST	1 (33,3)	2 (33,3)	2 (50,0)	0	5 (26,3)
Erhöhte ALT	0	2 (33,3)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Erhöhte Blut-ALP	0	2 (33,3)	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Hyperbilirubinämie	0	0	2 (50,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Leberschmerzen	0	0	2 (50,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Hypoalbuminämie	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Leberversagen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Hautausschlag	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	6 (100,0)	15 (78,9)
Makulo-papulöser Hautausschlag	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Hautausschlag	0	1 (16,7)	2 (50,0)	2 (33,3)	5 (26,3)
Generalisierter Hautausschlag	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Hautablösung	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Akneiforme Dermatitis	1 (33,3)	0	0	1 (25,0)	2 (10,5)
Hautabschürfungen	0	3 (50,0)	1 (25,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (25,0)	0	3 (15,8)
Pruritischer Hautausschlag	0	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	2 (33,3)	8 (42,1)
Blase	1 (33,3)	1 (16,7)	0	1 (16,7)	3 (15,8)
Bullöse Dermatitis	0	2 (33,3)	2 (50,0)	0	4 (21,1)
Papulöser Hautausschlag	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Allergische Dermatitis	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
Kategorie TEAE von besonderem Interesse					
PT					
Hautausschlag					
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie- Syndrom	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Knötchen	0	2 (33,3)	0	0	2 (10,5)
Psoriasis	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
<p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>					

Tabelle 4-112: TEAEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

TEAE-Kategorie	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: LFT-Erhöhung		
Jegliches TEAE von besonderem Interesse	46 (36,2)	56 (38,4)
TEAE von besonderem Interesse nach höchstem CTCAE-Grad		
1	20 (15,7)	24 (16,4)
2	9 (7,1)	10 (6,8)
3	11 (8,7)	15 (10,3)
4	6 (4,7)	7 (4,8)
5	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3	17 (13,4)	22 (15,1)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse ^a	27 (21,3)	34 (23,3)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad $\geq 3^a$	8 (6,3)	12 (8,2)
Jegliches schwerwiegendes TEAE von besonderem Interesse	4 (3,1)	7 (4,8)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes TEAE von besonderem Interesse ^a	2 (1,6)	5 (3,4)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zum Tod führte	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zum Tod führte ^a	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zur Hospitalisierung führte	4 (3,1)	7 (4,8)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zur Hospitalisierung führte ^a	2 (1,6)	5 (3,4)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zur Dosisunterbrechung führte	6 (4,7)	7 (4,8)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zur Dosisunterbrechung führte ^a	2 (1,6)	3 (2,1)

TEAE-Kategorie	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	2 (1,6)	2 (1,4)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte ^a	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) ^b	15/81 (18,5)	21/95 (22,1)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^{a, b}	0	1/95 (1,1)
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: Hautausschlag		
Jegliches TEAE von besonderem Interesse	112 (88,2)	127 (87,0)
TEAE von besonderem Interesse nach höchstem CTCAE-Grad		
1	51 (40,2)	53 (36,3)
2	41 (32,3)	49 (33,6)
3	20 (15,7)	25 (17,1)
4	0	0
5	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3	20 (15,7)	25 (17,1)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse ^a	111 (87,4)	126 (86,3)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^a	20 (15,7)	25 (17,1)
Jegliches schwerwiegendes TEAE von besonderem Interesse	4 (3,1)	4 (2,7)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes TEAE von besonderem Interesse ^a	4 (3,1)	4 (2,7)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zum Tod führte	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zum Tod führte ^a	0	0

TEAE-Kategorie	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zur Hospitalisierung führte	4 (3,1)	4 (2,7)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zur Hospitalisierung führte ^a	4 (3,1)	4 (2,7)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zur Dosisunterbrechung führte	2 (1,6)	2 (1,4)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zur Dosisunterbrechung führte ^a	2 (1,6)	2 (1,4)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	0	0
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte ^a	0	0
Jegliches TEAE von besonderem Interesse nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) ^b	21/81 (25,9)	27/95 (28,4)
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes TEAE von besonderem Interesse nach RECIST-PD (nach Meinung des Prüfers) mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^{a, b}	0	0
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; RECIST-PD: progressive disease according to RECIST v1.1; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>b: Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten, die nach Fortschreiten der Erkrankung gemäß RECIST v1.1 nach Meinung des Prüfers behandelt wurden.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse definiert, die ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung auftraten, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen in derselben Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie wurden in jeder dieser Kategorien einmal gezählt.</p> <p>Zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zählten Todesfälle als Folge von SUEs und nicht-tödliche SUEs.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert.</p>		

Tabelle 4-113: TEAEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie TEAE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöhung	46 (36,2)	56 (38,4)
Erhöhte AST	23 (18,1)	28 (19,2)
Erhöhte ALT	19 (15,0)	24 (16,4)
Erhöhte Blut-ALP	13 (10,2)	18 (12,3)
Hyperbilirubinämie	10 (7,9)	13 (8,9)
Leberschmerzen	7 (5,5)	10 (6,8)
Hypoalbuminämie	5 (3,9)	6 (4,1)
Bilirubin im Blut erhöht	5 (3,9)	5 (3,4)
Erhöhte GGT	5 (3,9)	5 (3,4)
Hepatomegalie	5 (3,9)	5 (3,4)
Aszites	3 (2,4)	3 (2,1)
Leberversagen	1 (0,8)	2 (1,4)
Hepatische Enzyme erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Hyperammonämie	1 (0,8)	1 (0,7)
Cholestatischer Ikterus	1 (0,8)	1 (0,7)
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Erhöhte Transaminasen	1 (0,8)	1 (0,7)
Ösophagusvarizen	1 (0,8)	1 (0,7)
Hautausschlag	112 (88,2)	127 (87,0)
Makulo-papulöser Hautausschlag	51 (40,2)	52 (35,6)
Hautausschlag	42 (33,1)	47 (32,2)
Generalisierter Hautausschlag	30 (23,6)	31 (21,2)
Hautablösung	28 (22,0)	29 (19,9)
Akneiforme Dermatitis	8 (6,3)	10 (6,8)
Hautabschürfungen	5 (3,9)	10 (6,8)
Erythematöser Hautausschlag	6 (4,7)	9 (6,2)
Pruritischer Hautausschlag	5 (3,9)	9 (6,2)
Makulöser Hautausschlag	0	8 (5,5)
Blase	2 (1,6)	5 (3,4)
Bullöse Dermatitis	1 (0,8)	5 (3,4)
Papulöser Hautausschlag	1 (0,8)	4 (2,7)

Kategorie TEAE von besonderem Interesse	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)
Allergische Dermatitis	2 (1,6)	3 (2,1)
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	2 (1,6)	3 (2,1)
Knötchen	1 (0,8)	3 (2,1)
Urtikaria	2 (1,6)	2 (1,4)
Psoriasis	0	1 (0,7)

ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event

Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.

Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.

TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert

Tabelle 4-114: TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie TEAE von besonderem Interesse PT	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
	LFT-Erhöhung	0	2 (33,3)	2 (50,0)	1 (16,7)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	2 (50,0)	0	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Erhöhte Blut-ALP	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Leberversagen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Hautausschlag	2 (66,7)	0	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Hautausschlag	0	0	0	2 (33,3)	2 (10,5)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Blase	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.4.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>					

Tabelle 4-115: TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie TEAE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöhung	17 (13,4)	22 (15,1)
Erhöhte AST	8 (6,3)	11 (7,5)
Erhöhte ALT	5 (3,9)	7 (4,8)
Erhöhte Blut-ALP	2 (1,6)	4 (2,7)
Hyperbilirubinämie	4 (3,1)	5 (3,4)
Hypoalbuminämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Erhöhte GGT	5 (3,9)	5 (3,4)
Aszites	2 (1,6)	2 (1,4)
Leberversagen	1 (0,8)	2 (1,4)
Hautausschlag	20 (15,7)	25 (17,1)
Makulo-papulöser Hautausschlag	16 (12,6)	16 (11,0)
Hautausschlag	2 (1,6)	4 (2,7)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Akneiforme Dermatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Erythematöser Hautausschlag	0	1 (0,7)

Kategorie TEAE von besonderem Interesse	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)
Hautausschlag		
Pruritischer Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Makulöser Hautausschlag	0	2 (1,4)
Blase	0	1 (0,7)
Urtikaria	1 (0,8)	1 (0,7)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.4.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert.</p>		

Tabelle 4-116: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie TEAE von besonderem Interesse	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	0	2 (33,3)	3 (75,0)	2 (33,3)	7 (36,8)
Erhöhte AST	0	2 (33,3)	2 (50,0)	0	4 (21,1)
Erhöhte ALT	0	2 (33,3)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Erhöhte Blut-ALP	0	1 (16,7)	0	2 (33,3)	3 (15,8)
Hyperbilirubinämie	0	0	2 (50,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Leberschmerzen	0	0	2 (50,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	6 (100,0)	15 (78,9)
Makulo-papulöser Hautausschlag	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Hautausschlag	0	1 (16,7)	2 (50,0)	2 (33,3)	5 (26,3)
Hautablösung	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Akneiforme Dermatitis	1 (33,3)	0	0	1 (25,0)	2 (10,5)
Pruritischer Hautausschlag	0	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	2 (33,3)	8 (42,1)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Bullöse Dermatitis	0	2 (33,3)	2 (50,0)	0	4 (21,1)
Blase	1 (33,3)	0	0	1 (25,0)	2 (10,5)
Papulöser Hautausschlag	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	3 (15,8)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
Kategorie TEAE von besonderem Interesse					
PT					
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend					
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie-Syndrom	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Knötchen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Allergische Dermatitis	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.3.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>					

Tabelle 4-117: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie TEAE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	27 (21,3)	34 (23,3)
Erhöhte AST	14 (11,0)	18 (12,3)
Erhöhte ALT	11 (8,7)	16 (11,0)
Erhöhte Blut-ALP	5 (3,9)	8 (5,5)
Hyperbilirubinämie	5 (3,9)	8 (5,5)
Leberschmerzen	4 (3,1)	7 (4,8)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (2,4)	3 (2,1)
Erhöhte GGT	2 (1,6)	2 (1,4)
Hypoalbuminämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Hepatische Enzyme erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Erhöhte Transaminasen	1 (0,8)	1 (0,7)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	111 (87,4)	126 (86,3)
Makulo-papulöser Hautausschlag	50 (39,4)	51 (34,9)
Hautausschlag	39 (30,7)	44 (30,1)
Generalisierter Hautausschlag	30 (23,6)	30 (20,5)
Hautablösung	28 (22,0)	29 (19,9)
Akneiforme Dermatitis	8 (6,3)	10 (6,8)
Pruritischer Hautausschlag	5 (3,9)	9 (6,2)
Makulöser Hautausschlag	0	8 (5,5)
Erythematöser Hautausschlag	5 (3,9)	7 (4,8)
Bullöse Dermatitis	1 (0,8)	5 (3,4)
Blase	2 (1,6)	4 (2,7)

Kategorie TEAE von besonderem Interesse	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	27 (21,3)	34 (23,3)
Papulöser Hautausschlag	1 (0,8)	4 (2,7)
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	2 (1,6)	3 (2,1)
Knötchen	1 (0,8)	2 (1,4)
Urtikaria	2 (1,6)	2 (1,4)
Allergische Dermatitis	0	1 (0,7)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.3.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>		

Tabelle 4-118: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie TEAE von besonderem Interesse	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
LFT-Erhöpfung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	0	1 (16,7)	2 (50,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	2 (50,0)	0	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Erhöhte Blut-ALP	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	2 (66,7)	0	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Hautausschlag	0	0	0	2 (33,3)	2 (10,5)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	1 (25,0)	2 (10,5)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Blase	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.5.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöpfung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>					

Tabelle 4-119: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende TEAEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie TEAE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöpfung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	8 (6,3)	12 (8,2)
Erhöhte AST	6 (4,7)	9 (6,2)
Erhöhte ALT	3 (2,4)	5 (3,4)
Erhöhte Blut-ALP	0	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	1 (0,8)	2 (1,4)
Erhöhte GGT	2 (1,6)	2 (1,4)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	20 (15,7)	25 (17,1)
Makulo-papulöser Hautausschlag	16 (12,6)	16 (11,0)
Hautausschlag	2 (1,6)	4 (2,7)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Akneiforme Dermatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Pruritischer Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Makulöser Hautausschlag	0	2 (1,4)
Erythematöser Hautausschlag	0	1 (0,7)
Blase	0	1 (0,7)
Urtikaria	1 (0,8)	1 (0,7)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.5.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöpfung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert.</p>		

Tabelle 4-120: TEAEs von besonderem Interesse nach Kategorie und höchstem berichteten Grad in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
TEAE-Kategorie	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Maximal berichteter Grad ^a	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse					
Gesamt ^b	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Grad 0 ^c	0	0	0	0	0
Grad 1	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Grad 2	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
Grad 3	2 (66,7)	2 (33,3)	1 (25,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
Grad 4	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Grad 5	0	0	0	0	0
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: Zytokin-Freisetzungssyndrom					
Jegliches TEAE von besonderem Interesse					
Gesamt ^b	3 (100,0)	5 (83,3)	4 (100,0)	6 (100,0)	18 (94,7)
Grad 0 ^c	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Grad 1	0	1 (16,7)	0	2 (33,3)	3 (15,8)
Grad 2	3 (100,0)	4 (66,7)	4 (100,0)	4 (66,7)	15 (78,9)
Grad 3	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0
Grad 5	0	0	0	0	0
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: LFT-Erhöhung					
Jegliches TEAE von besonderem Interesse					
Gesamt ^b	1 (33,3)	3 (50,0)	3 (75,0)	3 (50,0)	10 (52,6)
Grad 0 ^c	2 (66,7)	3 (50,0)	1 (25,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
Grad 1	1 (33,3)	0	1 (25,0)	2 (33,3)	4 (21,1)
Grad 2	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Grad 3	0	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Grad 4	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Grad 5	0	0	0	0	0

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg	Gesamt
TEAE-Kategorie	(n = 3)	(n = 6)	(n = 4)	(n = 6)	(n = 19)
Maximal berichteter Grad ^a	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: Hautausschlag					
Jegliches TEAE von besonderem Interesse					
Gesamt ^b	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	6 (100,0)	15 (78,9)
Grad 0 ^c	1 (33,3)	2 (33,3)	1 (25,0)	0	4 (21,1)
Grad 1	0	2 (33,3)	0	0	2 (10,5)
Grad 2	0	2 (33,3)	3 (75,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
Grad 3	2 (66,7)	0	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Grad 4	0	0	0	0	0
Grad 5	0	0	0	0	0
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.8.1.</p> <p>ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da die Dosis bei der Vorbereitung der Studie ursprünglich zu hoch angesetzt wurde.</p> <p>a: Die CTCAE-Einstufung wird für Hautausschlag und LFT-Erhöhung verwendet. Für CRS werden die ASTCT Consensus Grading Criteria verwendet.</p> <p>b: Gesamt = Gesamtzahl der Patienten mit den TEAE von besonderem Interesse (Grad 1 bis 5).</p> <p>c: Grad 0 = Kein TEAE von besonderem Interesse</p> <p>Jeder Patient wurde nur mit dem maximalen gemeldeten Grad für jede AESI-Kategorie dargestellt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse definiert, die ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung auftraten, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>					

Tabelle 4-121: TEAEs von besonderem Interesse nach Kategorie und höchstem berichteten Grad in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

TEAE-Kategorie	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Maximal berichteter Grad ^a	n (%)	n (%)
Jegliches TEAE von besonderem Interesse		
Gesamt ^b	127 (100,0)	146 (100,0)
Grad 0 ^c	0	0
Grad 1	25 (19,7)	26 (17,8)
Grad 2	63 (49,6)	72 (49,3)
Grad 3	33 (26,0)	41 (28,1)
Grad 4	6 (4,7)	7 (4,8)
Grad 5	0	0
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: Zytokin-Freisetzungssyndrom		
Jegliches TEAE von besonderem Interesse		
Gesamt ^b	109 (85,8)	127 (87,0)
Grad 0 ^c	18 (14,2)	19 (13,0)
Grad 1	42 (33,1)	45 (30,8)
Grad 2	62 (48,8)	77 (52,7)
Grad 3	4 (3,1)	4 (2,7)
Grad 4	1 (0,8)	1 (0,7)
Grad 5	0	0
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: LFT-Erhöhung		
Jegliches TEAE von besonderem Interesse		
Gesamt ^b	46 (36,2)	56 (38,4)
Grad 0 ^c	81 (63,8)	90 (61,6)
Grad 1	20 (15,7)	24 (16,4)
Grad 2	9 (7,1)	10 (6,8)
Grad 3	11 (8,7)	15 (10,3)
Grad 4	6 (4,7)	7 (4,8)
Grad 5	0	0

TEAE-Kategorie	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Maximal berichteter Grad ^a	n (%)	n (%)
TEAE von besonderem Interesse der Kategorie: Hautausschlag		
Jegliches TEAE von besonderem Interesse		
Gesamt ^b	112 (88,2)	127 (87,0)
Grad 0 ^c	15 (11,8)	19 (13,0)
Grad 1	51 (40,2)	53 (36,3)
Grad 2	41 (32,3)	49 (33,6)
Grad 3	20 (15,7)	25 (17,1)
Grad 4	0	0
Grad 5	0	0
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.8.1.</p> <p>ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da die Dosis bei der Vorbereitung der Studie ursprünglich zu hoch angesetzt wurde.</p> <p>a: Die CTCAE-Einstufung wird für Hautausschlag und LFT-Erhöhung verwendet. Für CRS werden die ASTCT Consensus Grading Criteria verwendet.</p> <p>b: Gesamt = Gesamtzahl der Patienten mit den TEAE von besonderem Interesse (Grad 1 bis 5).</p> <p>c: Grad 0 = Kein TEAE von besonderem Interesse</p> <p>Jeder Patient wurde nur mit dem maximalen gemeldeten Grad für jede AESI-Kategorie dargestellt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>		

Tabelle 4-122: Schwerwiegende TEAEs von besonderem Interesse unabhängig von der Kausalität in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie TEAE von besonderem Interesse PT	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
LFT-Erhöhung	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.6.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>					

Tabelle 4-123: Schwerwiegende TEAEs von besonderem Interesse unabhängig von der Kausalität in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie TEAE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöhung	4 (3,1)	7 (4,8)
Erhöhte ALT	3 (2,4)	4 (2,7)
Erhöhte AST	2 (1,6)	4 (2,7)
Erhöhte GGT	2 (1,6)	2 (1,4)
Leberversagen	1 (0,8)	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	0	1 (0,7)
Cholestatischer Ikterus	1 (0,8)	1 (0,7)
Hautausschlag	4 (3,1)	4 (2,7)
Makulo-papulöser Hautausschlag	3 (2,4)	3 (2,1)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>		

Tabelle 4-124: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende TEAEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie TEAE von besonderem Interesse	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 mcg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 mcg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 mcg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 mcg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.7.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; TEAE: treatment-emergent adverse event</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>					

Tabelle 4-125: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende TEAEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie TEAE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	2 (1,6)	5 (3,4)
Erhöhte ALT	2 (1,6)	3 (2,1)
Erhöhte AST	1 (0,8)	3 (2,1)
Erhöhte GGT	1 (0,8)	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	0	1 (0,7)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	4 (3,1)	4 (2,7)
Makulo-papulöser Hautausschlag	3 (2,4)	3 (2,1)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)

Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.7.

Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; TEAE: treatment-emergent adverse event

Patienten mit mehreren TEAEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.

Als behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.

TEAEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in Kanada, Spanien, im Vereinigten Königreich und in den USA durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die

Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.4.**

Tabelle 4-126 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte – Studie IMCgp100-102

Endpunkt Studie	Alter	Absolute Neutrophilenzahl (Baseline)	Geschlecht	Herkunft	Region
Gesamtüberleben					
IMCgp100-102	•	•	•	•	•
Endpunkt Studie	ECOG-Performance-Status	LDH (Baseline)	Größte Lebermetastase	Vorherige Therapie	Bestes Ansprechen auf vorherige Therapie
Gesamtüberleben					
IMCgp100-102	•	•	•	•	•
Endpunkt Studie	Frühere immun-onkologische Checkpoint-Inhibitoren	Alkalische Phosphatase (Baseline)	Vorherige Immuntherapie	Hautausschlag	
Gesamtüberleben					
IMCgp100-102	•	•	•	•	•
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase					

Für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte wurden Subgruppenanalysen zu OS durchgeführt. Tabelle 4-127 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Behandlungsgruppen zusammen. In den Subgruppen Alter und Geschlecht überschneiden sich die Konfidenzintervalle, so dass kein sinnvoller Vergleich möglich ist. Die medianen OS-Punktschätzungen des ECOG-Performance-Status waren bei Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von Grad 0 höher als bei Patienten mit Grad ≥ 1 . Bezüglich LDH waren die OS-Punktschätzungen in der \leq ULN-Gruppe höher als in der $>$ ULN-Gruppe. In der Subgruppe der größten Lebermetastase waren die OS-Punktschätzungen in der Gruppe mit Metastasen < 3 cm höher als in der Gruppe mit Metastasen ≥ 3 cm. In der Subgruppe ALP waren die OS-Punktschätzungen in der \leq ULN-Gruppe höher als in der $>$ ULN-Gruppe. Die 95 %-KI für OS überschneiden sich nicht, so dass aussagekräftige Unterschiede zu erkennen sind.

Tabelle 4-127: Gesamtüberleben nach Subgruppe für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	OS	
	Medianes OS (95 %-KI), Monate	12-Monats-OS-Rate, %
Alter		
< 65 Jahre (n = 80)	21,2 (14,1; 34,2)	67,8
≥ 65 Jahre (n = 47)	12,8 (7,9; 16,8)	51,4
Absolute Lymphozytenzahl (Baseline)		
< 1,0 x 10 ⁹ /l (n = 25)	10,3 (6,3; 13,4)	42,3
≥ 1,0 x 10 ⁹ /l (n = 102)	21,2 (13,8; NK)	66,2
Geschlecht		
Männlich (n = 63)	13,54 (11,34; 17,68)	59,2
Weiblich (n = 64)	21,32 (12,22; NK)	64,4
Herkunft		
Weiß (n = 126)	16,76 (12,88; 21,32)	62,3
Nicht weiß (n = 1)	11,43 (NK, NK)	0,0
Region		
Nord-Amerika (n = 94)	16,82 (12,81; 22,54)	61,8
Europa (n = 33)	13,41 (7,43; 34,23)	62,2
ECOG-Performance-Status		
Grad 0 (n = 89)	16,99 (12,88; 34,23)	65,5
Grad ≥ 1 (n = 38)	13,41 (7,43; 22,54)	53,0
LDH (Baseline)		
≤ ULN (n = 53)	28,62 (17,68; NK)	86,2
> ULN (n = 74)	10,97 (7,43; 13,11)	44,5
Größte Lebermetastase		
< 3 cm (n = 43)	34,23 (16,99; 34,23)	74,1
≥ 3cm (n = 69)	12,26 (9,39; 15,24)	52,7
Keine Lebermetastase (n = 15)	17,68 (6,08; NK)	66,7
Vorherige Therapie		
Kombinierte systemische Therapie und ≥1 lebergerichtete Therapie (n = 36)	21,32 (11,59; 34,234)	66,7
Nur systemische Therapie (n = 70)	14,13 (11,43; NK)	59,9
Nur lebergerichtete Therapie (n = 21)	13,54 (6,34; NK)	59,4

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	OS	
	Medianes OS (95 %-KI), Monate	12-Monats-OS-Rate, %
Bestes Ansprechen auf vorherige Therapie		
Vollständige/partielle Remission (n = 18)	NK (11,60; NK)	72,2
Stabile Erkrankung (n = 53)	17,68 (12,81; 28,62)	66,8
Krankheitsprogression/nicht zutreffend/nicht auswertbar/fehlend (n = 56)	13,11 (10,32; 16,82)	53,5
Frühere immunonkologische Checkpoint-Inhibitoren		
Refraktär gegenüber vorherigen Checkpoint-Inhibitoren (n = 61)	14,13 (10,97; 17,68)	59,6
Rückfall nach vorherigen Checkpoint-Inhibitoren (n = 29)	28,62 (13,41; NC)	75,9
Kein vorheriger Checkpoint-Inhibitor (n = 37)	12,88 (7,43; NC)	54,0
Alkalische Phosphatase (Baseline)		
≤ ULN (n = 90)	21,3 (16,8; NC)	72,7
> ULN (n = 37)	8,476 (3,9; 12,2)	34,6
Vorherige Immuntherapie		
Ja (n = 93)	16,756 (12,813; 22,538)	62,8
Nein (n = 34)	13,536 (6,998; NK)	59,2
Hautausschlag		
Hautausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn (n = 81)	22,538 (16,756; NK)	72,4
Kein Haut Hautausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn (n = 46)	10,316 (6,637; 12,813)	42,5
KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal		

In Abbildung 10 sind Forest-Plots für Gesamtüberleben (OS) dargestellt.

Gesamtüberleben (OS)

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (n = 127)

Alle Patienten

Alter

- < 65 Jahre
- ≥ 65 Jahre

Geschlecht

- Männlich
- Weiblich

Herkunft

- Weiß
- Nicht weiß

Region

- Nord-Amerika
- Europa

ECOG-Performance-Status (Baseline)

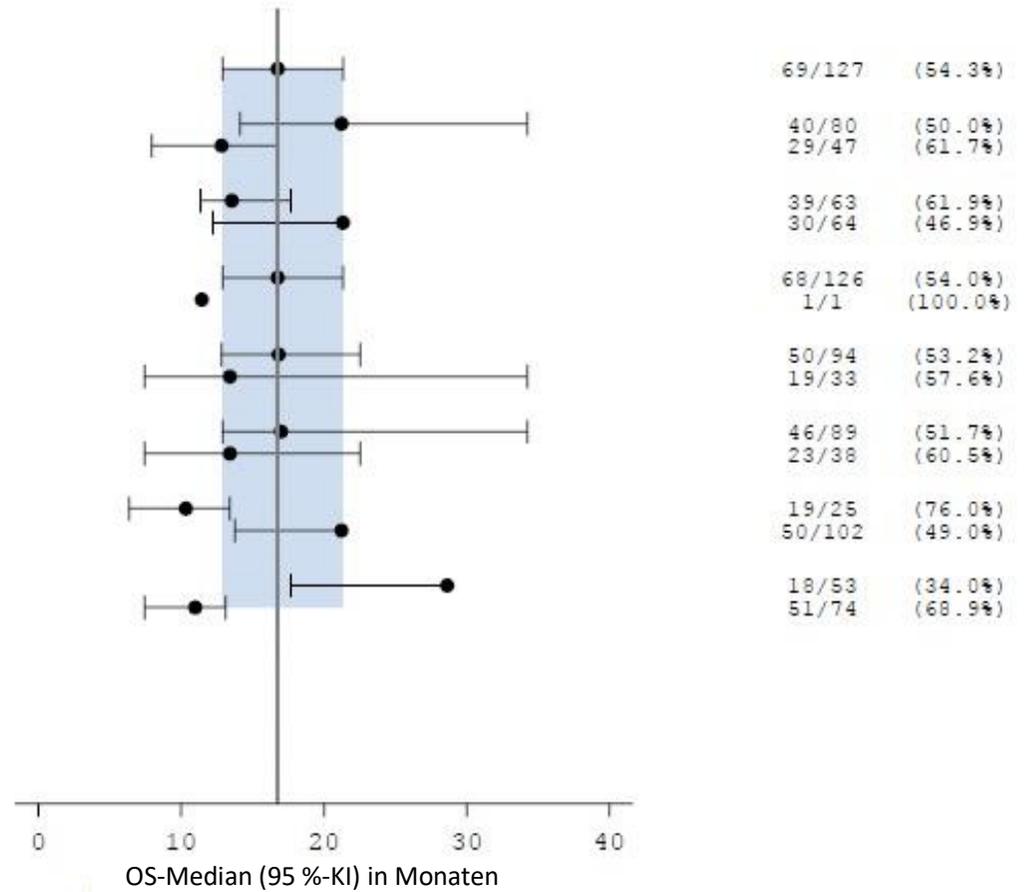
- Grad 0
- Grad ≥ 1

Absolute Lymphozytenzahl

- < 1,0 x 10⁹/l
- ≥ 1,0 x 10⁹/l

LDH (Baseline)

- ≤ ULN
- > ULN



Gesamtüberleben (OS)

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (n = 127)

ALP (Baseline)

- ≤ ULN
- > ULN

Größte Lebermetastase

- < 3 cm
- ≥ 3cm
- Keine Lebermetastase

Vorherige Therapie

- Kombinierte systemische Therapie und ≥1 lebergerichtete Therapie
- Nur systemische Therapie
- Nur lebergerichtete Therapie

Vorherige Immuntherapie

- Ja
- Nein

Bestes Ansprechen auf vorherige Therapie

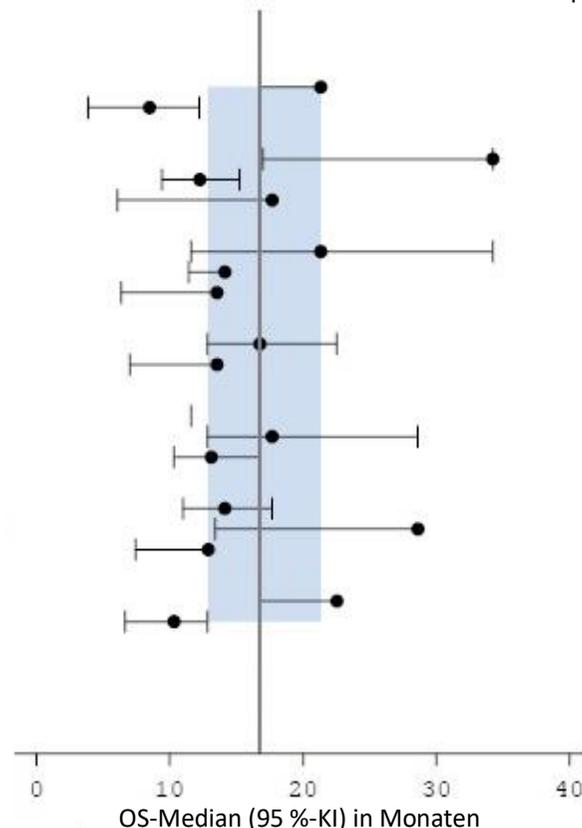
- Vollständige/partielle Remission
- Stabile Erkrankung
- Krankheitsprogression/nicht zutreffend/nicht auswertbar/fehlend

Frühere immunonkologische Checkpoint-Inhibitoren

- Refraktär gegenüber vorherigen Checkpoint-Inhibitoren
- Rückfall nach vorherigen Checkpoint-Inhibitoren
- Kein vorheriger Checkpoint-Inhibitor

Ausschlag

- Ausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn
- Kein Ausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn



Subgruppe	Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)
ALP (Baseline) ≤ ULN	40/90 (44.4%)
ALP (Baseline) > ULN	29/37 (78.4%)
Größte Lebermetastase < 3 cm	16/43 (37.2%)
Größte Lebermetastase ≥ 3cm	46/69 (66.7%)
Keine Lebermetastase	7/15 (46.7%)
Vorherige Therapie: Kombinierte systemische Therapie und ≥1 lebergerichtete Therapie	21/36 (58.3%)
Vorherige Therapie: Nur systemische Therapie	37/70 (52.9%)
Vorherige Therapie: Nur lebergerichtete Therapie	11/21 (52.4%)
Vorherige Immuntherapie: Ja	52/93 (55.9%)
Vorherige Immuntherapie: Nein	17/34 (50.0%)
Bestes Ansprechen auf vorherige Therapie: Vollständige/partielle Remission	7/18 (38.9%)
Bestes Ansprechen auf vorherige Therapie: Stabile Erkrankung	28/53 (52.8%)
Bestes Ansprechen auf vorherige Therapie: Krankheitsprogression/nicht zutreffend/nicht auswertbar/fehlend	34/56 (60.7%)
Frühere immunonkologische Checkpoint-Inhibitoren: Refraktär gegenüber vorherigen Checkpoint-Inhibitoren	36/61 (59.0%)
Frühere immunonkologische Checkpoint-Inhibitoren: Rückfall nach vorherigen Checkpoint-Inhibitoren	13/29 (44.8%)
Frühere immunonkologische Checkpoint-Inhibitoren: Kein vorheriger Checkpoint-Inhibitor	20/37 (54.1%)
Ausschlag: Ausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn	36/61 (44.4%)
Ausschlag: Kein Ausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn	33/46 (71.7%)

ALP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal

Abbildung 10: Wirksamkeits-Subgruppenanalyse – Forest Plot für Gesamtüberleben unter Verwendung unabhängiger zentraler Überprüfungsdaten – Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte – Studie IMCgp100-102

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).

Tabelle 4-128: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
IMCgp100-102	Studienberichte: (Immunocore Ltd., 2021b) Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2016, EU Clinical Trials Register, 2016, ICTRP, 2015, ICTRP, 2015b) Publikationen: (Carvajal et al., 2022, Liu et al., 2022, Martinez-Perez et al., 2021)

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.

Bei der Studie 202 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. Diese ist der höchsten Evidenzstufe I b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022). Details zum Studiendesign der RCT sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Nach der ersten Zwischenanalyse (Oktober 2020) durften die Patienten im Kontrollarm zur Behandlung mit Tebentafusp wechseln. Mögliche Verzerrungsaspekte werden in Abschnitt 4.3.1.2.2 besprochen. Studie 102 ist eine offene, multizentrische Phase-I/II-Studie Diese lässt sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022) und unterliegt damit per se einem hohen Verzerrungspotenzial. Im Folgenden wird auf die im vorliegenden Dossier getroffene Wahl der Endpunkte näher eingegangen.

Laut 5. Kapitel der G-BA-Verfahrensordnung, § 3 „Nutzen und Zusatznutzen“, Absatz 1, ist „der Nutzen eines Arzneimittels [...] der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022). Die drei Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit werden vom Antragsteller ebenfalls für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant erachtet.

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten, dargestellt durch den Studienendpunkt Gesamtüberleben, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und stellt neben der Reduktion tumorbedingter Symptome und dem Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Ziel neuer

Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem metastasierten Aderhautmelanom ohne Perspektive auf Heilung dar.

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.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-129 gibt einen Überblick über die in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Ergebnisse aus der Studie 202 (RCT).

Tabelle 4-129: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach Wahl des Arztes)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
Mortalität				Erheblich
Todesfälle, n/N (%)	87/252 (34,5)	63/126 (50,0)	HR 0,51 (0,37; 0,71) < 0,0001	
Medianes Gesamtüberleben, Monate (95 %-KI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)				Gering
EORTC-QLQ-C30 – Globaler Gesundheitszustand, MW (SD)				
Baseline	76,108 (20,233)	74,872 (20,439)	Hedges' g: 0,051 (-0,096; 0,197) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	76,496 (16,814)	76,923 (18,369)		
Zyklus 21 Tag 1	73,529 (15,091)	95,833 (5,893)		
Ende der Behandlung	68,219 (21,197)	67,576 (24,568)		
EQ-5D-5L – VAS, MW (SD)				
Baseline	81,0 (16,36)	80,4 (18,31)	Hedges' g: 0,153 (0,024; 0,282) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	80,6 (18,43)	82,9 (14,08)		
Zyklus 21 Tag 1	80,6 (17,67)	94,5 (0,71)		
Ende der Behandlung	73,3 (19,75)	71,3 (20,28)		

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach Wahl des Arztes)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)				
Jegliches UE	245 (100,0)	105 (94,6)	OR: 1,057 (1,011; 1,105) 0,0143 RR: 28,057 (1,566; 502,589) 0,024	Gering
Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	OR: 1,506 (1,146; 1,980) 0,0033 RR: 2,108 (1,328; 3,345) 0,0016	
Jegliches SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	OR: 1,202 (0,813; 1,778) 0,3560 RR: 1,282 (0,762; 2,156) 0,3496	
Jeglicher Abbruch durch UE	8 (3,3)	7 (6,3)	OR: 0,518 (0,193; 1,393) 0,1922 RR: 0,502 (0,177; 1,419) 0,1935	
Jegliches UE, das zum Tod führte	1 (0,4)	2 (1,8)	OR: 0,227 (0,021; 2,472) 0,2233 RR: 0,223 (0,020; 2,490) 0,2230	
Gesamt				
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale; HR: Hazard Ratio; HRQoL: health-related quality of life; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala				

Mortalität (Gesamtüberleben) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1)

In Studie 202, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 14,1 Monaten und 150 Todesfällen (87 [34,5 %] im Tebentafusp-Arm und 63 [50,0 %] im Vergleichstherapie-Arm), favorisierte der primäre Endpunkt Gesamtüberleben (engl. *overall survival*, OS) Tebentafusp mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,51 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,37; 0,71; $p < 0,0001$). Die Kaplan-Meier-Schätzungen des medianen Gesamtüberlebens waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts im Tebentafusp-Arm länger (21,7 Monate; 95 %-KI: 18,6; 28,6) im Vergleich zum Arm der Therapie nach Wahl des Arztes (16,0 Monate; 95 %-KI: 9,7; 18,4) ($p < 0,001$). Die Kaplan-Meier-Schätzungen des Gesamtüberlebens nach 12 und 24 Monaten betragen 73,2 % bzw. 44,8 % für Tebentafusp und 58,5 % bzw. 20,3 % für die Vergleichstherapie ($p < 0,05$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2)

Für Studie 202 wurden zu Studienbeginn für keine der Dimensionen des Fragebogens Unterschiede in den EORTC-QLQ-C30-Scores zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Im Allgemeinen waren die EORTC-QLQ-C30-Scores während der gesamten Studie zwischen den Behandlungsarmen ähnlich und blieben für die meisten Dimensionen stabil. Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der Mittelwerte der kleinsten Quadrate (engl. *least squares*, LS) gegenüber dem Ausgangswert wurden jedoch für Müdigkeit am Ende der Behandlung (10,9 vs. 20,1; $p = 0,0445$) und Schlaflosigkeit am ersten Tag des fünften Behandlungszyklus (-9,3 vs. 2,8; $p = 0,0176$), beide zugunsten von Tebentafusp, und für Verstopfung am Ende der Behandlung (3,2 vs. -3,5; $p = 0,0296$), zugunsten der Vergleichstherapie, beobachtet.

Ebenfalls wurden für Studie 202 zu Studienbeginn keine Unterschiede in den EQ-5D-5L-Werten zwischen den Behandlungsarmen für irgendeine der Dimensionen beobachtet. Im Allgemeinen war während der gesamten Studie die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

In Studie 202 wurde für Tebentafusp in der QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Reduzierung des Scores von 15 Punkten (was einer Reduzierung von 15 % entspricht) durchgeführt, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Hierbei wurde für Tebentafusp ($n = 221$) eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 7,13 Monaten (95 %-KI: 5,55-8,31 Monate) berechnet, für die Kontrollgruppe ($n = 91$) betrug diese 3,68 Monate (95 %-KI: 2,79-8,31 Monate) (HR 0,667; $p = 0,025$).

Sicherheit und Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3)

In Studie 202 wurden behandlungsbedingte UEs (TEAEs) bei 245 Patienten (100 %) im Tebentafusp-Arm und 105 Patienten (94,6 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Ereignisse vom Grad ≥ 3 traten bei 54,3 % bzw. 36,0 % der Patienten auf; 44,5 % bzw. 17,1 % der Patienten

im Tebentafusp-Arm bzw. im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3 , die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden.

Die Inzidenz von SUEs betrug 28,2 % im Tebentafusp-Arm und 23,4 % im Vergleichstherapie-Arm. TEAEs, die zum Tod führten, wurden bei einem Patienten (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Keines der TEAEs, die im Tebentafusp-Arm (Lungenembolie) oder im Vergleichstherapie-Arm (linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenembolie) zum Tod führten, wurden als behandlungsbedingt angesehen.

Ein Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von behandlungsbedingten UEs trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm auf; 5 von 8 Patienten im Tebentafusp-Arm und 5 von 7 Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) zeigte Tebentafusp (Kimmtrak®) eine bisher unerreichte Erhöhung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Hierbei konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten das relative Sterberisiko um 49 % reduziert werden (HR 0,51; 95 %-KI: 0,37; 0,71). Nach 12 Monaten betrug die Überlebensrate für Tebentafusp 73,2 % (95 %-KI: 66,4; 78,8) gegenüber 58,5 % im Vergleichsarm (95 %-KI: 48,3; 67,3) ($p = 0,041$) (siehe auch (Nathan et al., 2021)). Nach 30 Monaten waren noch 33,6 % der Patienten unter einer Tebentafusp Behandlung am Leben (95 %-KI: 20,2; 47,6) und damit 3-mal so viele wie im Vergleichsarm (10,2 %; 95 %-KI: 1,1; 31,1) ($p < 0,001$). Der Überlebensvorteil war ebenfalls bei Patienten mit schlechten prognostischen Faktoren in allen vordefinierten Subgruppen konsistent.

Die in der RCT bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem Aderhautmelanom beobachteten Ergebnisse liefern einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp auf Ebene des Endpunkts „Mortalität“.

Auf Ebene des Endpunkts „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ zeigte sich für die Items „Müdigkeit am Ende der Behandlung“ (10,9 vs. 20,1; $p = 0,0445$) und „Schlaflosigkeit“ an Tag 1 des Behandlungszyklus 5 (-9,3 vs. 2,8; $p = 0,0176$) ein Vorteil zu Gunsten von Tebentafusp und somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen.

Das Sicherheitsprofil von Tebentafusp steht im Einklang mit seinem Wirkmechanismus. Die meisten in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen beziehen sich entweder auf 1) die Reaktion von T-Zellen durch den T-Zell-Rezeptor auf gp100-positive Zellen (Melanozyten) in der Haut oder 2) die Aktivierung von T-Zellen, die zur Produktion von Zytokinen führt und sind im Allgemeinen auf die ersten Dosen des Medikaments beschränkt. Die häufigsten während der Behandlung auftretenden unerwünschten Ereignisse (TEAEs) waren Fieber, Pruritus, Hautausschlag, Schüttelfrost, Übelkeit, Müdigkeit, Hypotonie und makulo-papulöser

Hautausschlag, wobei die häufigsten Ereignisse mit Grad ≥ 3 Hautausschlag und makulo-papulöser Hautausschlag (mit systemischer Intervention - Steroide und Tocilizumab) sowie erhöhte Lipase waren. Insgesamt war das Sicherheitsprofil von Tebentafusp in Bezug auf den Zeitpunkt des Auftretens vorhersehbar, wobei die Mehrzahl der behandlungsbedingten schweren unerwünschten Ereignisse (SUEs) in den ersten Wochen der Behandlung auftrat.

Behandlungsbedingte SUEs traten in der Tebentafusp-Gruppe aufgrund seines Wirkmechanismus mit einer größeren Häufigkeit auf als in der Gruppe der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (22,0 % gegenüber 7,2 %), und umfassten am häufigsten Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulösen Hautausschlag. Trotz einer höheren Gesamthäufigkeit von UEs, einschließlich behandlungsbedingter UEs und SUEs des Grades 3 bis 4, war das Sicherheitsprofil von Tebentafusp bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch gut beherrschbar, was zu einer geringeren Inzidenz von Studienabbrüchen aufgrund behandlungsbedingter UEs bei Anwendung von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes führte (2,0 % vs. 4,5 %). Begleitmedikamente aus den Klassen Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel, entzündungshemmende Arzneimittel und Kortikosteroide wurden von einem deutlich höheren Prozentsatz der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe eingenommen, da sie als vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Hautausschlag und CRS eingesetzt wurden, die mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp in Verbindung stehen. In keiner der beiden Behandlungsgruppen kam es zu Todesfällen aufgrund von behandlungsbedingten Nebenwirkungen; fast alle Todesfälle waren auf das Fortschreiten der Erkrankung zurückzuführen. Im Allgemeinen nahmen die Häufigkeit und der Schweregrad der Ereignisse nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments ab, und die Ereignisse waren bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch beherrschbar. Dies steht in Einklang mit den Beobachtungen aus der langjährigen Anwendung von Erlotinib (Kainis et al., 2018). Auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen von Tebentafusp.

Insgesamt ergibt sich für die Anwendung von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes (Dacarbarzin, Ipilimumab oder Pembrolizumab), insbesondere durch den dramatischen Überlebensvorteil, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen bei HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.

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 4-130: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
HLA-A*02:01-positive erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	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 vorliegenden Dossier werden keine indirekten Vergleiche dargestellt.

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.

Neben der Einarmstudie IMCgp100-102 ohne Vergleichstherapie wurde die randomisierte kontrollierte Studie IMCgp100-202 für das vorliegende Dossier herangezogen.

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 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). 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 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) 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.

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.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. ALTMAN, D. G. & BLAND, J. M. 2011. How to obtain the confidence interval from a P value. *BMJ*, 343, d2090.
2. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ (BMJ). 2022a. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html [Accessed 18.04.2022].
3. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ (BMJ). 2022b. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html [Accessed 18.04.2022].
4. CARVAJAL, R. D., NATHAN, P., SACCO, J. J., ORLOFF, M., HERNANDEZ-AYA, L. F., YANG, J., LUKE, J. J., BUTLER, M. O., STANHOPE, S., COLLINS, L., MCALPINE, C., HOLLAND, C., ABDULLAH, S. E. & SATO, T. 2022. Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. *J Clin Oncol*, JCO2101805.
5. CLINICALTRIALS.GOV. 2016. *A Study of the Intra-Patient Escalation Dosing Regimen With IMCgp100 in Patients With Advanced Uveal Melanoma. NCT02570308 = IMCgp100-102*. [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570308> [Accessed 18.04.2022].
6. CLINICALTRIALS.GOV. 2017. *Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. NCT03070392 = IMCgp100-202*. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03070392> [Accessed 18.04.2022].
7. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2016. *A Phase I/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. 2015-004222-34 = IMCgp100-102* [Online]. 2015-004222-34. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004222-34 [Accessed 18.04.2022].
8. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2017. *A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U. 2015-003153-18 = IMCgp100-202*. [Online]. 2015-003153-18. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18 [Accessed 18.04.2022].
9. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2022)* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/anx_155304_de.pdf [Accessed 17.04.2022].

10. EUROQOL RESEARCH FOUNDATION. 2021. *Where is EQ-5D used?* [Online]. Available: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/how-can-eq-5d-be-used/where-is-eq-5d-used/> [Accessed 18.04.2022].
11. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab. Vom 4. Februar 2016* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf [Accessed 17.04.2022].
12. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-102. Tebentafusp zur Behandlung des Aderhautmelanoms.
13. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2021. *Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Format und Gliederung des Dossiers, einzureichende Unterlagen, Vorgaben für technische Standards* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf [Accessed 17.04.2022].
14. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 16. Dezember 2021 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 22.03.2022 B2 in Kraft getreten am 23. März 2022* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2777/VerfO_2021-12-16_iK-2022-03-23.pdf [Accessed 18.04.2022].
15. ICTRP. 2015. *A Study of the Intra-Patient Escalation Dosing Regimen With IMCgp100 in Patients With Advanced Uveal Melanoma. NCT02570308 = IMCgp100-102.* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02570308> [Accessed 18.04.2022].
16. ICTRP. 2015b. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center Study of the Safety and Effectiveness of Increasing Doses of IMCgp100 in Patients with Advanced Uveal Melanoma. 2015-004222-34-GB = IMCgp100-102.* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2015-004222-34-GB> [Accessed 18.04.2022].
17. ICTRP. 2017. *Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. NCT03070392 = IMCgp100-202.* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03070392> [Accessed 18.04.2022].
18. ICTRP. 2017b. *A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye). 2015-003153-18-DE = IMCgp100-202.* [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/EUCTR2015-003153-18-DE> [Accessed 18.04.2022].
19. IMMUNOCORE LTD. 2021a. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-202.
20. IMMUNOCORE LTD. 2021b. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-102.
21. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2022. *Allgemeine Methoden Version 6.1 vom*

- 24.01.2022 [Online]. Available: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Accessed 18.04.2022].
22. KAINIS, I., SYRIGOS, N., KOPITOPOULOU, A., GKIOZOS, I., FILIOU, E., NIKOLAOU, V. & PAPADAVID, E. 2018. Erlotinib-Associated Rash in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Relation to Clinicopathological Characteristics, Treatment Response, and Survival. *Oncol Res*, 26, 59-69.
 23. KHOJA, L., ATENAFU, E. G., SUCIU, S., LEYVRAZ, S., SATO, T., MARSHALL, E., KEILHOLZ, U., ZIMMER, L., PATEL, S. P., PIPERNO-NEUMANN, S., PIULATS, J., KIVELA, T. T., PFOEHLER, C., BHATIA, S., HUPPERT, P., VAN IERSEL, L. B. J., DE VRIES, I. J. M., PENEL, N., VOGL, T., CHENG, T., FIORENTINI, G., MOURIAUX, F., TARHINI, A., PATEL, P. M., CARVAJAL, R. & JOSHUA, A. M. 2019. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*, 30, 1370-1380.
 24. LEE, D. W., GARDNER, R., PORTER, D. L., LOUIS, C. U., AHMED, N., JENSEN, M., GRUPP, S. A. & MACKALL, C. L. 2014. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124, 188-195.
 25. LEE, D. W., SANTOMASSO, B. D., LOCKE, F. L., GHOBADI, A., TURTLE, C. J., BRUDNO, J. N., MAUS, M. V., PARK, J. H., MEAD, E., PAVLETIC, S., GO, W. Y., ELDJEROU, L., GARDNER, R. A., FREY, N., CURRAN, K. J., PEGGS, K., PASQUINI, M., DIPERSIO, J. F., VAN DEN BRINK, M. R. M., KOMANDURI, K. V., GRUPP, S. A. & NEELAPU, S. S. 2019. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, 625-638.
 26. LIU, A. W., WEI, A. Z., MANIAR, A. B. & CARVAJAL, R. D. 2022. Tebentafusp in advanced uveal melanoma: proof of principle for the efficacy of T-cell receptor therapeutics and bispecifics in solid tumors. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 1-8.
 27. MARTINEZ-PEREZ, D., VINAL, D., SOLARES, I., ESPINOSA, E. & FELIU, J. 2021. Gp-100 as a Novel Therapeutic Target in Uveal Melanoma. *Cancers*, 13, 27.
 28. MUSORO, J. Z., COENS, C., FITENI, F., KATARZYNA, P., CARDOSO, F., RUSSELL, N. S., KING, M. T., COCKS, K., SPRANGERS, M. A., GROENVOLD, M., VELIKOVA, G., FLECHTNER, H. H., BOTTOMLEY, A., BREAST, E. & QUALITY OF LIFE, G. 2019. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*, 3, pkz037.
 29. NATHAN, P., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., PIULATS, J. M., MILHEM, M., SALAMA, A. K. S., CURTI, B., DEMIDOV, L., GASTAUD, L., MAUCH, C., YUSHAK, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H., PIPERNO-NEUMANN, S. & INVESTIGATORS, I. M.-. 2021. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 385, 1196-1206.
 30. NICHOLAS, M. N., KHOJA, L., ATENAFU, E. G., HOGG, D., QUIRT, I., BUTLER, M. & JOSHUA, A. M. 2018. Prognostic factors for first-line therapy and overall survival of metastatic uveal melanoma: The Princess Margaret Cancer Centre experience. *Melanoma Res*, 28, 571-577.

31. NOLTE, S., WALDMANN, A., LIEGL, G., PETERSEN, M. A., GROENVOLD, M., ROSE, M. & GROUP, E. Q. O. L. 2020. Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany. *Eur J Cancer*, 137, 161-170.
32. QUEIROLO, P. & SPAGNOLO, F. 2017. Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 59, 71-78.
33. SACCO, J. J., KALIRAI, H., KENYANI, J., FIGUEIREDO, C. R., COULSON, J. M. & COUPLAND, S. E. 2018. Recent breakthroughs in metastatic uveal melanoma: a cause for optimism? *Future Oncol*, 14, 1335-1338.
34. SCHANK, T. E. & HASSEL, J. C. 2022. Tebentafusp for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Future oncology*, 17.
35. SCHJESVOLD, F., GOLDSCHMIDT, H., MAISNAR, V., SPICKA, I., ABILDGAARD, N., ROWLINGS, P., CAIN, L., ROMANUS, D., SURYANARAYAN, K., RAJKUMAR, V., ODOM, D., GNANASAKTHY, A. & DIMOPOULOS, M. 2020. Quality of life is maintained with ixazomib maintenance in post-transplant newly diagnosed multiple myeloma: The TOURMALINE-MM3 trial. *Eur J Haematol*, 104, 443-458.
36. VALPIONE, S., MOSER, J. C., PARROZZANI, R., BAZZI, M., MANSFIELD, A. S., MOCELLIN, S., PIGOZZO, J., MIDENA, E., MARKOVIC, S. N., ALIBERTI, C., CAMPANA, L. G. & CHIARION-SILENI, V. 2015. Development and external validation of a prognostic nomogram for metastatic uveal melanoma. *PLoS One*, 10, e0120181.

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

Datenbankname	Medline - Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	OvidSP interface	
Datum der Suche	16.03.2022	
Zeitsegment	1946 to March 15, 2022	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uveal Neoplasms/	10384
2	exp Choroid Neoplasms/	5525
3	or/1-2	10384
4	exp Melanoma/	103249
5	3 and 4	7433
6	((uvea\$ or choroid\$ or ciliochoroid\$ or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) adj2 melanoma\$) or aderhautmelanom\$.ti,ab.	8430
7	5 or 6	10143
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1015483
9	Randomized Controlled Trials as Topic/	153493
10	randomized controlled trial/	561369
11	Random Allocation/	106721
12	Double Blind Method/	170601
13	Single Blind Method/	31699
14	clinical trial/	534326
15	clinical trial, phase i.pt.	23417
16	clinical trial, phase ii.pt.	37387
17	clinical trial, phase iii.pt.	20187
18	clinical trial, phase iv.pt.	2301
19	controlled clinical trial.pt.	94739
20	randomized controlled trial.pt.	561369
21	multicenter study.pt.	317350
22	clinical trial.pt.	534326
23	exp Clinical Trials as topic/	371579
24	or/8-23	1746411
25	((clinical or controlled or phase) adj2 trial\$.tw.	708881
26	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3 or arm\$)).tw.	197768
27	PLACEBOS/	35911

28	placebo\$.tw.	233648
29	randomly allocated.tw.	33062
30	(allocated adj2 random\$.tw.	36627
31	or/25-30	933859
32	24 or 31	1994450
33	case report.tw.	357226
34	letter/	1172727
35	historical article/	367976
36	or/33-35	1880314
37	32 not 36	1949939
38	7 and 37	701

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		OvidSP Interface
Datum der Suche		16.03.2022
Zeitsegment		Embase <1974 to 2022 March 15>
Suchfilter		Conference abstracts limited to 2017 onwards only.
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uvea tumor/ or exp choroid tumor/	8002
2	exp melanoma/	177856
3	1 and 2	5456
4	((uvea\$ or choroid\$ or ciliochoroid\$ or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) adj2 melanoma\$) or aderhautmelanom\$.ti,ab.	11089
5	exp uvea melanoma/	6625
6	or/3-5	13445
7	random\$.tw. or placebo\$.mp. or double-blind\$.tw.	2032853
8	clinical trial/	1030465
9	randomized controlled trial/	700268
10	controlled clinical trial/	465227
11	multicenter study/	318333
12	Phase 3 clinical trial/	59531
13	Phase 4 clinical trial/	4690
14	exp RANDOMIZATION/	93616
15	Single Blind Procedure/	45522
16	Double Blind Procedure/	193237
17	Crossover Procedure/	69709

18	PLACEBO/	378194
19	randomi?ed controlled trial\$.tw.	280425
20	rct.tw.	45938
21	(random\$ adj2 allocat\$.tw.	49348
22	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3 or arm\$)).tw.	284262
23	placebo\$.tw.	340178
24	Prospective Study/	752915
25	or/7-23	2926652
26	Case Study/	84458
27	case report.tw.	479748
28	abstract report/ or letter/	1230950
29	(conference or "conference paper" or "conference proceeding" or "conference proceeding article" or "conference proceeding conference paper" or "conference proceeding editorial" or "conference proceeding note" or "conference proceeding review" or "journal conference abstract" or "journal conference paper" or "journal conference review").pt.	5120594
30	Editorial.pt.	720184
31	letter.pt.	1215129
32	note.pt.	886868
33	or/26-32	8441771
34	25 not 33	2126918
35	6 and 34	675
36	6 and 25 and 29	383
37	limit 36 to yr="2017 - 2022"	194
38	35 or 37	869

Datenbankname	Cochrane Central Trials Register (CENTRAL)	
Suchoberfläche	http://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	16.03.2022	
Zeitsegment	Bis 16.03.2022	
Suchfilter	In Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees	120
#2	MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees	50
#3	#1 or #2	120
#4	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1940
#5	#3 and #4	114

#6	((uvea* or choroid* or ciliochoroid* or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) near/2 melanoma*):ti	259
#7	aderhautmelanom*:ti	0
#8	#6 or #7	259
#9	#5 or #8	281

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Medline - Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	OvidSP interface	
Datum der Suche	16.03.2022	
Zeitsegment	1946 to March 15, 2022	
Suchfilter		
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uveal Neoplasms/	10384
2	exp Choroid Neoplasms/	5525
3	or/1-2	10384
4	exp Melanoma/	103249
5	3 and 4	7433
6	((uvea\$ or choroid\$ or ciliochoroid\$ or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) adj2 melanoma\$) or aderhautmelanom\$.ti,ab.	8430
7	5 or 6	10143
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1015483
9	Randomized Controlled Trials as Topic/	153493
10	randomized controlled trial/	561369
11	Random Allocation/	106721
12	Double Blind Method/	170601

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

13	Single Blind Method/	31699
14	clinical trial/	534326
15	clinical trial, phase i.pt.	23417
16	clinical trial, phase ii.pt.	37387
17	clinical trial, phase iii.pt.	20187
18	clinical trial, phase iv.pt.	2301
19	controlled clinical trial.pt.	94739
20	randomized controlled trial.pt.	561369
21	multicenter study.pt.	317350
22	clinical trial.pt.	534326
23	exp Clinical Trials as topic/	371579
24	or/8-23	1746411
25	((clinical or controlled or phase) adj2 trial\$.tw.	708881
26	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3 or arm\$)).tw.	197768
27	PLACEBOS/	35911
28	placebo\$.tw.	233648
29	randomly allocated.tw.	33062
30	(allocated adj2 random\$).tw.	36627
31	or/25-30	933859
32	24 or 31	1994450
33	case report.tw.	357226
34	letter/	1172727
35	historical article/	367976
36	or/33-35	1880314
37	32 not 36	1949939
38	7 and 37	701

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OvidSP Interface	
Datum der Suche	16.03.2022	
Zeitsegment	Embase <1974 to 2022 March 15>	
Suchfilter	Conference abstracts limited to 2017 onwards only.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uvea tumor/ or exp choroid tumor/	8002
2	exp melanoma/	177856
3	1 and 2	5456

4	((uvea\$ or choroid\$ or ciliochoroid\$ or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) adj2 melanoma\$) or aderhautmelanom\$.ti,ab.	11089
5	exp uvea melanoma/	6625
6	or/3-5	13445
7	random\$.tw. or placebo\$.mp. or double-blind\$.tw.	2032853
8	clinical trial/	1030465
9	randomized controlled trial/	700268
10	controlled clinical trial/	465227
11	multicenter study/	318333
12	Phase 3 clinical trial/	59531
13	Phase 4 clinical trial/	4690
14	exp RANDOMIZATION/	93616
15	Single Blind Procedure/	45522
16	Double Blind Procedure/	193237
17	Crossover Procedure/	69709
18	PLACEBO/	378194
19	randomi?ed controlled trial\$.tw.	280425
20	rct.tw.	45938
21	(random\$ adj2 allocat\$.tw.	49348
22	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3 or arm\$)).tw.	284262
23	placebo\$.tw.	340178
24	Prospective Study/	752915
25	or/7-23	2926652
26	Case Study/	84458
27	case report.tw.	479748
28	abstract report/ or letter/	1230950
29	(conference or "conference paper" or "conference proceeding" or "conference proceeding article" or "conference proceeding conference paper" or "conference proceeding editorial" or "conference proceeding note" or "conference proceeding review" or "journal conference abstract" or "journal conference paper" or "journal conference review").pt.	5120594
30	Editorial.pt.	720184
31	letter.pt.	1215129
32	note.pt.	886868
33	or/26-32	8441771
34	25 not 33	2126918
35	6 and 34	675
36	6 and 25 and 29	383

37	limit 36 to yr="2017 - 2022"	194
38	35 or 37	869

Datenbankname	Cochrane Central Trials Register (CENTRAL=	
Suchoberfläche	http://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	16.03.2022	
Zeitsegment	Bis 16.03.2022	
Suchfilter	In Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees	120
#2	MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees	50
#3	#1 or #2	120
#4	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	1940
#5	#3 and #4	114
#6	((uvea* or choroid* or ciliochoroid* or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) near/2 melanoma*):ti	259
#7	aderhautmelanom*:ti	0
#8	#6 or #7	259
#9	#5 or #8	281

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

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.Gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.03.2022
Eingabeoberfläche	In Advanced Search/Targeted search terms entered into Condition field. No other limits applied
Suchstrategie	((((uvea OR uveal OR choroid OR choroidal OR ciliochoroid OR ciliochoroidal OR ciliary body OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND (melanoma OR melanomas))) OR aderhautmelanom
Treffer	244

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	16.03.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((uveal OR choroid OR choroidal OR ciliochoroid OR ciliochoroidal OR "ciliary body" OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND (melanoma OR melanomas)) OR aderhautmelanom OR aderhautmelanoma OR aderhautmelanomas
Treffer	101

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.03.2022
Eingabeoberfläche	In Advanced Search terms entered into Condition field
Suchstrategie	((uvea* OR choroid* OR ciliochoroid* OR ciliary body OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND melanoma*) OR aderhautmelanom*
Treffer	315 records for 242 trials found

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.Gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	16.03.2022
Eingabeoberfläche	In Advanced Search/Targeted search terms entered into Condition field. No other limits applied
Suchstrategie	((uvea OR uveal OR choroid OR choroidal OR ciliochoroid OR ciliochoroidal OR ciliary body OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND (melanoma OR melanomas))) OR aderhautmelanom
Treffer	244

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	16.03.2022
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((uveal OR choroid OR choroidal OR ciliochoroid OR ciliochoroidal OR "ciliary body" OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND (melanoma OR melanomas)) OR aderhautmelanom OR aderhautmelanoma OR aderhautmelanomas
Treffer	101

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	16.03.2022
Eingabeoberfläche	In Advanced Search terms entered into Condition field
Suchstrategie	((uvea* OR choroid* OR ciliochoroid* OR ciliary body OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND melanoma*) OR aderhautmelanom*
Treffer	315 records for 242 trials found

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	<u>Ausschlussgrund</u>
1.	BUTLER, M. O., STANHOPE, S., NAIDOO, R., LEACH, E., KAUR, S., COLLINS, L., ABDULLAH, S., RANADE, K. & SHOUSHTARI, A. N. 2021. Tebentafusp induces transient systemic inflammation and modifies the micro-environment to sensitize uveal melanoma tumors to cytotoxic CD8 cells. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting</i> , 81.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
2.	CARVAJAL, R. D., SATO, T., BUTLER, M. O., SACCO, J. J., SHOUSHTARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L. F., RIOTH, M., HAMID, O., PIULATS, J. M., LUKE, J. J., JOHNSON, D. B., LEYVRAZ, S., ESPINOSA, E., COLLINS, L., MCCULLY, M. L., LOCKWOOD, S., ABDULLAH, S. E. & NATHAN, P. 2021. Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in patients (pts) with previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
3.	CARVAJAL, R. D., NATHAN, P., SACCO, J. J., ORLOFF, M., HERNANDEZ-AYA, L. F., YANG, J., LUKE, J. J., BUTLER, M. O., STANHOPE, S., COLLINS, L., MCALPINE, C., HOLLAND, C., ABDULLAH, S. E. & SATO, T. 2022. Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. <i>J Clin Oncol</i> , JCO2101805.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6a - Niedrigere Evidenzstufe als RCTs. Wird in Abschnitt 4.3.2.3.3 ergänzend dargestellt.

4.	CHMIELOWSKI, B., KAPITEIJN, E., ASCIERTO, P. A., MEIER, F., ABDULLAH, S. E., LOCKWOOD, S., MENDEZ, P. & PUZANOV, I. 2021. 1018P Characterization of liver function tests following tebentafusp in phase III randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S856-S857.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
5.	DAMATO, B. E., DUKES, J., GOODALL, H. & CARVAJAL, R. D. 2019. Tebentafusp: T cell redirection for the treatment of metastatic uveal melanoma. <i>Cancers</i> , 11(7) (no pagination).	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
6.	HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H., NATHAN, P. & PIPERNO-NEUMANN, S. 2021. Co-primary endpoint of overall survival for tebentafusp (tebe)- induced rash in a phase 3 randomized trial comparing tebe versus investigator's choice (IC) in first-line metastatic uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
7.	KHANOLKAR, R., NAIDOO, R., GUC, E., LEACH, E., STANHOPE, S., GASCOYNE, D., COLLINS, L., RANADE, K. & BENLAHRECH, A. 2021. IL-2 combination with immtac overcomes CD163 + TAM-like M2 macrophage inhibition of immtac-mediated T cell killing of tumor cells. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A600.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
8.	LEACH, E., STANHOPE, S., NAIDOO, R., ABDULLAH, S., COLLINS, L. & RANADE, K. 2021. Overall survival on tebentafusp in metastatic uveal melanoma (MUM) across the range of tumor GP100 expression levels. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A909.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
9.	MERINO, L. D. L. C., EROGLU, Z., COLLINS, L., GREENSHIELDS-WATSON, A., STANHOPE, S., ABDULLAH, S., RANADE, K. & SACCO, J. 2021. 1770P Genomic correlates of clinical outcomes in patients with metastatic uveal melanoma (mUM) treated with tebentafusp (tebe). <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S1214-S1215.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.

10.	MIDDLETON, M. R., MCALPINE, C., WOODCOCK, V. K., CORRIE, P., INFANTE, J. R., STEVEN, N. M., JEFFRY EVANS, T. R., ANTHONY, A., SHOUSHARI, A. N., HAMID, O., GUPTA, A., VARDEU, A., LEACH, E., NAIDOO, R., STANHOPE, S., LEWIS, S., HURST, J., O'KELLY, I. & SZNOL, M. 2020. Tebentafusp, a TCR/Anti-CD3 bispecific fusion protein targeting gp100, potently activated antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma. <i>Clinical Cancer Research</i> , 26(22), 5869-5878.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Indikation.
11.	ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., SHOUSHARI, A. N., SACCO, J. J., SCHLAAK, M., WATKINS, C., ABDULLAH, S. E., GOODALL, H. & BUTLER, M. O. 2021. Overall survival in patients who received checkpoint inhibitors after completing tebentafusp in a phase 3 randomized trial of firstline metastatic uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
12.	PIPERNO-NEUMANN, S., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H. & NATHAN, P. 2021. Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting</i> , 81.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
13.	PIPERNO-NEUMANN, S., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A., ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S., HOLLAND, C., GOODALL, H. & NATHAN, P. 2022. Phase 3 Randomized Trial Comparing Tebentafusp with Investigator's Choice in First Line Metastatic Uveal Melanoma. <i>Pigment Cell and Melanoma Research</i> , 35(1), 156.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
14.	PIULATS, J. M., SATO, T., LUKE, J. J., COLLINS, L., EDUKULLA, R., ABDULLAH, S. E. & LEYVRAZ, S. 2021. 1013P Similar overall survival in tebentafusp-treated 2L+	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.

	metastatic uveal melanoma regardless of prior immunotherapy. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S854.	
15.	SACCO, J. J., CARVAJAL, R., BUTLER, M. O., SHOUSHTARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., RODRIGUEZ, J. M. P., RIOTH, M., JOHNSON, D. B., LUKE, J. J., ESPINOSA, E., LEYVRAZ, S., GOODALL, H. M., HOLLAND, C., ABDULLAH, S. & SATO, T. 2020. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of Oncology</i> , 31(Supplement 7), S1442-S1443.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
16.	SACCO, J., CARVAJAL, R., BUTLER, M., SHOUSHTARI, A., HASSEL, J., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., PIULATS, J., RIOTH, M., JOHNSON, D., LUKE, J., ESPINOSA, E., LEYVRAZ, S., HOLLAND, C., MCCULLY, M., ABDULLAH, S. & SATO, T. 2021. Updated survival of patients with previously treated metastatic uveal melanoma who received tebentafusp. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A568.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
17.	SALAMA, A. K. S., CHESHUK, V., SIVEKE, J., BERROCAL, A., ABDULLAH, S. E., LOCKWOOD, S., MCCULLY, M. L. & KEE, D. 2021. 1014P Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in previously untreated patients with metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S855.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
18.	SATO, T., NATHAN, P. D., HERNANDEZ-AYA, L. F., SACCO, J. J., ORLOFF, M. M., TRUSCELLO, J., MCALPINE, C., HULSTINE, A. M., LANASA, M. C., COUGHLIN, C. M. & CARVAJAL, R. D. 2017. Intra-patient escalation dosing strategy with IMCgp100 results in mitigation of T-cell based toxicity and preliminary efficacy in advanced uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 35.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
19.	SATO, T., CARVAJAL, R. D., SACCO, J. J., SHOUSHTARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L. F., NATHAN, P., RIOTH, M., HAMID, O., PIULATS, J. M., LUKE, J. J., JOHNSON, D. B., LEYVRAZ, S., ESPINOSA, E., ABDULLAH, S. E., SUM, D., LOCKWOOD, S., MENDEZ, P. & BUTLER, M. O. 2021. Characterization of liver function tests (LFTs) following tebentafusp (tebe) in previously treated (2L+)	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.

	metastatic uveal melanoma (mUM) patients (pts). <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 39.</i>	
20.	SHOUSHTARI, A. N., COLLINS, L., ESPINOSA, E., SETHI, H., STANHOPE, S., ABDULLAH, S., IKEGUCHI, A., RANADE, K. & HAMID, O. 2021. 17570 Early reduction in ctDNA, regardless of best RECIST response, is associated with overall survival (OS) on tebentafusp in previously treated metastatic uveal melanoma (mUM) patients. <i>Annals of Oncology, 32(Supplement 5), S1210.</i>	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz	<u>Ausschlussgrund</u>
1.	BUTLER, M. O., STANHOPE, S., NAIDOO, R., LEACH, E., KAUR, S., COLLINS, L., ABDULLAH, S., RANADE, K. & SHOUSHTARI, A. N. 2021. Tebentafusp induces transient systemic inflammation and modifies the micro-environment to sensitize uveal melanoma tumors to cytotoxic CD8 cells. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting, 81.</i>	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
2.	CARVAJAL, R. D., SATO, T., BUTLER, M. O., SACCO, J. J., SHOUSHTARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L. F., RIOTH, M., HAMID, O., PIULATS, J. M., LUKE, J. J., JOHNSON, D. B., LEYVRAZ, S., ESPINOSA, E., COLLINS, L., MCCULLY, M. L., LOCKWOOD, S., ABDULLAH, S. E. & NATHAN, P. 2021. Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in patients (pts) with previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Journal of</i>	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.

	<i>Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 39.</i>	
3.	CHMIELOWSKI, B., KAPITEIJN, E., ASCIERTO, P. A., MEIER, F., ABDULLAH, S. E., LOCKWOOD, S., MENDEZ, P. & PUZANOV, I. 2021. 1018P Characterization of liver function tests following tebentafusp in phase III randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S856-S857.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
4.	DAMATO, B. E., DUKES, J., GOODALL, H. & CARVAJAL, R. D. 2019. Tebentafusp: T cell redirection for the treatment of metastatic uveal melanoma. <i>Cancers</i> , 11(7) (no pagination).	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
5.	HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H., NATHAN, P. & PIPERNO-NEUMANN, S. 2021. Co-primary endpoint of overall survival for tebentafusp (tebe)- induced rash in a phase 3 randomized trial comparing tebe versus investigator's choice (IC) in first-line metastatic uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 39.</i>	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
6.	KHANOLKAR, R., NAIDOO, R., GUC, E., LEACH, E., STANHOPE, S., GASCOYNE, D., COLLINS, L., RANADE, K. & BENLAHRECH, A. 2021. IL-2 combination with immtac overcomes CD163 + TAM-like M2 macrophage inhibition of immtac-mediated T cell killing of tumor cells. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A600.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
7.	LEACH, E., STANHOPE, S., NAIDOO, R., ABDULLAH, S., COLLINS, L. & RANADE, K. 2021. Overall survival on tebentafusp in metastatic uveal melanoma (MUM) across the range of tumor GP100 expression levels. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A909.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
8.	MERINO, L. D. L. C., EROGLU, Z., COLLINS, L., GREENSHIELDS-WATSON, A., STANHOPE, S., ABDULLAH, S., RANADE, K. & SACCO, J. 2021. 1770P Genomic correlates of clinical outcomes in patients with	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.

	metastatic uveal melanoma (mUM) treated with tebentafusp (tebe). <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S1214-S1215.	
9.	MIDDLETON, M. R., MCALPINE, C., WOODCOCK, V. K., CORRIE, P., INFANTE, J. R., STEVEN, N. M., JEFFRY EVANS, T. R., ANTHONY, A., SHOUSHARI, A. N., HAMID, O., GUPTA, A., VARDEU, A., LEACH, E., NAIDOO, R., STANHOPE, S., LEWIS, S., HURST, J., O'KELLY, I. & SZNOL, M. 2020. Tebentafusp, a TCR/Anti-CD3 bispecific fusion protein targeting gp100, potently activated antitumor immune responses in patients with metastatic melanoma. <i>Clinical Cancer Research</i> , 26(22), 5869-5878.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Indikation.
10.	ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., SHOUSHARI, A. N., SACCO, J. J., SCHLAAK, M., WATKINS, C., ABDULLAH, S. E., GOODALL, H. & BUTLER, M. O. 2021. Overall survival in patients who received checkpoint inhibitors after completing tebentafusp in a phase 3 randomized trial of firstline metastatic uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
11.	PIPERNO-NEUMANN, S., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H. & NATHAN, P. 2021. Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting</i> , 81.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
12.	PIPERNO-NEUMANN, S., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A., ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S., HOLLAND, C., GOODALL, H. & NATHAN, P. 2022. Phase 3 Randomized Trial Comparing Tebentafusp with Investigator's Choice in First Line Metastatic Uveal Melanoma. <i>Pigment Cell and Melanoma Research</i> , 35(1), 156.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.

13.	PIULATS, J. M., SATO, T., LUKE, J. J., COLLINS, L., EDUKULLA, R., ABDULLAH, S. E. & LEYVRAZ, S. 2021. 1013P Similar overall survival in tebentafusp-treated 2L+ metastatic uveal melanoma regardless of prior immunotherapy. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S854.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
14.	SACCO, J. J., CARVAJAL, R., BUTLER, M. O., SHOUSHTARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., RODRIGUEZ, J. M. P., RIOTH, M., JOHNSON, D. B., LUKE, J. J., ESPINOSA, E., LEYVRAZ, S., GOODALL, H. M., HOLLAND, C., ABDULLAH, S. & SATO, T. 2020. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of Oncology</i> , 31(Supplement 7), S1442-S1443.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
15.	SACCO, J., CARVAJAL, R., BUTLER, M., SHOUSHTARI, A., HASSEL, J., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., PIULATS, J., RIOTH, M., JOHNSON, D., LUKE, J., ESPINOSA, E., LEYVRAZ, S., HOLLAND, C., MCCULLY, M., ABDULLAH, S. & SATO, T. 2021. Updated survival of patients with previously treated metastatic uveal melanoma who received tebentafusp. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A568.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
16.	SALAMA, A. K. S., CHESHUK, V., SIVEKE, J., BERROCAL, A., ABDULLAH, S. E., LOCKWOOD, S., MCCULLY, M. L. & KEE, D. 2021. 1014P Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in previously untreated patients with metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S855.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
17.	SATO, T., NATHAN, P. D., HERNANDEZ-AYA, L. F., SACCO, J. J., ORLOFF, M. M., TRUSCELLO, J., MCALPINE, C., HULSTINE, A. M., LANASA, M. C., COUGHLIN, C. M. & CARVAJAL, R. D. 2017. Intra-patient escalation dosing strategy with IMCgp100 results in mitigation of T-cell based toxicity and preliminary efficacy in advanced uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Conference, 35.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.
18.	SATO, T., CARVAJAL, R. D., SACCO, J. J., SHOUSHTARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L. F., NATHAN, P., RIOTH, M., HAMID, O., PIULATS, J. M., LUKE, J. J., JOHNSON, D. B., LEYVRAZ, S., ESPINOSA, E.,	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.

	ABDULLAH, S. E., SUM, D., LOCKWOOD, S., MENDEZ, P. & BUTLER, M. O. 2021. Characterization of liver function tests (LFTs) following tebentafusp (tebe) in previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM) patients (pts). <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO, 39.</i>	
19.	SHOUSHTARI, A. N., COLLINS, L., ESPINOSA, E., SETHI, H., STANHOPE, S., ABDULLAH, S., IKEGUCHI, A., RANADE, K. & HAMID, O. 2021. 1757O Early reduction in ctDNA, regardless of best RECIST response, is associated with overall survival (OS) on tebentafusp in previously treated metastatic uveal melanoma (mUM) patients. <i>Annals of Oncology, 32(Supplement 5), S1210.</i>	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Conference Abstract.

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 Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1.	A. H. S. CANCER CONTROL ALBERTA 2009. Study of AntiCTLA4 in Patients With Unresectable or Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01034787	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
2.	ACADEMIC COMMUNITY CANCER RESEARCH UNITED & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158520	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
3.	ACADEMIC COMMUNITY CANCER RESEARCH UNITED & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158520	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
4.	AHMAD TARHINI & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471471	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
5.	AHMAD TARHINI, NATIONAL CANCER INSTITUTE & UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471471	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
6.	AHS CANCER CONTROL ALBERTA 2009. Study of AntiCTLA4 in Patients With Unresectable or Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034787	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

7.	ALCEDIS GMBH 2018. Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant me. 2016-001925-15. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
8.	AMERICAN REGENT, I. 2005. Taxoprexin® Treatment for Advanced Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244816	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
9.	AMY C SCHEFLER M. D. 2013. BAP1 Testing in Instance Choroidal Nevi or Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925599	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
10.	AMY C SCHEFLER MD & GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH 2013. BAP1 Testing in Instance Choroidal Nevi or Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925599	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
11.	ANTHONY JOSHUA FRACP & ST VINCENT'S HOSPITAL, S. 2022. Neoadjuvant/Adjuvant Trial of Darovasertib in Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187884	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
12.	APEXIGEN INC. 2019. 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 Metastati. 2018-003866-14. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
13.	ARKADIUSZ Z. DUDEK M. D. , HEALTHPARTNERS REGIONS CANCER CARE, FRAUENSHUH CANCER CARE CENTERS, VANQUISH ONCOLOGY INC, GENENTECH INC & MIDWEST MELANOMA PARTNERSHIP 2020. Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04589832	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
14.	ARKADIUSZ Z. DUDEK MD, HEALTHPARTNERS REGIONS CANCER CARE, FRAUENSHUH CANCER CARE CENTERS, VANQUISH ONCOLOGY INC., GENENTECH INC., MIDWEST MELANOMA PARTNERSHIP & HOOSIER CANCER RESEARCH NETWORK 2021. Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04589832	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
15.	ARMAN MASHAYEKHI & ALLERGAN 2011. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471054	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

16.	ARMAN MASHAYEKHI, ALLERGAN & WILLS EYE 2014. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471054	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
17.	ARRAY BIOPHARMA INC. (A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER INC.) 2013. A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. 2013-001176-38. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
18.	ARRAY BIOPHARMA INC. 2011. A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS. 2010-023412-13. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023412-13	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
19.	ARRAY BIOPHARMA INC. 2013. The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metast. 2012-003593-51. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003593-51	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
20.	ARRAY BIOPHARMA NOW A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER & ARRAY BIOPHARMA 2013. A Phase Ib/II Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801358	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
21.	ARRAY BIOPHARMA NOW A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER 2013. A Phase Ib/II Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01801358	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
22.	ASCENTAGE PHARMA GROUP INC & CORP, M. S. A. D. 2018. A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03611868	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
23.	ASCENTAGE PHARMA GROUP INC., MERCK SHARP & DOHME CORP. 2018. A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611868	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
24.	ASTRAZENECA 2013. Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Metastatic Uveal Melanoma (SUMIT). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01974752	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

25.	ASTRAZENECA 2014. Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Metastatic Uveal Melanoma (SUMIT). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974752	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
26.	ASTRAZENECA AB 2014. A Randomised, Double-Blind Study to Assess the Efficacy of Selumetinib (AZD6244, Hyd-Sulfate) in Combination with Dacarbazine Compared with Placebo in Combination with Dacarbazine as First Systemic. 2013-003545-41. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003545-41	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
27.	ASTRAZENECA AB 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
28.	ASTRAZENECA AB 2022. MONETTE: A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma and Primary or Secondary Resistance. 2021-001722-21. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
29.	AURA BIOSCIENCES 2017. Study in Subjects With Small Primary Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03052127	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
30.	AURA BIOSCIENCES 2017. Study in Subjects With Small Primary Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03052127	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
31.	AURA BIOSCIENCES 2019. A Registry of Patients With Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941379	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
32.	AURA BIOSCIENCES 2019. A Registry of Patients With Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03941379	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
33.	AURA BIOSCIENCES 2020. Phase 2 Trial to Evaluate Safety and Efficacy of AU-011 Via Suprachoroidal Administration in Subjects With Primary Indeterminate Lesions and Small Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417530	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
34.	AURA BIOSCIENCES 2020. Phase 2 Trial to Evaluate Safety and Efficacy of AU-011 Via Suprachoroidal Administration in Subjects With Primary Indeterminate Lesions and Small Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04417530	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

35.	AURA BIOSCIENCES 2022. Prospective Matched Case-Control Study With AU-011 or Plaque Radiotherapy for Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma (IL/ CM). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05266430	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
36.	BARBARA ANN KARMANOS CANCER INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. PEG-Interferon Alfa-2b and Thalidomide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238329	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
37.	BARBARA ANN KARMANOS CANCER INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. PEG-Interferon Alfa-2b and Thalidomide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238329	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
38.	BARNES RETINA INSTITUTE 2000. Tilting of Radioactive Plaques After Initial Accurate Placement for Treatment of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459849	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
39.	BARNES RETINA INSTITUTE 2007. Tilting of Radioactive Plaques After Initial Accurate Placement for Treatment of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00459849	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
40.	BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, CENTER FOR CELL GENE THERAPY BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE & CANCER PREVENTION RESEARCH INSTITUTE OF TEXAS 2018. C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03635632	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
41.	BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, CENTER FOR CELL, GENE THERAPY BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE & CANCER PREVENTION RESEARCH INSTITUTE OF TEXAS 2019. C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635632	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
42.	BEIJING TONGREN HOSPITAL CAPITAL MEDICAL UNIVERSITY 2017. Conbercept combined with Iodine-125 Plaque Therapy treating for uveal melanoma- an exploratory clinical study. [Online: ChiCTR (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23871	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
43.	BELLICUM PHARMACEUTICALS 2016. Safety & Activity of Controllable PRAME-TCR Therapy in Previously Treated AML/MDS or Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743611	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

44.	BELLICUM PHARMACEUTICALS 2017. Safety & Activity of Controllable PRAME-TCR Therapy in Previously Treated AML/MDS or Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743611	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
45.	BIOCRYST PHARMACEUTICALS & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. BCX-1777 in Treating Patients With Refractory Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073944	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
46.	BIONTECH S. E. & REGENERON PHARMACEUTICALS 2020. Trial With BNT111 and Cemiplimab in Combination or as Single Agents in Patients With Anti-PD1-refractory/Relapsed, Unresectable Stage III or IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04526899	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
47.	BIONTECH SE An open-label, randomized Phase II trial with BNT111 and cemiplimab in combination or as single agents in patients with anti-PD1-refractory/relapsed, unresectable Stage III or IV melanoma. 2020-002195-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002195-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
48.	BRISTOL-M.SQUIBB 2006. 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 unr. 2005-002678-31. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
49.	BRISTOL-MYERS SQUIBB & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084656	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
50.	BRISTOL-MYERS SQUIBB & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00084656	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
51.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
52.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006a. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (M. 2005-002126-64. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64	
53.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006b. A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. Revised Protocol 01, incorporating Amendmen. 2005-002051-41. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
54.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006c. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol. 2005-006083-57. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
55.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006d. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. 2005-006082-14. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006082-14	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
56.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2008. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 0. 2007-003993-24. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
57.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2008. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 03, incorporating Protocol Amendment 04 (V1.0, Date 26-Aug-2008), Protocol Amendment 05 (V1.0, Date 20-Nov-2008), and Protocol Amendment 06 (V1.0, date 05-Jan-2009). + Protocol Amendment 07, country specific - Germany (V1.0, date 19-Dec-2008). + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (V1.0, Date 26-Nov-2007). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
58.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2009. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORT. 2007-001974-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10	
59.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2014. 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 Tre. 2014-001286-28. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
60.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2016a. 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. 2015-001274-17. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
61.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2016b. A Phase I/IIa Trial With BMS-986158, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors. 2015-000324-29. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
62.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2019. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivoluMab. 2019-001230-34. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001230-34	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
63.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2022. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Relatlimab and Nivolumab Fixed-dose Combination versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage III-IV Melanoma. 2021-001641-13. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001641-13	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
64.	CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2021. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Ipi and Nivo in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077280	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
65.	CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2021. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Ipi and Nivo in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05077280	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

66.	CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST & UNIVERSITY OF CAMBRIDGE 2010. HYPAZ: An open-label investigation into hypertension induced by pazopanib therapy. 2010-021613-23. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021613-23	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
67.	CANCER RESEARCH U. K. 2008. Study of Genes and Environment in Patients With Cancer in East Anglia, Trent, or West Midlands Regions of the United Kingdom. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757614	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
68.	CANCER RESEARCH UK & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2008. Study of Genes and Environment in Patients With Cancer in East Anglia, Trent, or West Midlands Regions of the United Kingdom. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757614	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
69.	CARVAJAL, R. D., ASTRAZENECA, ALLIANCE, M. R. & COLUMBIA UNIVERSITY 2017. Intermittent Selumetinib for Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768766	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
70.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
71.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Interferon Beta in Treating Patients With Metastatic Cutaneous Melanoma or Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085306	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
72.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2009. Study of Tumor Samples in Patients Undergoing Radiation Therapy or Surgery For Primary Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952939	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
73.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2009. Study of Tumor Samples in Patients Undergoing Radiation Therapy or Surgery For Primary Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00952939	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
74.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730157	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
75.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	With Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730157	
76.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2009. Dacarbazine and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Primary Uveal Melanoma With Genetic Imbalance. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100528	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
77.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2010. Dacarbazine and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Primary Uveal Melanoma With Genetic Imbalance. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01100528	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
78.	CASTLE BIOSCIENCES INCORPORATED 2010. 5 Year Registry Study to Track Clinical Application of DecisionDx-UM Assay Results and Associated Patient Outcomes. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376920	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
79.	CASTLE BIOSCIENCES INCORPORATED 2015. 5 Year Registry Study to Track Clinical Application of DecisionDx-UM Assay Results and Associated Patient Outcomes. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02376920	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
80.	CENTOCOR B.V. 2007. A Phase 1/2 , Multi-Center, Blinded, Randomized, Controlled Study of the Safety and Efficacy of the Human Monoclonal Antibody to Human av Integrins (CNTO 95), Alone and in Combination with Dacarbaz. 2004-002130-18. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002130-18	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
81.	CENTRE ANTOINE LACASSAGNE 2015. Study Assessing Two Models of Hypofractionated Protontherapy on Large Choroidal Melanomas. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602756	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
82.	CENTRE DU CANCER 2010. Phase I/II study of peptide vaccination associated with tumoral immunomodulation with proinflammatory cytokines and imiquimod in patients with advanced metastatic melanoma. 2010-020435-40. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020435-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
83.	CENTRE DU CANCER 2010. Phase I/II study of peptide vaccination associated with tumoral immunomodulation with proinflammatory cytokines and imiquimod in patients with advanced metastatic melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020435-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
84.	CENTRE DU CANCER DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC 2012. Phase I/II study of peptide vaccination associated with GM-CT-01, a galactomannan oligomer that inhibits galestin-3, in patients with advanced metastatic melanoma. 2010-018638-29. [Online: EU Clinical Trials Register].	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018638-29	
85.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE & DENSMORE PHARMACEUTICALS 2012. Influence of Oral Treatment With Citicoline for the Prevention of Radiation Optic Neuropathy in Patients Treated for Uveal Melanomas With Proton Beam Therapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338389	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
86.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE & DENSMORE PHARMACEUTICALS 2011. Influence of Oral Treatment With Citicoline for the Prevention of Radiation Optic Neuropathy in Patients Treated for Uveal Melanomas With Proton Beam Therapy. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01338389	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
87.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE 2017. Prevention of Neovascular Glaucoma by Intravitreal Injections of Anti-VEGF in Patients Treated With Proton Therapy for a Large Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172299	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
88.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE 2017. Prevention of Neovascular Glaucoma by Intravitreal Injections of Anti-VEGF in Patients Treated With Proton Therapy for a Large Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03172299	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
89.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS 2013. Sorafenib and Radioembolization With Sir-Spheres® for the Treatment of Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893099	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
90.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS 2013. Sorafenib and Radioembolization With Sir-Spheres® for the Treatment of Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01893099	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
91.	CENTRE OSCAR LAMBRET 2009. Imatinib Mesylate And Cyclophosphamide In Metronomic Administration: Dose Escalation Study Of Imatinib Mesylate. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046487	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
92.	CENTRE OSCAR LAMBRET, NOVARTIS & NATIONAL CANCER INSTITUTE FRANCE 2005. Imatinib in Adult Patients With Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421317	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
93.	CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN 2015a. Randomized Phase II Trial of SIRT and TACE in Liver Metastases of Uveal Melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002439-32	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

94.	CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN 2015b. A Randomized Phase II Trial of Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 (SIRT) in Comparison to Transarterial Chemoembolization with Cisplatin (TACE) in Patients with Liver Metastases from U. 2014-002439-32. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002439-32	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
95.	CHARITÉ – UNIVERSITY MEDICINE BERLIN 2012. Investigation of Radiation Retinopathy (RadiRet Study) Subtitle: Influence of Lucentis® on radiation retinopathy after irradiation of choroidal melanoma. 2011-004463-69. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004463-69	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
96.	CHARITÉ – UNIVERSITY MEDICINE BERLIN 2012. Investigation of Radiation Retinopathy (RadiRet Study). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004463-69	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
97.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN 2003. Study of Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168870	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
98.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN 2015. TTT Versus TTT and Triamcinolone to Decrease Exudation in Choroidal Melanoma After Proton Beam Therapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379000	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
99.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN 2016. Transarterial Radioembolisation in Comparison to Transarterial Chemoembolisation in Uveal Melanoma Liver Metastasis. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02936388	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
100.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2005. Study of Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168870	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
101.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2016. Transarterial Radioembolisation in Comparison to Transarterial Chemoembolisation in Uveal Melanoma Liver Metastasis. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02936388	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
102.	CHARITE UNIVERSITY, B. G. 2015. TTT Versus TTT and Triamcinolone to Decrease Exudation in Choroidal Melanoma After Proton Beam Therapy. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02379000	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
103.	CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1998. Colony-Stimulating Factors in Treating Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003597	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

104.	CLAVIS PHARMA AS 2005. A phase II Clinical Study of CP-4055 in patients with metastatic melanoma not previous treated with chemotherapy. 2005-000690-22. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000690-22	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
105.	CLAVIS PHARMA ASA 2007. A multicentre, dose finding, phase II Study of CP-4055 in combination with Sorafenib in patients with metastatic malignant melanoma. 2007-000915-28. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000915-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
106.	CLINIQUES UNIVERSITAIRES ST LUC 2009. A one year, open, prospective study on the role of quarterly intravitreal injections of Lucentis 0,5 mg (ranibizumab) in preventing of delaying progression of radiation retinopathy in eyes treated. 2008-008720-33. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008720-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
107.	CLINIQUES UNIVERSITAIRES ST LUC 2009. A one year, open, prospective study on the role of quarterly intravitreal injections of Lucentis 0,5 mg (ranibizumab) in preventing of delaying progression of radiation retinopathy in eyes treated with Iodine 125 plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma&It;/full-title-trial. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008720-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
108.	COLUMBIA UNIVERSITY & PFIZER 2014. Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02223819	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
109.	COLUMBIA UNIVERSITY & PFIZER 2015. Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223819	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
110.	CRAIG L SLINGLUFF JR, NATIONAL CANCER INSTITUTE & UNIVERSITY OF VIRGINIA 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705640	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
111.	CRAIG L SLINGLUFF, J. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00705640	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
112.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE & BIOMED VALLEY DISCOVERIES INC 2018. A Phase II Study of BVD-523 in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417739	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
113.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE & BIOMED VALLEY DISCOVERIES INC 2018. A Phase II Study of BVD-523 in Metastatic Uveal	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03417739	
114.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER, MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, BRIGHAM WOMEN'S HOSPITAL & SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. 2010. STA-9090(Ganetespib) in Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200238	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
115.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER, MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, BRIGHAM WOMEN'S HOSPITAL & SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. 2010. STA-9090(Ganetespib) in Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01200238	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
116.	DAVID MINOR M. D. , CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER, JEFFERSON MEDICAL COLLEGE OF THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & UNIVERSITY OF CHICAGO 2016. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
117.	DAVID MINOR MD, CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER, JEFFERSON MEDICAL COLLEGE OF THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, UNIVERSITY OF CHICAGO & CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2016. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
118.	DELGATH SYSTEMS INC & IQVIA BIOTECH 2016. Percutaneous Hepatic Perfusion in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678572	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
119.	DELGATH SYSTEMS INC & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Hepatic Arterial Infusion With Melphalan Compared With Standard Therapy in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases Due to Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00324727	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
120.	DELGATH SYSTEMS INC 2012. Expanded Access Study of Melphalan With Delcath CS-PHP System in Patients With Ocular/Cutaneous Melanoma Mets to Liver. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01728051	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
121.	DELGATH SYSTEMS INC 2016. A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. 2015-000417-44. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	
122.	DEL CATH SYSTEMS INC 2021. An Open-Label Expanded Access Study of the Melphalan/Hepatic Delivery System (HDS) in Patients With Hepatic Dominant Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05022901	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
123.	DEL CATH SYSTEMS INC. & IQVIA BIOTECH 2016. Percutaneous Hepatic Perfusion in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678572	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
124.	DEL CATH SYSTEMS INC. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Hepatic Arterial Infusion of Melphalan With Hepatic Perfusion in Treating Patients With Unresectable Liver Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096083	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
125.	DEL CATH SYSTEMS INC. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Hepatic Arterial Infusion With Melphalan Compared With Standard Therapy in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases Due to Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324727	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
126.	DEL CATH SYSTEMS INC. An Open-Label Expanded Access Study of the Melphalan/Hepatic Delivery System (HDS) in Patients With Hepatic Dominant Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022901	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
127.	DEL CATH SYSTEMS INC. Expanded Access Study of Melphalan With Delcath CS-PHP System in Patients With Ocular/Cutaneous Melanoma Mets to Liver. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728051	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
128.	DEL CATH SYSTEMS, I. 2015. A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with cancer of the eye that has spread to the liver. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
129.	EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP & NATIONAL CANCER INSTITUTE Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
130.	EISAI INC & MERCK, S. A. D. C. 2015. A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02501096	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

131.	EISAI LTD 2017. Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
132.	EISAI LTD. 2017. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. 2017-000300-26. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
133.	EMORY UNIVERSITY & MERCK SHARP AND DOHME CORP. 2016. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02858869	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
134.	EMORY UNIVERSITY 2007. Investigative Trial of Interferon Alpha-2b To Shrink Cancer of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621439	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
135.	EMORY UNIVERSITY 2008. Investigative Trial of Interferon Alpha-2b To Shrink Cancer of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621439	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
136.	EMORY UNIVERSITY 2013. Definity for Ultrasound of Intraocular Tumors. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01930968	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
137.	EMORY UNIVERSITY 2022. Definity for Ultrasound of Intraocular Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930968	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
138.	EMORY UNIVERSITY, MERCK SHARP & DOHME CORP. 2016. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
139.	EORTC 2004. Extended schedule, escalated dose Temozolomide versus Dacarbazine in Stage IV Metastatic Melanoma: A Randomized Phase III Study of the EORTC Melanoma Group. 2004-000654-23. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000654-23	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
140.	ERASMUS M. C. CANCER INSTITUTE 2019. Gene therapy for patients with MAGE-C2-positive melanoma and head and neck cancer. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000657-31	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
141.	ERASMUS MC CANCER INSTITUTE 2019. Adoptive therapy with TCR gene-engineered T cells to treat patients with MAGE-C2-positive melanoma and head and neck cancer. 2019-000657-31. [Online: EU Clinical Trials	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000657-31	
142.	ERASMUS MEDICAL CENTER, LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, DUTCH CANCER SOCIETY, STICHTING COOLSINGEL ROTTERDAM GRANT & JAN IVO STICHTING GRANT 2020. MAGE-C2 TCR T Cell Trial to Treat Melanoma and Head and Neck Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729543	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
143.	ERASMUS MEDICAL CENTER, LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER, RESEARCH DUTCH CANCER SOCIETY, STICHTING COOLSINGEL ROTTERDAM GRANT & JAN IVO STICHTING GRANT 2020. MAGE-C2 TCR T Cell Trial to Treat Melanoma and Head and Neck Cancer. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04729543	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
144.	ERIC BERNICKER M. D. 2016. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831933	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
145.	ERIC BERNICKER MD & THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE 2017. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
146.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH & TREATMENT OF CANCER - EORTC 2005. Intravenous or Hepatic Arterial Infusion of Fotemustine in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases From Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110123	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
147.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH TREATMENT OF CANCER - EORTC & NCIC CLINICAL TRIALS GROUP 2011. Adjuvant PEG Intron in Ulcerated Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502696	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
148.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH TREATMENT OF CANCER - EORTC 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036816	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
149.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH TREATMENT OF CANCER - EORTC 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00036816	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
150.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH TREATMENT OF CANCER 2012. Adjuvant peginterferon alfa-2b for 2 years vs Observation in patients with an ulcerated primary cutaneous melanoma with T(2-4)bN0M0: a randomized phase III trial of the EORTC Melanoma Group. 2009-010273-20.	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	[Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010273-20	
151.	EUROPEAN ORGANISATION FOR THE RESEARCH TREATMENT OF CANCER 2004. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
152.	EUROPEAN ORGANISATION FOR THE RESEARCH TREATMENT OF CANCER 2005. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group. 2004-002245-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
153.	F. HOFFMANN LA ROCHE LTD 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
154.	FAMEWAVE LTD. & KITOPHARMA 2015. Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
155.	FARON PHARMACEUTICALS LTD 2018a. A Phase I/II Open-Label, Three-Part, Dose-Finding and Separate Cohort Expansion Trial to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of Repeated Doses of CLEVER-1 Antibody FP-1305, in. 2018-002732-24. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002732-24	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
156.	FARON PHARMACEUTICALS LTD 2018b. A Study to evaluate safety, tolerability and preliminary efficacy of FP-1305 in cancer patients. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002732-24	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
157.	FEDERICO I. I. UNIVERSITY 2020. Uveal Melanoma and Brachytherapy: Long-term Outcomes. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04577742	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
158.	FEDERICO II UNIVERSITY 2011. Uveal Melanoma and Brachytherapy: Long-term Outcomes. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04577742	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

159.	FOGHORN THERAPEUTICS INC 2021. FHD-286 in Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04879017	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
160.	FOGHORN THERAPEUTICS INC. 2021. FHD-286 in Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879017	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
161.	FONDAZIONE MELANOMA ONLUS 2016. 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 wit. 2014-004842-92. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
162.	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER, INCYTE CORPORATION, NATIONAL CANCER INSTITUTE & UNIVERSITY OF VIRGINIA 2013. Epcadostat and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961115	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
163.	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER, INCYTE CORPORATION, NATIONAL CANCER INSTITUTE & UNIVERSITY OF VIRGINIA 2013. Epcadostat and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01961115	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
164.	FREISTAAT BAYERN 2011. A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dacarbazine (DTIC) in patients with advanced melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002611-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
165.	FREISTAAT BAYERN 2012. A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dacarb. 2011-002611-29. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002611-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
166.	GLAXOSMITHKLINE 2010. Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328106	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
167.	GLAXOSMITHKLINE 2010. Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328106	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

168.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS 2008. A Phase III Study to Test the Benefit of a New Kind of Anti-cancer Treatment in Patients With Melanoma, After Surgical Removal of Their Tumor. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002447-16	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
169.	GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED 2012. A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib compared to two placebos (inactive drugs) in the treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma after surgery. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
170.	GLAXOSMITHKLINE RESEARCH DEVELOPMENT LIMITED 2013. COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBINATION with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADJUVANT treatment of high-risk BRAF V600 muta. 2012-001266-15. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
171.	GLAXOSMITHKLINE S. A. 2015. A study of dabrafenib with trametinib in patients with melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
172.	GLAXOSMITHKLINE S.A. 2015. Phase II biomarker study evaluating the upfront combination of BRAF inhibitor dabrafenib with MEK inhibitor trametinib versus the combination after eight weeks of monotherapy with dabrafenib or tra. 2012-004577-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
173.	GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH & THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE 2013. New Biopsy Technique for Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924923	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
174.	GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH & THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2013. New Biopsy Technique for Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01924923	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
175.	GRUPO ESPAÑOL MULTICISPLINAR DE MELANOMA 2016. Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma. 2015-004429-15. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

176.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2016. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
177.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2015. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
178.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA & MFAR 2020. Durvalumab (MEDI4736) Plus Cediranib in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184518	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
179.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA 2020. Phase II, Open-Label Study of preliminary efficacy of Durvalumab (MEDI4736) in Combination with Cediranib in Patients with Metastatic Uveal Melanoma. 2019-001045-40. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001045-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
180.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA MFAR 2019. Durvalumab (MEDI4736) Plus Cediranib in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184518	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
181.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER RESEARCH INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Dendritic Cell Vaccination During Lymphoid Reconstruction. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313508	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
182.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER RESEARCH INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Dendritic Cell Vaccination During Lymphoid Reconstruction. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313508	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
183.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER RESEARCH INSTITUTE, PFIZER & ACROTECH BIOPHARMA LLC 2021. Binimetinib Plus Belinostat for Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05170334	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
184.	HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION 2011. Assessing the Clinical Effectiveness of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438658	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
185.	HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION 2011. Assessing the Clinical Effectiveness of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Metastatic Uveal	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

	Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01438658	
186.	HASUMI INTERNATIONAL RESEARCH FOUNDATION 2020. IKKb-matured, RNA-loaded Dendritic Cells for Metastasised Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335890	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
187.	HASUMI INTERNATIONAL RESEARCH FOUNDATION 2020. IKKb-matured, RNA-loaded Dendritic Cells for Metastasised Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335890	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
188.	HAUTKREBSZENTRUM BUXTEHUDE ELBEKLINIKEN STADE BUXTEHUDE 2021. Feasibility study on electronically aided patient management “Kaiku Health” to improve early detection of adverse events in melanoma patients under immune-oncology (IO) combination therapy. [Online: German Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://www.drks.de/DRKS00024401	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
189.	HOFFMANN-LA ROCHE 2020. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551352	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
190.	HOFFMANN-LA ROCHE 2020. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04551352	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
191.	HONORHEALTH RESEARCH INSTITUTE & NOVOCURE LTD. 2021. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05004025	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
192.	HONORHEALTH RESEARCH INSTITUTE & NOVOCURE LTD. 2022. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05004025	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
193.	HUYABIO INTERNATIONAL LLC 2022. 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 w. 2019-002521-30. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002521-30	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
194.	ICHOR MEDICAL SYSTEMS INCORPORATED & MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Safety and Immunogenicity of a Melanoma DNA Vaccine Delivered by Electroporation. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471133	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

195.	ICHOR MEDICAL SYSTEMS INCORPORATED & MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Safety and Immunogenicity of a Melanoma DNA Vaccine Delivered by Electroporation. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00471133	<u>Ausschlussgrund: A3</u> - Falsche Intervention
196.	ICONIC THERAPEUTICS INC 2016. Study Evaluating Single and Repeated Intravitreal Doses of ICON-1 in Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771340	<u>Ausschlussgrund: A3</u> - Falsche Intervention
197.	ICONIC THERAPEUTICS, I. 2016. Study Evaluating Single and Repeated Intravitreal Doses of ICON-1 in Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771340	<u>Ausschlussgrund: A3</u> - Falsche Intervention
198.	IDEAYA BIOSCIENCES 2019. Study of IDE196 in Patients With Solid Tumors Harboring GNAQ/11 Mutations or PRKC Fusions. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03947385	<u>Ausschlussgrund: A3</u> - Falsche Intervention
199.	IDEAYA BIOSCIENCES 2019. Study of IDE196 in Patients With Solid Tumors Harboring GNAQ/11 Mutations or PRKC Fusions. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03947385	<u>Ausschlussgrund: A3</u> - Falsche Intervention
200.	IMMODULON THERAPEUTICS LTD 2018. A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination with Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Melanoma. 2018-001346-34. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001346-34	<u>Ausschlussgrund: A3</u> - Falsche Intervention
201.	IMMUNOCORE LIMITED 2015. A Phase 1/2 Open-label, Multi-center Study of the Safety and Effectiveness of Increasing Doses of IMCgp100 in Patients with Advanced Uveal Melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004222-34	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>A6a - Keine RCT</u>
202.	IMMUNOCORE LIMITED 2016a. An Open-label, Multi-Center, Rollover Study in Patients with Advanced Melanoma After Completing an IMCgp100 Clinical Study. 2016-002236-32. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002236-32	<u>Ausschlussgrund: A2</u> <u>- Falsche Indikation</u>
203.	IMMUNOCORE LIMITED 2016b. 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. 2015-004222-34. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004222-34	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>A6a - Keine RCT</u>

204.	IMMUNOCORE LIMITED 2016c. 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 Compa. 2015-002971-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002971-12	<u>Ausschlussgrund: A2</u> - Falsche Indikation
205.	IMMUNOCORE LTD & CLINIGEN, I. A Cohort IND Expanded Access Program for Supporting Patient Access to Tebentafusp. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960891	<u>Ausschlussgrund: A5</u> - Laufende Studie, keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (PAS)
206.	IMMUNOCORE LTD 2015. A Study of the Intra-Patient Escalation Dosing Regimen With IMCgp100 in Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570308	<u>Ausschlussgrund: A6a - Keine RCT</u>
207.	IMMUNOCORE LTD 2016. A Study of the Intra-Patient Escalation Dosing Regimen With IMCgp100 in Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570308	<u>Ausschlussgrund: A6a - Keine RCT</u>
208.	IMMUNOCORE LTD 2017a. IMCgp100-401 Rollover Study. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889861	<u>Ausschlussgrund: A2</u> - Falsche Indikation
209.	IMMUNOCORE LTD. 2020. A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos. 2019-004046-16. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	<u>Ausschlussgrund: A2</u> - Falsche Indikation
210.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL & INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538028	<u>Ausschlussgrund: A3</u> - Falsche Intervention
211.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 2017a. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. 2016-004989-25. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	<u>Ausschlussgrund: A3</u> - Falsche Intervention
212.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 2017b. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCAGN01949 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. 2016-002079-93. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002079-93	<u>Ausschlussgrund: A3</u> - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002079-93	
213.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03538028	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
214.	INCYTE CORPORATION 2017. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S. 2016-004289-25. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
215.	INCYTE CORPORATION 2018. 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 Maligna. 2017-001743-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
216.	INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652077	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
217.	INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03652077	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
218.	INCYTE CORPORATION 2020. A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint Inhibitor–Naïve With Selected Solid Tumors. 2020-000157-27. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
219.	INSTITUT CATALÀ D ONCOLOGIA 2011. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center. 2010-024415-14. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
220.	INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA 2011. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center, non randomized open label study of Ipilimumab (anti CTLA-4) administered as first line monotherapy in adults patients with metastatic uveal melanoma" - MelUv1. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14	
221.	INSTITUT CURIE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Metastatic Choroid Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897624	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
222.	INSTITUT CURIE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2009. Temozolomide and Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217398	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
223.	INSTITUT CURIE 2009. Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Metastatic Choroid Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00897624	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
224.	INSTITUT CURIE 2009. Etude de phase II monocentrique associant Bevacizumab et Temozolomide chez des patients atteints de mélanome uvéal en première ligne métastatique. 2009-011751-46. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011751-46	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
225.	INSTITUT CURIE 2009. Etude de phase II monocentrique associant Bevacizumab et Temozolomide chez des patients atteints de mélanome uvéal en première ligne métastatique. - BEVATEM. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011751-46	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
226.	INSTITUT CURIE 2011. Study of Circulating Tumoral DNA in Metastatic Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334008	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
227.	INSTITUT CURIE 2011. Study of Circulating Tumoral DNA in Metastatic Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01334008	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
228.	INSTITUT CURIE 2013a. Circulating Tumoral DNA in Choroidal Melanoma (ctDNA MU). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875652	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
229.	INSTITUT CURIE 2013b. Endoresection of the Tumor Scar or Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Large Uveal Melanomas (Endoresection-Laser). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874040	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
230.	INSTITUT CURIE 2014. Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849145	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

231.	INSTITUT CURIE 2016. Study of the Activity of PD-1 Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964298	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
232.	INSTITUT CURIE 2016a. Circulating Tumoral DNA in Choroidal Melanoma (ctDNA MU). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02875652	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
233.	INSTITUT CURIE 2016b. Endoresection of the Tumor Scar or Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Large Uveal Melanomas (Endoresection-Laser). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874040	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
234.	INSTITUT CURIE 2016c. Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02849145	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
235.	INSTITUT CURIE 2017. Study of the Activity of PD-1 Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03964298	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
236.	INSTITUT CURIE 2019. Communicating With Patients on Cancer Resistance to Treatment: the Development of a Communication Tool. (HECTOR). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04118062	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
237.	INSTITUT CURIE 2020. Follow-up of Patients With Uveal Melanoma Adapted to the Risk of Relapse (SALOME). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04424719	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
238.	INSTITUT CURIE 2020a. Early Integration of Supportive Care for Metastatic Uveal Melanoma Patients (EarlyTogether). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04728113	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
239.	INSTITUT CURIE 2020b. Follow-up of Patients With Uveal Melanoma Adapted to the Risk of Relapse (SALOME). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04424719	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
240.	INSTITUT CURIE 2021. Communicating With Patients on Cancer Resistance to Treatment: the Development of a Communication Tool. (HECTOR). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04118062	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
241.	INSTITUT CURIE 2021. Early Integration of Supportive Care for Metastatic Uveal Melanoma Patients (EarlyTogether). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04728113	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
242.	INSTITUT CURIE, SERVIER & UNICANCER 2009. Comparison Between Fotemustin to Intensive Surveillance in Patients With High Risk Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02843386	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

243.	INSTITUT CURIE, SERVIER & UNICANCER 2016. Comparison Between Fotemustin to Intensive Surveillance in Patients With High Risk Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02843386	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
244.	INSYS THERAPEUTICS INC & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
245.	INXMED CO. LTD. 2020. IN10018 Monotherapy and Combination Therapy for Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109456	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
246.	IRISH CLINICAL ONCOLOGY RESEARCH GROUP CLG TRADING AS CANCER TRIALS IRELAND 2017. 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. 2016-005197-35. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
247.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA 2006. O6-alkylguanine-DNA-alkyltransferase modulation study Fotemustine plus Temozolomide phase I/II. 2006-002168-24. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002168-24	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
248.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA 2009. Phase III, randomized, double blind trial on Vitamin D supplementation for resected stage II melanoma patients. - MelaVid. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012049-46	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
249.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA 2010. Phase III, randomized, double blind trial on Vitamin D supplementation for resected stage II melanoma patients. 2009-012049-46. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012049-46	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
250.	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. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002172-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
251.	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI 2012. Potentiating clinical and immunological effects of chemotherapy by neutralizing acidic pH at tumor site: a phase II randomized study in melanoma patients. 2012-002059-40. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002059-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002059-40	
252.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' 2006. Pilot Study with fixed dose of Cisplatinum in combination with esomeprazole (dose-ranging) as salvage treatment in patients with pre-treated advanced/methastatic melanoma. 2006-003978-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003978-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
253.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA 2009. Peptide-based vaccine in combination or not with chemotherapy in melanoma patients: a phase II randomized clinical study. - ND. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008211-26	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
254.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA` 2009. Peptide-based vaccine in combination or not with chemotherapy in melanoma patients: a phase II randomized clinical study. 2008-008211-26. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008211-26	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
255.	IVANA K. KIM & MASSACHUSETTS EYE EAR INFIRMARY 2018. Dexamethasone Implant for Retinal Detachment in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082962	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
256.	IVANA K. KIM 2019. Dexamethasone Implant for Retinal Detachment in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04082962	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
257.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336763	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
258.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02336763	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
259.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2004. Optical Coherence Tomography of Retinal Abnormalities Associated With Choroidal Nevus, Choroidal Melanoma and Choroidal Melanoma Treated With Iodine-125 Brachytherapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346372	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

260.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2005. Cytogenetic Study of Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344799	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
261.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351728	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
262.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006a. Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone <Scientific_title/> <Acronym/>. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00351728	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
263.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006b. Cytogenetic Study of Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00344799	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
264.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006c. Optical Coherence Tomography of Retinal Abnormalities Associated With Choroidal Nevus, Choroidal Melanoma and Choroidal Melanoma Treated With Iodine-125 Brachytherapy <Scientific_title/> <Acronym/>. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00346372	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
265.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER, PFIZER & SCHERING-PLOUGH 2008. Temozolomide and Sunitinib Malate in Treating Patients With Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005472	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
266.	JOSE LUTZKY M. D. & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2020. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04552223	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
267.	JOSE LUTZKY MD, BRISTOL-MYERS SQUIBB, UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE & UNIVERSITY OF MIAMI 2020. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552223	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
268.	JOSÉ MARÍA PIULATS RODRÍGUEZ & INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2021. Phase I/II Study of AloCelyvir in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05047276	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
269.	JOSÉ MARÍA PIULATS RODRÍGUEZ, INSTITUTO DE SALUD CARLOS III & INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA DE BELLVITGE 2021. Phase I/II Study of AloCelyvir in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047276	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

270.	KEZAR LIFE SCIENCES INC. 2021. KZR-261 in Subjects With Advanced Solid Malignancies. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047536	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
271.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2008. Treatment Of Radiation Retinopathy Trial. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00811200	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
272.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2009. Treatment Of Radiation Retinopathy Trial. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811200	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
273.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2013. Laparoscopische Intra-operatieve fluorescente beeldvorming van oogmelanoom lever metastasen. [Online: Netherlands Trial Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/3700	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
274.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2019. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04283890	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
275.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04283890	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
276.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020a. Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN). 2018-004248-49. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
277.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020b. A study for patients with metastatic uveal melanoma, in which treatment with ipilimumab and nivolumab is combined with hepatic percutaneous perfusion. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
278.	LINNAEUS THERAPEUTICS INC., MERCK SHARP & DOHME CORP. 2019. Phase 1 Study to Determine the MTD, Safety, Tolerability, PK and Preliminary Anti-tumor Effects of LNS8801alone and With Pembrolizumab. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130516	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
279.	LOKON PHARMA A. B. 2019. Clinical evaluation of virus therapy for malignant melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003300-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

280.	LOKON PHARMA AB 2019. A Phase I/II Trial Investigating LOAd703 in Combination with Atezolizumab in Malignant Melanoma. 2019-003300-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003300-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
281.	LUDWIG-MAXIMILIANS - UNIVERSITY OF MUNICH 1999. Melanoma Inhibitory Activity (MIA): A Serological Marker for Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406900	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
282.	LUMC LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE 2013. Phase II trial with melphalan for percutaneous chemosaturation (CS-PHP-Mephalan) in treating unresectable liver metastases of uveal melanoma. [Online: Netherlands Trial Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/3947	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
283.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
284.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Autologous CD8+ SLC45A2-Specific T Lymphocytes With Cyclophosphamide, Aldesleukin, and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068624	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
285.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER & LYVGEN BIOPHARMA HOLDINGS LIMITED 2021. Study of LVGN3616 and LVGN6501±LVGN7409 in Combination With Nab-Paclitaxel or Bevacizumab and Cyclophosphamide in Metastatic Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05075993	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
286.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585194	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
287.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER 2017. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025256	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
288.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & GENTA INCORPORATED 2010. Genasense, Carboplatin, Paclitaxel (GCP) Combination in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200342	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
289.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & LYVGEN BIOPHARMA HOLDINGS LIMITED 2021. Study of LVGN3616 and LVGN6501±LVGN7409 in Combination With Nab-Paclitaxel or Bevacizumab and Cyclophosphamide in Metastatic Solid Tumors. [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075993	
290.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
291.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2016. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
292.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Autologous CD8+ SLC45A2-Specific T Lymphocytes With Cyclophosphamide, Aldesleukin, and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068624	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
293.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE Heparin or M-EDTA in Preventing Catheter-Related Infections and Blockages in Patients at High Risk for a Catheter-Related Infection. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378781	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
294.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2000. Sentinel Lymph Node (SLN) Biopsy for Conjunctival/Eyelid Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386906	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
295.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2005. Melanoma Vaccine With Peptides and Leuprolide. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254397	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
296.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2018. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025256	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
297.	MACROGENICS INC 2019. Study of MGC018 Alone and in Combination with MGA012 in Patients with Advanced Solid Tumors. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
298.	MACROGENICS INC. 2019. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti-B7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination with MGA012 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients with Advanced Sol. 2018-003555-38. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

299.	MANCHESTER UNIVERSITY NHS FOUNDATION TRUST & NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH UNITED KINGDOM 2016. Validation of a Virtual Model of Service Delivery for Choroidal Nevi. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707133	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
300.	MARIA ANTONIA SAORNIL ALVAREZ 2010. Influencia del acetónido de triamcinolona y del ranibizumab en la retinopatía post irradiación en el melanoma de úvea. 2009-010336-18. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010336-18	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
301.	MASONIC CANCER CENTER UNIVERSITY OF MINNESOTA 2019. Radiation and Combination Immunotherapy for Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850691	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
302.	MASSACHUSETTS EYE EAR INFIRMARY & GENENTECH INC. 2008. Ranibizumab in Combination With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00765921	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
303.	MASSACHUSETTS EYE EAR INFIRMARY GENENTECH INC. 2008. Ranibizumab in Combination With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765921	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
304.	MASSACHUSETTS EYE EAR INFIRMARY, M.D. ANDERSON CANCER CENTER & WILLS EYE 2011. In Vivo Confocal Microscopy Study of Pigmented Conjunctival Lesions. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993654	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
305.	MAYO CLINIC & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2019. Modified Virus VSV-IFNbetaTYRP1 in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865212	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
306.	MAYO CLINIC & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2019. Modified Virus VSV-IFNbetaTYRP1 in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03865212	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
307.	MED. UNIV. WIEN UNIV. KLINIK FÜR DERMATOLOGIE 2011. CD20-Immunotargeting in Stage IV Melanoma Patients- A Prospective, Open Label, Two-Period Pilot Study to Evaluate Overall Tumor Responsive Rate. 2010-023277-19. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023277-19	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
308.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2009. Hypofractionated Stereotactic Linear Accelerator Radiotherapy of Uveal Melanoma. [Online: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765921]	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

	ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872391	
309.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2009. Hypofractionated Stereotactic Linear Accelerator Radiotherapy of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00872391	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
310.	MEDIMMUNE 2012. A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors. 2012-002206-52. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
311.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & DEFENSE, U. S. D. O. 2013. Clinical and Histopathologic Characteristics of BAP1 Mutations. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01773655	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
312.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1997. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003022	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
313.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Temozolomide and Thalidomide in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005815	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
314.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Temozolomide and Interferon Alfa in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027742	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
315.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Temozolomide, Thalidomide, and Lomustine in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072345	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
316.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398073	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
317.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003022	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
318.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Temozolomide and Thalidomide in Treating	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005815	
319.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Temozolomide and Interferon Alfa in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00027742	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
320.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Temozolomide, Thalidomide, and Lomustine in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00072345	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
321.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00398073	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
322.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2010. RAD001 (Everolimus) and Pasireotide (SOM230) LAR in Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252251	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
323.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2010. RAD001 (Everolimus) and Pasireotide (SOM230) LAR in Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01252251	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
324.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE 2013. Clinical and Histopathologic Characteristics of BAP1 Mutations. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773655	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
325.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2006. Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445965	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
326.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00445965	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
327.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Treatment With Intravitreal Avastin for Large Uveal Melanomas. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596362	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

328.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2008. Treatment With Intravitreal Avastin for Large Uveal Melanomas. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00596362	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
329.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03922880	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
330.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019a. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922880	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
331.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019b. A Study To See Why Patients Agree To or Decline To Have Treatment After Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843593	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
332.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK CO. INC. 2012. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. 2012-003030-17. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
333.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK CO. INC. 2013. A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv. 2012-004907-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
334.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK CO. INC. 2015. A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. 2015-000681-55. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
335.	MODULATE THERAPEUTICS LTD 2020. Study to Evaluate the Safety of IMM-01 in Patients With Advanced Solid Tumours. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545827	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
336.	MOHAMED ABDEL-RAHMAN & OHIO STATE UNIVERSITY 2015. Frequency and Clinical Phenotype of BAP1 Hereditary Predisposition Syndrome. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792463	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

337.	MOHAMED ABDEL-RAHMAN 2021. Frequency and Clinical Phenotype of BAP1 Hereditary Predisposition Syndrome. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04792463	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
338.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & EXELISIS 2013. Cabozantinib-S-Malate Compared With Temozolomide or Dacarbazine in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835145	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
339.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & EXELISIS 2013. Cabozantinib-S-Malate Compared With Temozolomide or Dacarbazine in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01835145	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
340.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 2003. A Phase II Study of Isolated Hepatic Perfusion (IHP) in Patients With Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062933	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
341.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 2005. Lenalidomide (Revlimid) to Treat Advanced Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109005	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
342.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 1993. Retinoblastoma Biomarker Study. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342797	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
343.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 2013. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814046	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
344.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000a. Sargramostim, Vaccine Therapy, or Sargramostim and Vaccine Therapy in Preventing Disease Recurrence in Patients With Melanoma That Has Been Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989572	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
345.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000b. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020267	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
346.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020475	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

347.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032045	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
348.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00032045	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
349.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058279	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
350.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058279	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
351.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089063	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
352.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089063	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
353.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005a. AZD2171 in Treating Patients With Recurrent or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00243061	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
354.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005a. Bortezomib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288041	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
355.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005b. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121225	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
356.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005b. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00121225	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
357.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. AZD2171 in Treating Patients With Recurrent or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243061	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

358.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006a. Bortezomib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288041	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
359.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006b. Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00329641	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
360.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. VEGF Trap in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450255	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
361.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007a. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00020475	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
362.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007b. VEGF Trap in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00450255	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
363.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2010. Temozolomide or Selumetinib in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143402	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
364.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2010. Temozolomide or Selumetinib in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01143402	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
365.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2011. Cixutumumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01413191	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
366.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2011a. Cixutumumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413191	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
367.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2011b. Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329641	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
368.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979523	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

369.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013a. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01814046	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
370.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013b. Sargramostim, Vaccine Therapy, or Sargramostim and Vaccine Therapy in Preventing Disease Recurrence in Patients With Melanoma That Has Been Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01989572	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
371.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013c. Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01979523	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
372.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. A Vaccine (CDX-1401) With or Without a Biologic Drug (CDX-301) for the Treatment of Patients With Stage IIB-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129075	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
373.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. A Vaccine (CDX-1401) With or Without a Biologic Drug (CDX-301) for the Treatment of Patients With Stage IIB-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02129075	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
374.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363283	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
375.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02363283	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
376.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326258	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
377.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2018. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
378.	NATIONAL CANCER INSTITUTE, INSTITUT CURIE PARIS, MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & MOFFITT CANCER CENTER P2C 2012. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587352	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

379.	NATIONAL CANCER INSTITUTE, MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER, MOFFITT CANCER CENTER P. C. & INSTITUT CURIE PARIS 2012. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01587352	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
380.	NATIONAL EYE INSTITUTE 1986. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000124	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
381.	NATIONAL INSTITUTES FOR QUANTUM RADIOLOGICAL SCIENCE & TECHNOLOGY NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES 2016. Clinical Trial for Hypofractionated (4 Fraction) Heavy Ion Therapy for Ocular / Choroidal Melanoma. [Online: JPRN (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025673	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
382.	NATIONAL INSTITUTES FOR QUANTUM RADIOLOGICAL SCIENCE & TECHNOLOGY NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES 2018. Evaluation of the Safety of Scanning Beam Carbon-ion Therapy for Ocular / Choroidal Malignant Melanoma. [Online: JPRN (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036221	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
383.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1994. Carboxyamidotriazole and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Refractory Lymphomas. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019019	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
384.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. MS-275 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020579	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
385.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Lenalidomide, Sunitinib, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage IV Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482911	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
386.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Lenalidomide, Sunitinib, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage IV Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00482911	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
387.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES & GENENTECH INC 2010. Ranibizumab as Adjuvant Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma (Cohort 2). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01251978	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

388.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES & GENENTECH, I. 2010. Ranibizumab as Adjuvant Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma (Cohort 2). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251978	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
389.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2007. Lucentis as an Adjuvant Therapy With TTT-ICG Based in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680225	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
390.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2008. Lucentis as an Adjuvant Therapy With TTT-ICG Based in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00680225	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
391.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2009. Long Term Results of Combined Transpupillary Thermotherapy (TTT) Indocyanine Green (ICG) Based Photodynamic Therapy (PDT) in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253759	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
392.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2009. Long Term Results of Combined Transpupillary Thermotherapy (TTT) Indocyanine Green (ICG) Based Photodynamic Therapy (PDT) in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01253759	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
393.	NKI-AVL 2011. A study to find out whether treating patients who have liver metastases from eye melanoma with radiofrequency ablation combined with ipilimumab, will kill the tumor without them having too many adverse events. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
394.	NKI-AVL 2012. A study to detect the effect of radiofrequent ablation in combination with ipilimumab in patients with eye melanoma that spread out to the liver. [Online: Netherlands Trial Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/3327	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
395.	NKI-AVL 2012. Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM). 2011-004200-38. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
396.	NKI-AVL 2013. A trial with patients who have a tumor that is too big to resect via operation, to treat them with systemic treatment to downsize the tumor, so that after 8 weeks the tumor can be resected and the patient is cured. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

397.	NKI-AVL 2013. Cytoreductive treatment of dabrafenib combined with trametinib to allow complete surgical resection in patients with BRAF mutated, prior unresectable stage III or IV melanoma. 2013-002616-28. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
398.	NOVARTIS PHARMA SERVICES 2013. A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma. 2013-000281-11. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000281-11	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
399.	NOVARTIS PHARMA SERVICES 2013. A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000281-11	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
400.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG 2012a. A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectab. 2011-006088-23. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006088-23	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
401.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG 2012b. A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjec. 2011-006087-49. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006087-49	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
402.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS & NOVARTIS 1998. Yttrium Y 90 SMT 487 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006368	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
403.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS & NOVARTIS 2011. Safety and Efficacy of AEB071 in Metastatic Uveal Melanoma Patients. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430416	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
404.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS & NOVARTIS 2016. A Phase I Study of LXS196 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601378	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
405.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS & NOVARTIS Compassionate Use Program to Access Trametinib and Dabrafenib for Patients With BRAFmutation-positive Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489433	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

406.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2011. Safety and Efficacy of AEB071 in Metastatic Uveal Melanoma Patients. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01430416	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
407.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2015. A Phase I Study of LXS196 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601378	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
408.	OHIO STATE UNIVERSITY COMPREHENSIVE CANCER CENTER, NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK & CELGENE CORPORATION 2008. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00738361	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
409.	OHIO STATE UNIVERSITY COMPREHENSIVE CANCER CENTER, NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK & CELGENE CORPORATION 2008. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00738361	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
410.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013. Vascular Response to Brachytherapy Using Functional OCT. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01955941	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
411.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013a. Blood Vessel Patterns in Small Choroidal Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955915	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
412.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013b. Vascular Response to Brachytherapy Using Functional OCT. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955941	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
413.	ONCOHOST LTD 2019. Predicting Responsiveness in Oncology Patients Based on Host Response Evaluation During Anti Cancer Treatments. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056247	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
414.	OREGON HEALTH, SCIENCE UNIVERSITY & NATIONAL EYE INSTITUTE 2018. Observational Study of Iris Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809585	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
415.	OSAKA MEDICAL COLLEGE & KYOTO UNIVERSITY RESEARCH REACTOR INSTITUTE 2017. Pilot clinical study of boron neutron capture therapy on choroidal malignant melanoma. [Online: JPRN (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033598	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

416.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2011. Liver Transplantation and Uveal Malignant Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311466	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
417.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2011. Liver Transplantation and Uveal Malignant Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01311466	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
418.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2013. A national phase IV study with Ipilimumab for patients with advanced malignant melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
419.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2013. Phase IV ipilimumab in melanoma A National, Multicenter, Interventional Study in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. 2013-002408-15. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
420.	OSPEDALE S. RAFFAELE DI MILANO 2012. Contrast Enhanced Ultrasound (Ceus) in Uveal Melanoma: Quantitative Assessment of Tumor Response to Gamma Knife Radiosurgery (Gkr). 2012-003164-50. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003164-50	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
421.	OSPEDALE S. RAFFAELE DI MILANO 2012. ULTRASOUND (CEUS) IN UVEAL MELANOMA: EVALUATION OF RESPONSE TO GAMMA KNIFE RADIOSURGERY. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003164-50	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
422.	PEKING UNIVERSITY 2020. Research of Pathological Imaging Diagnosis of Ocular Tumors Based on New Artificial Intelligence Algorithm. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695015	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
423.	PETER MACCALLUM CANCER CENTRE 2014. Can reduced dose radiotherapy delivered in standard fractionation improve the therapeutic index for stereotactic treatment of juxtapapillary choroidal melanoma? [Online: ANZCTR (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12614000531617.aspx	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
424.	PFIZER & MERCK SHARP AND DOHME CORP 2020. A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04657991	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
425.	PFIZER 2015. Study Of OX40 Agonist PF-04518600 Alone And In Combination With 4-1BB Agonist PF-05082566. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315066	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

426.	PFIZER INC. 2021. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Encorafenib and Binimetinib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab in Participants with Braf V600e/K Mutation-Positive Metastatic or Unres. 2020-004850-31. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004850-31	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
427.	PHILOGEN S. P. A. 2007. Dose definition and activity evaluation study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma - L19IL2 in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005737-11	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
428.	PHILOGEN S.P.A. 2008. Dose definition and activity evaluation study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma. 2007-005737-11. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005737-11	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
429.	PLEXXIKON 2017. A Study of PLX2853 in Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297424	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
430.	PLEXXIKON 2017. A Study of PLX2853 in Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297424	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
431.	POLARIS GROUP 2012. Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Cisplatin in Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665183	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
432.	POLARIS GROUP 2012. Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Cisplatin in Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01665183	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
433.	POLARIS GROUP 2013. Ph 1 Study in Subjects With Tumors Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Pemetrexed and Cisplatin. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02029690	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
434.	POLARIS GROUP 2014. Ph 1 Study in Subjects With Tumors Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Pemetrexed and Cisplatin. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029690	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
435.	PROF. DR. MED. DIRK SCHADENDORF & UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

436.	PROF. DR. MED. DIRK SCHADENDORF 2010. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
437.	PROF. DR. MED. MAX. E. SCHEULEN, CLINASSESS GMBH & UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. A Study of Sorafenib in Patients With Chemo-naïve Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377025	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
438.	PROVACTUS BIOPHARMACEUTICALS INC 2009. A Study to Assess PV-10 Chemoablation of Cancer of the Liver. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00986661	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
439.	PROVACTUS BIOPHARMACEUTICALS INC. & PROVACTUS PHARMACEUTICALS 2009. A Study to Assess PV-10 Chemoablation of Cancer of the Liver. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986661	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
440.	QUADRIGA BIOSCIENCES INC. & NOVOTECH PTY LIMITED 2020. Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of QBS10072S. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430842	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
441.	RADBOUD UNIVERSITY & ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2009. Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Transfected Dendritic Cell Vaccination in High Risk Uveal Melanoma Patients. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00929019	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
442.	RADBOUD UNIVERSITY MEDICAL CENTER & ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2009. Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Transfected Dendritic Cell Vaccination in High Risk Uveal Melanoma Patients. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929019	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
443.	RADBOUD UNIVERSITY NIJMEGEN MEDICAL CENTRE & HOSPITAL, R. E. 2008. mRNA-transfected dendritic cell vaccination in high risk uveal melanoma patients - mRNA-DC vaccination in uveal melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001974-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
444.	RADBOUD UNIVERSITY NIJMEGEN MEDICAL CENTRE 2009. mRNA-transfected dendritic cell vaccination in high risk uveal melanoma patients. 2008-001974-33. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001974-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
445.	RENEURON LTD 2020. First-in-human Phase I/IIa, Open-Label, Prospective Study of the Safety and Tolerability of Subretinally Transplanted Human Retinal Progenitor Cells (hRPC) in Subjects with Retinitis Pigmentosa (RP). 2019-004547-77. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004547-77	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004547-77	
446.	RICHARD D. CARVAJAL & COLUMBIA UNIVERSITY 2014. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273219	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
447.	RICHARD D. CARVAJAL & COLUMBIA UNIVERSITY 2021. A Prospective Natural History Study in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588662	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
448.	RICHARD D. CARVAJAL , ASTRAZENECA & MELANOMA RESEARCH ALLIANCE 2016. Intermittent Selumetinib for Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02768766	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
449.	RICHARD D. CARVAJAL 2014. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02273219	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
450.	RICHARD D. CARVAJAL 2020. A Prospective Natural History Study in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588662	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
451.	ROCHE FARMA S. A. QUE REALIZA EL ENSAYO EN ESPAÑA Y QUE ACTÚA COMO REPRESENTANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD 2021. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH MELANOMA. 2021-002147-29. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
452.	ROCHE FARMA S. A. QUE REALIZA EL ENSAYO EN ESPAÑA Y QUE ACTÚA COMO REPRESENTANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
453.	ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE, NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2012. Axitinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533948	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
454.	ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE, NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2012. Axitinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01533948	
455.	ROYAL LIVERPOOL & BROADGREEN UNIVERSITY HOSPITALS TRUST 2011. Neoadjuvant IntraviTreal Ranibizumab treatment in high risk Ocular melanoma patients: A two stage single centre Phase II single arm study (NITRO Trial). 2011-000961-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000961-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
456.	ROYAL LIVERPOOL BROADGREEN UNIVERSITY HOSPITALS TRUST 2011. Research study to investigate if Ranibizumab treatment is safe and effective in patients with Ocular melanoma (eye tumour) before surgery. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000961-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
457.	ROYAL LIVERPOOL UNIVERSITY HOSPITAL 2001. Pain Relief - Tramadol Versus Ibuprofen. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111046	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
458.	ROYAL LIVERPOOL UNIVERSITY HOSPITAL 2005. Pain Relief - Tramadol Versus Ibuprofen. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00111046	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
459.	RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES 2019. Genetic Predictors of Efficiency and Safety of ICIs in Patients With Different Malignancies (ICIPRESIST-0519). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025424	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
460.	RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES 2019. Genetic Predictors of Efficiency and Safety of ICIs in Patients With Different Malignancies (ICIPRESIST-0519). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04025424	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
461.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. 2013-000564-29. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000564-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
462.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2017. A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
463.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2018. A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. 2016-002114-50. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	
464.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2020. A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination with Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Uveal Melanoma Metastases. 2020-003188-24. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003188-24	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
465.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2020. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04463368	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
466.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2021. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04463368	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
467.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN, KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL, UNIVERSITY HOSPITAL LINKOEPING, UPPSALA UNIVERSITY HOSPITAL, SKANE UNIVERSITY HOSPITAL, UNIVERSITY HOSPITAL UMEÅ & RIGSHOSPITALET DENMARK 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785316	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
468.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN, KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL, UNIVERSITY HOSPITAL LINKOEPING, UPPSALA UNIVERSITY HOSPITAL, SKANE UNIVERSITY HOSPITAL, UNIVERSITY HOSPITAL UMEÅ & RIGSHOSPITALET DENMARK 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01785316	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
469.	SAN DIEGO PACIFIC ONCOLOGY AND HEMATOLOGY ASSOCIATES 2007. Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00489944	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
470.	SAN DIEGO PACIFIC ONCOLOGY, HEMATOLOGY ASSOCIATES & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489944	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
471.	SANGUINE BIOSCIENCES 2013. At-Home Research Study for Patients With Autoimmune, Inflammatory, Genetic, Hematological, Infectious, Neurological, CNS, Oncological, Respiratory, Metabolic Conditions. [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931644	
472.	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V 2007. Multicenter parallel phase II trial of BI 2536 administered as one hour i.v. infusion every 3 weeks in defined cohorts of patients with various solid tumours. A new drug screening program of the EO. 2006-004529-27. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004529-27	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
473.	SEAGEN INC 2021. A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
474.	SEAGEN INC. 2022. An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. 2021-002037-42. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
475.	SEAGEN INC., MERCK SHARP & DOHME CORP. 2021. A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993677	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
476.	SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL 2020. B7H3 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483778	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
477.	SHEFFIELD TEACHING HOSPITALS N. H. S. FOUNDATION TRUST 2018. DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
478.	SHEFFIELD TEACHING HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST 2018. DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. 2017-002435-42. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
479.	SHIELDS & SHIELDS ASSOCIATES 2007. Intravitreal Ranibizumab for the Prevention of Radiation Maculopathy Following Plaque Radiotherapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540930	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
480.	SHIELDS & SHIELDS ASSOCIATES 2007. Intravitreal Ranibizumab for the Prevention of Radiation Maculopathy Following Plaque Radiotherapy. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00540930	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

481.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2018. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03472586	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
482.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2008. Halt Growth of Liver Tumors From Uveal Melanoma With Closure of Liver Artery Following Injection of GM-CSF. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00661622	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
483.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & PFIZER 2014. Adjuvant Sunitinib or Valproic Acid in High-Risk Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02068586	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
484.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & REGENERON PHARMACEUTICALS 2018. Stereotactic Body Radiation Therapy and Aflibercept in Treating Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03712904	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
485.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2011. SIR-Spheres® 90Y Microspheres Treatment of Uveal Melanoma Metastasized to Liver. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473004	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
486.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2011. SIR-Spheres® 90Y Microspheres Treatment of Uveal Melanoma Metastasized to Liver. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01473004	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
487.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, BRISTOL-MYERS SQUIBB & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2018. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472586	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
488.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, NATIONAL CANCER INSTITUTE & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2004. Halt Growth of Liver Tumors From Uveal Melanoma With Closure of Liver Artery Following Injection of GM-CSF. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661622	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
489.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, PFIZER & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2014. Adjuvant Sunitinib or Valproic Acid in High-Risk Patients With Uveal	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

	Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068586	
490.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, REGENERON PHARMACEUTICALS & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2019. Stereotactic Body Radiation Therapy and Aflibercept in Treating Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712904	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
491.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Pyrazoloacridine in Treating Patients With Metastatic Skin or Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003802	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
492.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER AT JOHNS HOPKINS & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Pyrazoloacridine in Treating Patients With Metastatic Skin or Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003802	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
493.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER AT JOHNS HOPKINS & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Cyclophosphamide and Cryoablation in Treating Patients With Advanced or Metastatic Epithelial Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499733	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
494.	SOLTI BREAST CANCER RESEARCH GROUP & NOVARTIS 2021. Efficacy of Spaltalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04802876	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
495.	SOLTI BREAST CANCER RESEARCH GROUP & NOVARTIS 2021. Efficacy of Spaltalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802876	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
496.	SPECTRUM PHARMACEUTICALS INC 2007. Safety and Efficacy of Marqibo in Metastatic Malignant Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00506142	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
497.	SPECTRUM PHARMACEUTICALS INC 2007. Safety and Efficacy of Marqibo in Metastatic Malignant Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00506142	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
498.	ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL 2017. Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050268	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

499.	ST. MICHAEL'S HOSPITAL TORONTO 2016. The Role of Inflammation in Ocular Tumours. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02909517	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
500.	STANFORD UNIVERSITY & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
501.	STANFORD UNIVERSITY 2010. Detection of Choroidal Nevus Cells in Vitrectomy Fluid. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324609	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
502.	SUTHEE RAPISUWON & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2018. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03528408	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
503.	SUTHEE RAPISUWON, BRISTOL-MYERS SQUIBB & HOOSIER CANCER RESEARCH NETWORK 2018. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528408	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
504.	TEHRAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES 2016. Using radioactive iodide 125 in uveal melanoma. [Online: IRCT (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://en.irct.ir/trial/23906	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
505.	TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS RD INC. 2003. A Survey Study to See if Patients Diagnosed With Parkinson's Disease Have Higher Incidence of Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203008	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
506.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE & N. H. S. FOUNDATION TRUST 2010. A randomised phase II study of sunitinib versus dacarbazine in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma - SUAVE - Sunitinib versus dacarbazine in metastatic uveal melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008794-55	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
507.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST 2010. A randomised phase II study of sunitinib versus dacarbazine in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma. 2008-008794-55. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008794-55	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
508.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST, CANCER RESEARCH UK & PFIZER 2010. A Phase II Study of Sunitinib Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Metastatic Uveal	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

	Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551459	
509.	THE FIRST HOSPITAL OF JILIN UNIVERSITY 2015. Characteristic Analysis of Retinopathy Associated With High Doses of Interferon α -2b Therapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702973	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
510.	THE NETHERLANDS CANCER INSTITUTE 2012. Study With T-cel Receptor Gene Therapy in Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654821	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
511.	THE NEW YORK EYE CANCER CENTER & GENENTECH INC. 2008. Effect of Intravitreal Ranibizumab on Radiation Retinopathy Following Plaque Brachytherapy for Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750399	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
512.	THE NEW YORK EYE CANCER CENTER & GENENTECH INC. 2008. Effect of Intravitreal Ranibizumab on Radiation Retinopathy Following Plaque Brachytherapy for Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00750399	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
513.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & VERASTEM INC 2020. Defactinib and VS-6766 for the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04720417	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
514.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & VERASTEM, I. 2021. Defactinib and VS-6766 for the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04720417	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
515.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2021. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04728633	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
516.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2021. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04728633	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
517.	TRISALUS LIFE SCIENCES INC 2021. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04935229	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
518.	TRISALUS LIFE SCIENCES INC. 2021. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04935229	
519.	U. Z. BRUSSEL 2014. A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
520.	UDAI KAMMULA & UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2018. Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467516	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
521.	UDAI KAMMULA 2018. Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03467516	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
522.	UNITY HEALTH TORONTO 2016. The Role of Inflammation in Ocular Tumours. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909517	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
523.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2010. Cancer vaccine containing dendritic cells for uveal melanoma patients. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007847-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
524.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2011. A multicenter, randomized, two-armed, open-label Phase III study to evaluate the adjuvant vaccination with tumor RNA-loaded autologous Dendritic Cells versus observation of patients with resected m. 2007-007847-28. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007847-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
525.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2016. A multicenter, randomized, two-armed, open-label Phase III study to evaluate the vaccination with tumor RNA-loaded autologous dendritic cells versus observation of patients with resected monosomy 3 uveal melanoma. [Online: German Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://www.drks.de/DRKS00009784	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
526.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN 2010. A Randomized Discontinuation, Blinded, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sorafenib in Patients with Chemo-naïve Metastatic Uveal Melanoma (Sorafenib Treatment of Metastatic Uveal Melanoma). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022687-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
527.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN 2011. A Randomized Discontinuation, Blinded, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sorafenib in Patients with Chemo-naïve Metastatic Uveal Melanoma (Sorafenib Treatment of Metastatic Uveal Melanoma). 2010-022687-12. [Online: EU Clinical Trials Register].	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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

	Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022687-12	
528.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM HEIDELBERG 2010. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1. 2009-016631-35. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
529.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM HEIDELBERG 2010. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - CTLA-4 NY-ESO-1. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
530.	UNIVERSITY HOSPITAL CAEN 2012. Study Multicentre Evaluating the Effectiveness and Toxicity Sorafenib (Nexavar®) in Adult Patients With Uveal Melanoma and Metastatic Dissemination. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517736	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
531.	UNIVERSITY HOSPITAL CAEN 2015. Study Multicentre Evaluating the Effectiveness and Toxicity Sorafenib (Nexavar®) in Adult Patients With Uveal Melanoma and Metastatic Dissemination <Scientific_title/>. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02517736	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
532.	UNIVERSITY HOSPITAL ERLANGEN, UNIVERSITY HOSPITAL LÜBECK, UNIVERSITY HOSPITAL MUNICH, UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF, UNIVERSITY HOSPITAL HOMBURG/SAAR, UNIVERSITÄTSKLINIKUM KÖLN, UNIVERSITY HOSPITAL TUEBINGEN, UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN & WUERZBURG UNIVERSITY HOSPITAL 2014. Dendritic Cells Plus Autologous Tumor RNA in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983748	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
533.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2010. THE IPI – MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
534.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. The Ipi – Multibasket Trial in Advanced Ocular Melanoma: Prospective Clinical Phase Ii Multibasket Study in Ocular Melanoma Patients with Advanced Disease. 2010-021946-22. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
535.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2013. Biopsy- and biology-driven optimization of targeted therapy of metastatic melanoma in BRAF inhibitor non-pretreated and pretreated subjects with advanced, non-resectable (Stage	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	IIIC) or metastati. 2012-005569-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10	
536.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2013. Therapy with BRAF-inhibitor in patients with metastatic melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
537.	UNIVERSITY OF CATANIA 2021. The Role of Genetic Mutations and of Circulating mRNAs in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05179174	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
538.	UNIVERSITY OF COLORADO DENVER 2011. Safety and Efficacy of Silicone Oil Tamponade for Surgical Attenuation of Radiation Damage in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460810	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
539.	UNIVERSITY OF COLORADO DENVER 2011. Safety and Efficacy of Silicone Oil Tamponade for Surgical Attenuation of Radiation Damage in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460810	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
540.	UNIVERSITY OF FLORIDA & GLAXOSMITHKLINE 2017. A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207347	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
541.	UNIVERSITY OF FLORIDA & GLAXOSMITHKLINE 2018. A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207347	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
542.	UNIVERSITY OF LIVERPOOL 2015a. Continuous selumetinib versus continuous or interrupted selumetinib in combination with weekly paclitaxel in metastatic uveal melanoma. [Online: ISRCTN (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN29621851	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
543.	UNIVERSITY OF LIVERPOOL 2015b. A Randomised three-arm, open label, Phase II study of continuous Selumetinib versus continuous or interrupted Selumetinib in combination with weekly Paclitaxel in metastatic Uveal Melanoma. 2014-004437-22. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004437-22	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
544.	UNIVERSITY OF MIAMI & UNIVERSITY OF MIAMI SYLVESTER COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2020. Vorinostat in Patients With Class 2 High Risk Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022565	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
545.	UNIVERSITY OF MIAMI & UNIVERSITY OF MIAMI SYLVESTER COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2016. Vorinostat in Patients With	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Class 2 High Risk Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03022565	
546.	UNIVERSITY OF MICHIGAN ROGEL CANCER CENTER 2022. Hepatic Ablation of Melanoma Metastases to Enhance Immunotherapy Response, a Phase I Clinical Trial (HAMMER I). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169957	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
547.	UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2010. Use of Fiber-optic Probe for Non-invasive Diagnosis of Melanoma and Assessment of Impact of Ultraviolet (UV) Exposure on Skin. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085396	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
548.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1998. Vaccine Therapy With or Without Interleukin-12 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003339	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
549.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Vaccine Therapy With or Without Interleukin-12 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003339	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
550.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005841	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
551.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025181	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
552.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Interleukin-12 With Either Alum or Sargramostim After Surgery in Treating Patients With Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031733	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
553.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIC-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085189	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
554.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334776	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
555.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005841	
556.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025181	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
557.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Interleukin-12 With Either Alum or Sargramostim After Surgery in Treating Patients With Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00031733	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
558.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIC-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00085189	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
559.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00334776	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
560.	UNIVERSITY OF VIRGINIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089206	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
561.	UNIVERSITY OF VIRGINIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089219	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
562.	UNIVERSITY OF VIRGINIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004a. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089206	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
563.	UNIVERSITY OF VIRGINIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004b. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089219	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
564.	UZ BRUSSEL 2011. A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with Ipilimumab in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2010-023058-35. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

565.	UZ BRUSSEL 2014. A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. 2013-004966-33. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
566.	UZ BRUSSEL 2016. Randomized phase II clinical trial on mRNA electroporated autologous dendritic cells for stage III/IV melanoma in patients who are free from measurable tumor lesions following the local treatment o. 2011-001410-33. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001410-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
567.	VANDERBILT-INGRAM CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359851	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
568.	VANDERBILT-INGRAM CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02359851	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
569.	VASTRA GOTALAND REGION & MILTENYI BIOMEDICINE GMBH 2021. Hepatic Arterial Infusion of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Melanoma and Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04812470	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
570.	VASTRA GOTALAND REGION & MILTENYI BIOMEDICINE GMBH. 2021. Hepatic Arterial Infusion of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Melanoma and Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04812470	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
571.	VASTRA GOTALAND REGION, MERCK SHARP & DOHME CORP & SYNDAX PHARMACEUTICALS 2016. Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02697630	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
572.	VASTRA GOTALAND REGION, MERCK SHARP, DOHME CORP. & SYNDAX PHARMACEUTICALS 2018. Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697630	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
573.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING & MAYO CLINIC 2021. Targeted Imaging of Melanoma for Alpha-Particle Radiotherapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
574.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING & MAYO CLINIC 2021. Targeted Imaging of Melanoma for Alpha-Particle Radiotherapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04904120	
575.	VIRALYTICS 2018. CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03408587	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
576.	VIRALYTICS 2018. CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03408587	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
577.	WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. Laboratory Assay in Determining Cancer Resistance in Patients With Metastatic Cancer and in Healthy Participants. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899496	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
578.	WASHINGTON UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE 2007. Validation of a Molecular Prognostic Test for Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
579.	WILLS EYE 2004. Sub-Tenon Triamcinolone in the Prevention of Radiation-Induced Macular Edema. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441662	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
580.	XENCOR INC & ICON PLC 2018. A Study of XmAb®23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-3). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03752398	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
581.	XENCOR INC. & ICON PLC 2019. A Study of XmAb®23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-3). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752398	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
582.	YALE UNIVERSITY & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1996. Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002947	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
583.	YALE UNIVERSITY & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002947	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1.	A. H. S. CANCER CONTROL ALBERTA 2009. Study of AntiCTLA4 in Patients With Unresectable or Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01034787	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
2.	ACADEMIC COMMUNITY CANCER RESEARCH UNITED & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02158520	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
3.	ACADEMIC COMMUNITY CANCER RESEARCH UNITED & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158520	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
4.	AHMAD TARHINI & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471471	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
5.	AHMAD TARHINI, NATIONAL CANCER INSTITUTE & UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471471	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
6.	AHS CANCER CONTROL ALBERTA 2009. Study of AntiCTLA4 in Patients With Unresectable or Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034787	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
7.	ALCEDIS GMBH 2018. Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant me. 2016-001925-15. [Online: EU Clinical Trials	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	
8.	AMERICAN REGENT, I. 2005. Taxoprexin® Treatment for Advanced Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244816	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
9.	AMY C SCHEFLER M. D. 2013. BAP1 Testing in Instance Choroidal Nevi or Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925599	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
10.	AMY C SCHEFLER MD & GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH 2013. BAP1 Testing in Instance Choroidal Nevi or Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01925599	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
11.	ANTHONY JOSHUA FRACP & ST VINCENT'S HOSPITAL, S. 2022. Neoadjuvant/Adjuvant Trial of Darovasertib in Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05187884	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
12.	APEXIGEN INC. 2019. 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 Metastati. 2018-003866-14. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
13.	ARKADIUSZ Z. DUDEK M. D. , HEALTHPARTNERS REGIONS CANCER CARE, FRAUENSHUH CANCER CARE CENTERS, VANQUISH ONCOLOGY INC, GENENTECH INC & MIDWEST MELANOMA PARTNERSHIP 2020. Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04589832	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
14.	ARKADIUSZ Z. DUDEK MD, HEALTHPARTNERS REGIONS CANCER CARE, FRAUENSHUH CANCER CARE CENTERS, VANQUISH ONCOLOGY INC., GENENTECH INC., MIDWEST MELANOMA PARTNERSHIP & HOOSIER CANCER RESEARCH NETWORK 2021. Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04589832	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
15.	ARMAN MASHAYEKHI & ALLERGAN 2011. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471054	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

16.	ARMAN MASHAYEKHI, ALLERGAN & WILLS EYE 2014. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471054	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
17.	ARRAY BIOPHARMA INC. (A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER INC.) 2013. A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. 2013-001176-38. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
18.	ARRAY BIOPHARMA INC. 2011. A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS. 2010-023412-13. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023412-13	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
19.	ARRAY BIOPHARMA INC. 2013. The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metast. 2012-003593-51. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003593-51	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
20.	ARRAY BIOPHARMA NOW A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER & ARRAY BIOPHARMA 2013. A Phase Ib/II Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801358	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
21.	ARRAY BIOPHARMA NOW A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER 2013. A Phase Ib/II Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01801358	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
22.	ASCENTAGE PHARMA GROUP INC & CORP, M. S. A. D. 2018. A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03611868	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
23.	ASCENTAGE PHARMA GROUP INC., MERCK SHARP & DOHME CORP. 2018. A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611868	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

24.	ASTRAZENECA 2013. Selumetinib (AZD6244: ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Metastatic Uveal Melanoma (SUMIT). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01974752	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
25.	ASTRAZENECA 2014. Selumetinib (AZD6244: ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Metastatic Uveal Melanoma (SUMIT). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01974752	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
26.	ASTRAZENECA AB 2014. A Randomised, Double-Blind Study to Assess the Efficacy of Selumetinib (AZD6244, Hyd-Sulfate) in Combination with Dacarbazine Compared with Placebo in Combination with Dacarbazine as First Systemic. 2013-003545-41. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003545-41	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
27.	ASTRAZENECA AB 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
28.	ASTRAZENECA AB 2022. MONETTE: A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma and Primary or Secondary Resistance. 2021-001722-21. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
29.	AURA BIOSCIENCES 2017. Study in Subjects With Small Primary Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03052127	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
30.	AURA BIOSCIENCES 2017. Study in Subjects With Small Primary Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03052127	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
31.	AURA BIOSCIENCES 2019. A Registry of Patients With Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941379	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
32.	AURA BIOSCIENCES 2019. A Registry of Patients With Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03941379	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

33.	AURA BIOSCIENCES 2020. Phase 2 Trial to Evaluate Safety and Efficacy of AU-011 Via Suprachoroidal Administration in Subjects With Primary Indeterminate Lesions and Small Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04417530	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
34.	AURA BIOSCIENCES 2020. Phase 2 Trial to Evaluate Safety and Efficacy of AU-011 Via Suprachoroidal Administration in Subjects With Primary Indeterminate Lesions and Small Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04417530	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
35.	AURA BIOSCIENCES 2022. Prospective Matched Case-Control Study With AU-011 or Plaque Radiotherapy for Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma (IL/ CM). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05266430	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
36.	BARBARA ANN KARMANOS CANCER INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. PEG-Interferon Alfa-2b and Thalidomide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238329	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
37.	BARBARA ANN KARMANOS CANCER INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. PEG-Interferon Alfa-2b and Thalidomide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238329	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
38.	BARNES RETINA INSTITUTE 2000. Tilting of Radioactive Plaques After Initial Accurate Placement for Treatment of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00459849	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
39.	BARNES RETINA INSTITUTE 2007. Tilting of Radioactive Plaques After Initial Accurate Placement for Treatment of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00459849	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
40.	BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, CENTER FOR CELL GENE THERAPY BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE & CANCER PREVENTION RESEARCH INSTITUTE OF TEXAS 2018. C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03635632	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
41.	BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, CENTER FOR CELL, GENE THERAPY BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE, THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE & CANCER PREVENTION	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	RESEARCH INSTITUTE OF TEXAS 2019. C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635632	
42.	BEIJING TONGREN HOSPITAL CAPITAL MEDICAL UNIVERSITY 2017. Conbercept combined with Iodine-125 Plaque Therapy treating for uveal melanoma- an exploratory clinical study. [Online: ChiCTR (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23871	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
43.	BELVICUM PHARMACEUTICALS 2016. Safety & Activity of Controllable PRAME-TCR Therapy in Previously Treated AML/MDS or Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743611	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
44.	BELVICUM PHARMACEUTICALS 2017. Safety & Activity of Controllable PRAME-TCR Therapy in Previously Treated AML/MDS or Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743611	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
45.	BIOCRYST PHARMACEUTICALS & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. BCX-1777 in Treating Patients With Refractory Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073944	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
46.	BIONTECH S. E. & REGENERON PHARMACEUTICALS 2020. Trial With BNT111 and Cemiplimab in Combination or as Single Agents in Patients With Anti-PD1-refractory/Relapsed, Unresectable Stage III or IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04526899	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
47.	BIONTECH SE An open-label, randomized Phase II trial with BNT111 and cemiplimab in combination or as single agents in patients with anti-PD1-refractory/relapsed, unresectable Stage III or IV melanoma. 2020-002195-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002195-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
48.	BRISTOL-M.SQUIBB 2006. 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 unr. 2005-002678-31. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
49.	BRISTOL-MYERS SQUIBB & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00073944	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084656	
50.	BRISTOL-MYERS SQUIBB & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00084656	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
51.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
52.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006a. An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (M. 2005-002126-64. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
53.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006b. A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. Revised Protocol 01, incorporating Amendmen. 2005-002051-41. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
54.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006c. A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol. 2005-006083-57. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
55.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006d. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. 2005-006082-14. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006082-14	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
56.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2008. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 0. 2007-003993-24. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24	
57.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2008. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 03, incorporating Protocol Amendment 04 (V1.0, Date 26-Aug-2008), Protocol Amendment 05 (V1.0, Date 20-Nov-2008), and Protocol Amendment 06 (V1.0, date 05-Jan-2009). + Protocol Amendment 07, country specific - Germany (V1.0, date 19-Dec-2008). + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (V1.0, Date 26-Nov-2007). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
58.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2009. Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORT. 2007-001974-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
59.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2014. 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 Tre. 2014-001286-28. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
60.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2016a. 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. 2015-001274-17. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
61.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2016b. A Phase I/IIa Trial With BMS-986158, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors. 2015-000324-29. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

62.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2019. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivoluMab. 2019-001230-34. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001230-34	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
63.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2022. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Relatlimab and Nivolumab Fixed-dose Combination versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage III-IV Melanoma. 2021-001641-13. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001641-13	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
64.	CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2021. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Ipi and Nivo in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077280	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
65.	CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2021. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Ipi and Nivo in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05077280	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
66.	CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST & UNIVERSITY OF CAMBRIDGE 2010. HYPAZ: An open-label investigation into hypertension induced by pazopanib therapy. 2010-021613-23. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021613-23	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
67.	CANCER RESEARCH U. K. 2008. Study of Genes and Environment in Patients With Cancer in East Anglia, Trent, or West Midlands Regions of the United Kingdom. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757614	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
68.	CANCER RESEARCH UK & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2008. Study of Genes and Environment in Patients With Cancer in East Anglia, Trent, or West Midlands Regions of the United Kingdom. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00757614	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
69.	CARVAJAL, R. D., ASTRAZENECA, ALLIANCE, M. R. & COLUMBIA UNIVERSITY 2017. Intermittent Selumetinib for Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768766	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

70.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049296	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
71.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Interferon Beta in Treating Patients With Metastatic Cutaneous Melanoma or Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085306	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
72.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2009. Study of Tumor Samples in Patients Undergoing Radiation Therapy or Surgery For Primary Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952939	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
73.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2009. Study of Tumor Samples in Patients Undergoing Radiation Therapy or Surgery For Primary Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00952939	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
74.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730157	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
75.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730157	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
76.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2009. Dacarbazine and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Primary Uveal Melanoma With Genetic Imbalance. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100528	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
77.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2010. Dacarbazine and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Primary Uveal Melanoma With Genetic Imbalance. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01100528	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
78.	CASTLE BIOSCIENCES INCORPORATED 2010. 5 Year Registry Study to Track Clinical Application of DecisionDx-UM Assay Results and Associated Patient Outcomes. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376920	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

79.	CASTLE BIOSCIENCES INCORPORATED 2015. 5 Year Registry Study to Track Clinical Application of DecisionDx-UM Assay Results and Associated Patient Outcomes. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02376920	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
80.	CENTOCOR B.V. 2007. A Phase 1/2 , Multi-Center, Blinded, Randomized, Controlled Study of the Safety and Efficacy of the Human Monoclonal Antibody to Human α v Integrins (CNTO 95), Alone and in Combination with Dacarbaz. 2004-002130-18. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002130-18	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
81.	CENTRE ANTOINE LACASSAGNE 2015. Study Assessing Two Models of Hypofractionated Protontherapy on Large Choroidal Melanomas. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602756	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
82.	CENTRE DU CANCER 2010. Phase I/II study of peptide vaccination associated with tumoral immunomodulation with proinflammatory cytokines and imiquimod in patients with advanced metastatic melanoma. 2010-020435-40. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020435-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
83.	CENTRE DU CANCER 2010. Phase I/II study of peptide vaccination associated with tumoral immunomodulation with proinflammatory cytokines and imiquimod in patients with advanced metastatic melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020435-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
84.	CENTRE DU CANCER DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC 2012. Phase I/II study of peptide vaccination associated with GM-CT-01, a galactomannan oligomer that inhibits galectin-3, in patients with advanced metastatic melanoma. 2010-018638-29. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018638-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
85.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE & DENSMORE PHARMACEUTICALS 2012. Influence of Oral Treatment With Citicoline for the Prevention of Radiation Optic Neuropathy in Patients Treated for Uveal Melanomas With Proton Beam Therapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338389	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
86.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE & DENSMORE PHARMACEUTICALS 2011. Influence of Oral Treatment With Citicoline for the Prevention of Radiation Optic Neuropathy in Patients Treated for Uveal Melanomas With Proton Beam Therapy. [Online: ClinicalTrials.gov	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	(VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01338389	
87.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE 2017. Prevention of Neovascular Glaucoma by Intravitreal Injections of Anti-VEGF in Patients Treated With Proton Therapy for a Large Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172299	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
88.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE 2017. Prevention of Neovascular Glaucoma by Intravitreal Injections of Anti-VEGF in Patients Treated With Proton Therapy for a Large Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03172299	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
89.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS 2013. Sorafenib and Radioembolization With Sir-Spheres® for the Treatment of Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01893099	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
90.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS 2013. Sorafenib and Radioembolization With Sir-Spheres® for the Treatment of Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01893099	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
91.	CENTRE OSCAR LAMBRET 2009. Imatinib Mesylate And Cyclophosphamide In Metronomic Administration: Dose Escalation Study Of Imatinib Mesylate. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01046487	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
92.	CENTRE OSCAR LAMBRET, NOVARTIS & NATIONAL CANCER INSTITUTE FRANCE 2005. Imatinib in Adult Patients With Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00421317	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
93.	CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN 2015a. Randomized Phase II Trial of SIRT and TACE in Liver Metastases of Uveal Melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002439-32	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
94.	CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN 2015b. A Randomized Phase II Trial of Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 (SIRT) in Comparison to Transarterial Chemoembolization with Cisplatin (TACE) in Patients with Liver Metastases from U. 2014-002439-32. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002439-32	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

95.	CHARITÉ – UNIVERSITY MEDICINE BERLIN 2012. Investigation of Radiation Retinopathy (RadiRet Study) Subtitle: Influence of Lucentis® on radiation retinopathy after irradiation of choroidal melanoma. 2011-004463-69. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004463-69	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
96.	CHARITÉ – UNIVERSITY MEDICINE BERLIN 2012. Investigation of Radiation Retinopathy (RadiRet Study). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004463-69	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
97.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN 2003. Study of Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168870	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
98.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN 2015. TTT Versus TTT and Triamcinolone to Decrease Exudation in Choroidal Melanoma After Proton Beam Therapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02379000	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
99.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN 2016. Transarterial Radioembolisation in Comparison to Transarterial Chemoembolisation in Uveal Melanoma Liver Metastasis. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02936388	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
100.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2005. Study of Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168870	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
101.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2016. Transarterial Radioembolisation in Comparison to Transarterial Chemoembolisation in Uveal Melanoma Liver Metastasis. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02936388	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
102.	CHARITE UNIVERSITY, B. G. 2015. TTT Versus TTT and Triamcinolone to Decrease Exudation in Choroidal Melanoma After Proton Beam Therapy. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02379000	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
103.	CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1998. Colony-Stimulating Factors in Treating Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003597	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
104.	CLAVIS PHARMA AS 2005. A phase II Clinical Study of CP-4055 in patients with metastatic melanoma not previous treated with chemotherapy. 2005-000690-22. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000690-22	
105.	CLAVIS PHARMA ASA 2007. A multicentre, dose finding, phase II Study of CP-4055 in combination with Sorafenib in patients with metastatic malignant melanoma. 2007-000915-28. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000915-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
106.	CLINIQUES UNIVERSITAIRES ST LUC 2009. A one year, open, prospective study on the role of quarterly intravitreal injections of Lucentis 0,5 mg (ranibizumab) in preventing of delaying progression of radiation retinopathy in eyes treated. 2008-008720-33. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008720-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
107.	CLINIQUES UNIVERSITAIRES ST LUC 2009. A one year, open, prospective study on the role of quarterly intravitreal injections of Lucentis 0,5 mg (ranibizumab) in preventing of delaying progression of radiation retinopathy in eyes treated with Iodine 125 plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma /full-title-trial. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008720-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
108.	COLUMBIA UNIVERSITY & PFIZER 2014. Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02223819	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
109.	COLUMBIA UNIVERSITY & PFIZER 2015. Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02223819	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
110.	CRAIG L SLINGLUFF JR, NATIONAL CANCER INSTITUTE & UNIVERSITY OF VIRGINIA 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705640	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
111.	CRAIG L SLINGLUFF, J. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00705640	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
112.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE & BIOMED VALLEY DISCOVERIES INC 2018. A Phase II Study of BVD-523 in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417739	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

113.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE & BIOMED VALLEY DISCOVERIES INC 2018. A Phase II Study of BVD-523 in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03417739	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
114.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER, MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, BRIGHAM WOMEN'S HOSPITAL & SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. 2010. STA-9090(Ganetespib) in Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200238	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
115.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER, MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL, BRIGHAM WOMEN'S HOSPITAL & SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. 2010. STA-9090(Ganetespib) in Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01200238	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
116.	DAVID MINOR M. D. , CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER, JEFFERSON MEDICAL COLLEGE OF THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & UNIVERSITY OF CHICAGO 2016. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
117.	DAVID MINOR MD, CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER, JEFFERSON MEDICAL COLLEGE OF THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, UNIVERSITY OF CHICAGO & CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2016. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
118.	DEL CATH SYSTEMS INC & IQVIA BIOTECH 2016. Percutaneous Hepatic Perfusion in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678572	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
119.	DEL CATH SYSTEMS INC & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Hepatic Arterial Infusion With Melphalan Compared With Standard Therapy in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases Due to Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00324727	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
120.	DEL CATH SYSTEMS INC 2012. Expanded Access Study of Melphalan With Delcath CS-PHP System in Patients With Ocular/Cutaneous Melanoma Mets to Liver. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01728051	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

121.	DELGATH SYSTEMS INC 2016. A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with Hepatic-Dominant Ocular Melanoma. 2015-000417-44. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
122.	DELGATH SYSTEMS INC 2021. An Open-Label Expanded Access Study of the Melphalan/Hepatic Delivery System (HDS) in Patients With Hepatic Dominant Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05022901	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
123.	DELGATH SYSTEMS INC. & IQVIA BIOTECH 2016. Percutaneous Hepatic Perfusion in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02678572	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
124.	DELGATH SYSTEMS INC. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Hepatic Arterial Infusion of Melphalan With Hepatic Perfusion in Treating Patients With Unresectable Liver Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00096083	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
125.	DELGATH SYSTEMS INC. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Hepatic Arterial Infusion With Melphalan Compared With Standard Therapy in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases Due to Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324727	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
126.	DELGATH SYSTEMS INC. An Open-Label Expanded Access Study of the Melphalan/Hepatic Delivery System (HDS) in Patients With Hepatic Dominant Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022901	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
127.	DELGATH SYSTEMS INC. Expanded Access Study of Melphalan With Delcath CS-PHP System in Patients With Ocular/Cutaneous Melanoma Mets to Liver. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728051	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
128.	DELGATH SYSTEMS, I. 2015. A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with cancer of the eye that has spread to the liver. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
129.	EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP & NATIONAL CANCER INSTITUTE Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093678	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

130.	EISAI INC & MERCK, S. A. D. C. 2015. A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02501096	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
131.	EISAI LTD 2017. Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
132.	EISAI LTD. 2017. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. 2017-000300-26. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
133.	EMORY UNIVERSITY & MERCK SHARP AND DOHME CORP. 2016. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02858869	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
134.	EMORY UNIVERSITY 2007. Investigative Trial of Interferon Alpha-2b To Shrink Cancer of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621439	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
135.	EMORY UNIVERSITY 2008. Investigative Trial of Interferon Alpha-2b To Shrink Cancer of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621439	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
136.	EMORY UNIVERSITY 2013. Definity for Ultrasound of Intraocular Tumors. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01930968	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
137.	EMORY UNIVERSITY 2022. Definity for Ultrasound of Intraocular Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01930968	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
138.	EMORY UNIVERSITY, MERCK SHARP & DOHME CORP. 2016. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
139.	EORTC 2004. Extended schedule, escalated dose Temozolomide versus Dacarbazine in Stage IV Metastatic Melanoma: A Randomized Phase III Study of the EORTC Melanoma Group. 2004-000654-23. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000654-23	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

140.	ERASMUS M. C. CANCER INSTITUTE 2019. Gene therapy for patients with MAGE-C2-positive melanoma and head and neck cancer. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000657-31	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
141.	ERASMUS MC CANCER INSTITUTE 2019. Adoptive therapy with TCR gene-engineered T cells to treat patients with MAGE-C2-positive melanoma and head and neck cancer. 2019-000657-31. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000657-31	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
142.	ERASMUS MEDICAL CENTER, LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, DUTCH CANCER SOCIETY, STICHTING COOLSINGEL ROTTERDAM GRANT & JAN IVO STICHTING GRANT 2020. MAGE-C2 TCR T Cell Trial to Treat Melanoma and Head and Neck Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04729543	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
143.	ERASMUS MEDICAL CENTER, LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER, RESEARCH DUTCH CANCER SOCIETY, STICHTING COOLSINGEL ROTTERDAM GRANT & JAN IVO STICHTING GRANT 2020. MAGE-C2 TCR T Cell Trial to Treat Melanoma and Head and Neck Cancer. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04729543	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
144.	ERIC BERNICKER M. D. 2016. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831933	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
145.	ERIC BERNICKER MD & THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE 2017. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
146.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH & TREATMENT OF CANCER - EORTC 2005. Intravenous or Hepatic Arterial Infusion of Fotemustine in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases From Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110123	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
147.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH TREATMENT OF CANCER - EORTC & NCIC CLINICAL TRIALS GROUP 2011. Adjuvant PEG Intron in Ulcerated Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502696	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

148.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH TREATMENT OF CANCER - EORTC 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036816	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
149.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH TREATMENT OF CANCER - EORTC 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00036816	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
150.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH TREATMENT OF CANCER 2012. Adjuvant peginterferon alfa-2b for 2 years vs Observation in patients with an ulcerated primary cutaneous melanoma with T(2-4)bN0M0: a randomized phase III trial of the EORTC Melanoma Group. 2009-010273-20. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010273-20	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
151.	EUROPEAN ORGANISATION FOR THE RESEARCH TREATMENT OF CANCER 2004. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
152.	EUROPEAN ORGANISATION FOR THE RESEARCH TREATMENT OF CANCER 2005. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group. 2004-002245-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
153.	F. HOFFMANN LA ROCHE LTD 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
154.	FAMEWAVE LTD. & KITOVPHARMA 2015. Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
155.	FARON PHARMACEUTICALS LTD 2018a. A Phase I/II Open-Label, Three-Part, Dose-Finding and Separate Cohort Expansion Trial to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of Repeated Doses of CLEVER-1 Antibody FP-1305, in. 2018-002732-24. [Online: EU Clinical	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002732-24	
156.	FARON PHARMACEUTICALS LTD 2018b. A Study to evaluate safety, tolerability and preliminary efficacy of FP-1305 in cancer patients. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002732-24	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
157.	FEDERICO I. I. UNIVERSITY 2020. Uveal Melanoma and Brachytherapy: Long-term Outcomes. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04577742	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
158.	FEDERICO II UNIVERSITY 2011. Uveal Melanoma and Brachytherapy: Long-term Outcomes. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04577742	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
159.	FOGHORN THERAPEUTICS INC 2021. FHD-286 in Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04879017	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
160.	FOGHORN THERAPEUTICS INC. 2021. FHD-286 in Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04879017	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
161.	FONDAZIONE MELANOMA ONLUS 2016. 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 wit. 2014-004842-92. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
162.	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER, INCYTE CORPORATION, NATIONAL CANCER INSTITUTE & UNIVERSITY OF VIRGINIA 2013. Epacadostat and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01961115	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
163.	FRED HUTCHINSON CANCER RESEARCH CENTER, INCYTE CORPORATION, NATIONAL CANCER INSTITUTE & UNIVERSITY OF VIRGINIA 2013. Epacadostat and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01961115	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
164.	FREISTAAT BAYERN 2011. A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dacarbazine (DTIC) in patients with advanced melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002611-29	
165.	FREISTAAT BAYERN 2012. A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dacarb. 2011-002611-29. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002611-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
166.	GLAXOSMITHKLINE 2010. Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01328106	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
167.	GLAXOSMITHKLINE 2010. Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328106	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
168.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS 2008. A Phase III Study to Test the Benefit of a New Kind of Anti-cancer Treatment in Patients With Melanoma, After Surgical Removal of Their Tumor. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002447-16	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
169.	GLAXOSMITHKLINE RESEARCH AND DEVELOPMENT LIMITED 2012. A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib compared to two placebos (inactive drugs) in the treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma after surgery. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
170.	GLAXOSMITHKLINE RESEARCH DEVELOPMENT LIMITED 2013. COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBINATION with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADJUVANT treatment of high-risk BRAF V600 muta. 2012-001266-15. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
171.	GLAXOSMITHKLINE S. A. 2015. A study of dabrafenib with trametinib in patients with melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

172.	GLAXOSMITHKLINE S.A. 2015. Phase II biomarker study evaluating the upfront combination of BRAF inhibitor dabrafenib with MEK inhibitor trametinib versus the combination after eight weeks of monotherapy with dabrafenib or tra. 2012-004577-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
173.	GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH & THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE 2013. New Biopsy Technique for Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01924923	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
174.	GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH & THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2013. New Biopsy Technique for Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01924923	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
175.	GRUPO ESPAÑOL MULTICISPLINAR DE MELANOMA 2016. Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma. 2015-004429-15. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
176.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2016. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
177.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2015. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
178.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA & MFAR 2020. Durvalumab (MEDI4736) Plus Cediranib in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04184518	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
179.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA 2020. Phase II, Open-Label Study of preliminary efficacy of Durvalumab (MEDI4736) in Combination with Cediranib in Patients with Metastatic Uveal Melanoma. 2019-001045-40. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001045-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

180.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA M FAR 2019. Durvalumab (MEDI4736) Plus Cediranib in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184518	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
181.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER RESEARCH INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Dendritic Cell Vaccination During Lymphoid Reconstruction. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313508	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
182.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER RESEARCH INSTITUTE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Dendritic Cell Vaccination During Lymphoid Reconstruction. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313508	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
183.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER RESEARCH INSTITUTE, PFIZER & ACROTECH BIOPHARMA LLC 2021. Binimetinib Plus Belinostat for Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05170334	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
184.	HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION 2011. Assessing the Clinical Effectiveness of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01438658	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
185.	HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION 2011. Assessing the Clinical Effectiveness of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01438658	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
186.	HASUMI INTERNATIONAL RESEARCH FOUNDATION 2020. IKKb-matured, RNA-loaded Dendritic Cells for Metastasised Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04335890	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
187.	HASUMI INTERNATIONAL RESEARCH FOUNDATION 2020. IKKb-matured, RNA-loaded Dendritic Cells for Metastasised Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335890	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
188.	HAUTKREBSZENTRUM BUXTEHUDE ELBEKLINIKEN STADE BUXTEHUDE 2021. Feasibility study on electronically aided patient management “Kaiku Health” to improve early detection of adverse events in melanoma patients under immune-oncology (IO) combination therapy. [Online: German Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://www.drks.de/DRKS00024401	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

189.	HOFFMANN-LA ROCHE 2020. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04551352	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
190.	HOFFMANN-LA ROCHE 2020. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04551352	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
191.	HONORHEALTH RESEARCH INSTITUTE & NOVOCURE LTD. 2021. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05004025	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
192.	HONORHEALTH RESEARCH INSTITUTE & NOVOCURE LTD. 2022. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05004025	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
193.	HUYABIO INTERNATIONAL LLC 2022. 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 w. 2019-002521-30. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002521-30	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
194.	ICHOR MEDICAL SYSTEMS INCORPORATED & MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Safety and Immunogenicity of a Melanoma DNA Vaccine Delivered by Electroporation. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471133	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
195.	ICHOR MEDICAL SYSTEMS INCORPORATED & MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Safety and Immunogenicity of a Melanoma DNA Vaccine Delivered by Electroporation. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00471133	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
196.	ICONIC THERAPEUTICS INC 2016. Study Evaluating Single and Repeated Intravitreal Doses of ICON-1 in Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771340	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
197.	ICONIC THERAPEUTICS, I. 2016. Study Evaluating Single and Repeated Intravitreal Doses of ICON-1 in Patients With Uveal Melanoma. [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771340	
198.	IDEAYA BIOSCIENCES 2019. Study of IDE196 in Patients With Solid Tumors Harboring GNAQ/11 Mutations or PRKC Fusions. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03947385	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
199.	IDEAYA BIOSCIENCES 2019. Study of IDE196 in Patients With Solid Tumors Harboring GNAQ/11 Mutations or PRKC Fusions. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03947385	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
200.	IMMODULON THERAPEUTICS LTD 2018. A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination with Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Melanoma. 2018-001346-34. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001346-34	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
201.	IMMUNOCORE LIMITED 2016a. An Open-label, Multi-Center, Rollover Study in Patients with Advanced Melanoma After Completing an IMCgp100 Clinical Study. 2016-002236-32. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002236-32	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>A2 - Falsche Indikation</u>
202.	IMMUNOCORE LIMITED 2016c. 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 Compa. 2015-002971-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002971-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Indikation
203.	IMMUNOCORE LIMITED 2017a. A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>RCT 202 - bereits in Kapitel 4.3.1. beschrieben</u>
204.	IMMUNOCORE LIMITED 2017b. A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U. 2015-003153-18. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	<u>Ausschlussgrund:</u> <u>RCT 202 - bereits in Kapitel 4.3.1. beschrieben</u>
205.	IMMUNOCORE LTD & CLINIGEN, I. A Cohort IND Expanded Access Program for Supporting Patient Access to Tebentafusp. [Online: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18]	<u>Ausschlussgrund:</u> A5 - Laufende

	ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960891	Studie, keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (PAS)
206.	IMMUNOCORE LTD 2017. Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03070392	<u>Ausschlussgrund:</u> RCT 202 - bereits in Kapitel 4.3.1. beschrieben
207.	IMMUNOCORE LTD 2017a. IMCgp100-401 Rollover Study. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889861	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Indikation
208.	IMMUNOCORE LTD 2017b. Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392	<u>Ausschlussgrund:</u> RCT 202 - bereits in Kapitel 4.3.1. beschrieben
209.	IMMUNOCORE LTD. 2020. A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos. 2019-004046-16. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Indikation
210.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL & INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538028	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
211.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 2017a. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. 2016-004989-25. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
212.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 2017b. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCAGN01949 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. 2016-002079-93. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002079-93	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
213.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03538028	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

214.	<p>INCYTE CORPORATION 2017. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced S. 2016-004289-25. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25</p>	<p><u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention</p>
215.	<p>INCYTE CORPORATION 2018. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epcadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Maligna. 2017-001743-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12</p>	<p><u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention</p>
216.	<p>INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652077</p>	<p><u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention</p>
217.	<p>INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03652077</p>	<p><u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention</p>
218.	<p>INCYTE CORPORATION 2020. A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint Inhibitor-Naïve With Selected Solid Tumors. 2020-000157-27. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27</p>	<p><u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention</p>
219.	<p>INSTITUT CATALÀ D ONCOLOGIA 2011. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center. 2010-024415-14. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14</p>	<p><u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention</p>
220.	<p>INSTITUT CATALÀ D ONCOLOGIA 2011. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center, non randomized open label study of Ipilimumab (anti CTLA-4) administered as first line monotherapy in adults patients with metastatic uveal melanoma" - MelUv1. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14</p>	<p><u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention</p>
221.	<p>INSTITUT CURIE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Metastatic Choroid</p>	<p><u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention</p>

	Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897624	
222.	INSTITUT CURIE & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2009. Temozolomide and Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217398	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
223.	INSTITUT CURIE 2009. Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Metastatic Choroid Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00897624	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
224.	INSTITUT CURIE 2009. Etude de phase II monocentrique associant Bevacizumab et Temozolomide chez des patients atteints de mélanome uvéal en première ligne métastatique. 2009-011751-46. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011751-46	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
225.	INSTITUT CURIE 2009. Etude de phase II monocentrique associant Bevacizumab et Temozolomide chez des patients atteints de mélanome uvéal en première ligne métastatique. - BEVATEM. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011751-46	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
226.	INSTITUT CURIE 2011. Study of Circulating Tumoral DNA in Metastatic Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334008	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
227.	INSTITUT CURIE 2011. Study of Circulating Tumoral DNA in Metastatic Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01334008	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
228.	INSTITUT CURIE 2013a. Circulating Tumoral DNA in Choroidal Melanoma (ctDNA MU). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875652	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
229.	INSTITUT CURIE 2013b. Endoresection of the Tumor Scar or Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Large Uveal Melanomas (Endoresection-Laser). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02874040	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
230.	INSTITUT CURIE 2014. Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849145	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

231.	INSTITUT CURIE 2016. Study of the Activity of PD-1 Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03964298	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
232.	INSTITUT CURIE 2016a. Circulating Tumoral DNA in Choroidal Melanoma (ctDNA MU). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02875652	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
233.	INSTITUT CURIE 2016b. Endoresection of the Tumor Scar or Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Large Uveal Melanomas (Endoresection-Laser). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874040	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
234.	INSTITUT CURIE 2016c. Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02849145	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
235.	INSTITUT CURIE 2017. Study of the Activity of PD-1 Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03964298	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
236.	INSTITUT CURIE 2019. Communicating With Patients on Cancer Resistance to Treatment: the Development of a Communication Tool. (HECTOR). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04118062	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
237.	INSTITUT CURIE 2020. Follow-up of Patients With Uveal Melanoma Adapted to the Risk of Relapse (SALOME). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04424719	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
238.	INSTITUT CURIE 2020a. Early Integration of Supportive Care for Metastatic Uveal Melanoma Patients (EarlyTogether). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04728113	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
239.	INSTITUT CURIE 2020b. Follow-up of Patients With Uveal Melanoma Adapted to the Risk of Relapse (SALOME). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04424719	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
240.	INSTITUT CURIE 2021. Communicating With Patients on Cancer Resistance to Treatment: the Development of a Communication Tool. (HECTOR). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04118062	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
241.	INSTITUT CURIE 2021. Early Integration of Supportive Care for Metastatic Uveal Melanoma Patients (EarlyTogether). [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04728113	
242.	INSTITUT CURIE, SERVIER & UNICANCER 2009. Comparison Between Fotemustin to Intensive Surveillance in Patients With High Risk Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02843386	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
243.	INSTITUT CURIE, SERVIER & UNICANCER 2016. Comparison Between Fotemustin to Intensive Surveillance in Patients With High Risk Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02843386	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
244.	INSYS THERAPEUTICS INC & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00538850	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
245.	INXMED CO. LTD. 2020. IN10018 Monotherapy and Combination Therapy for Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04109456	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
246.	IRISH CLINICAL ONCOLOGY RESEARCH GROUP CLG TRADING AS CANCER TRIALS IRELAND 2017. 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. 2016-005197-35. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
247.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA 2006. O6-alkylguanine-DNA-alkyltransferase modulation study Fotemustine plus Temozolomide phase I/II. 2006-002168-24. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002168-24	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
248.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA 2009. Phase III, randomized, double blind trial on Vitamin D supplementation for resected stage II melanoma patients. - MelaVid. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012049-46	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
249.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA 2010. Phase III, randomized, double blind trial on Vitamin D supplementation for resected stage II melanoma patients. 2009-012049-46. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012049-46	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

250.	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. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002172-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
251.	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI 2012. Potentiating clinical and immunological effects of chemotherapy by neutralizing acidic pH at tumor site: a phase II randomized study in melanoma patients. 2012-002059-40. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002059-40	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
252.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' 2006. Pilot Study with fixed dose of Cisplatinum in combination with esomeprazole (dose-ranging) as salvage treatment in patients with pre-treated advanced/methastatic melanoma. 2006-003978-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003978-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
253.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA 2009. Peptide-based vaccine in combination or not with chemotherapy in melanoma patients: a phase II randomized clinical study. - ND. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008211-26	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
254.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA` 2009. Peptide-based vaccine in combination or not with chemotherapy in melanoma patients: a phase II randomized clinical study. 2008-008211-26. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008211-26	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
255.	IVANA K. KIM & MASSACHUSETTS EYE EAR INFIRMARY 2018. Dexamethasone Implant for Retinal Detachment in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04082962	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
256.	IVANA K. KIM 2019. Dexamethasone Implant for Retinal Detachment in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04082962	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
257.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336763	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

258.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02336763	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
259.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2004. Optical Coherence Tomography of Retinal Abnormalities Associated With Choroidal Nevus, Choroidal Melanoma and Choroidal Melanoma Treated With Iodine-125 Brachytherapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00346372	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
260.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2005. Cytogenetic Study of Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344799	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
261.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00351728	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
262.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006a. Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone <Scientific_title/> <Acronym/>. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00351728	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
263.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006b. Cytogenetic Study of Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00344799	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
264.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006c. Optical Coherence Tomography of Retinal Abnormalities Associated With Choroidal Nevus, Choroidal Melanoma and Choroidal Melanoma Treated With Iodine-125 Brachytherapy <Scientific_title/> <Acronym/>. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00346372	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
265.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER, PFIZER & SCHERING-PLOUGH 2008. Temozolomide and Sunitinib Malate in Treating Patients With Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005472	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
266.	JOSE LUTZKY M. D. & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2020. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04552223	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

267.	JOSE LUTZKY MD, BRISTOL-MYERS SQUIBB, UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE & UNIVERSITY OF MIAMI 2020. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552223	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
268.	JOSÉ MARÍA PIULATS RODRÍGUEZ & INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2021. Phase I/II Study of AloCelyvir in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05047276	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
269.	JOSÉ MARÍA PIULATS RODRÍGUEZ, INSTITUTO DE SALUD CARLOS III & INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA DE BELLVITGE 2021. Phase I/II Study of AloCelyvir in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047276	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
270.	KEZAR LIFE SCIENCES INC. 2021. KZR-261 in Subjects With Advanced Solid Malignancies. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047536	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
271.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2008. Treatment Of Radiation Retinopathy Trial. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00811200	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
272.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2009. Treatment Of Radiation Retinopathy Trial. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811200	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
273.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2013. Laparoscopische Intra-operatieve fluorescente beeldvorming van oogmelanoom lever metastasen. [Online: Netherlands Trial Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/3700	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
274.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2019. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04283890	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
275.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04283890	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
276.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020a. Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN). 2018-004248-49. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

277.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020b. A study for patients with metastatic uveal melanoma, in which treatment with ipilimumab and nivolumab is combined with hepatic percutaneous perfusion. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
278.	LINNAEUS THERAPEUTICS INC., MERCK SHARP & DOHME CORP. 2019. Phase 1 Study to Determine the MTD, Safety, Tolerability, PK and Preliminary Anti-tumor Effects of LNS8801 alone and With Pembrolizumab. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130516	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
279.	LOKON PHARMA A. B. 2019. Clinical evaluation of virus therapy for malignant melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003300-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
280.	LOKON PHARMA AB 2019. A Phase I/II Trial Investigating LOAd703 in Combination with Atezolizumab in Malignant Melanoma. 2019-003300-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003300-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
281.	LUDWIG-MAXIMILIANS - UNIVERSITY OF MUNICH 1999. Melanoma Inhibitory Activity (MIA): A Serological Marker for Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406900	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
282.	LUMC LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE 2013. Phase II trial with melphalan for percutaneous chemosaturation (CS-PHP-Mephalan) in treating unresectable liver metastases of uveal melanoma. [Online: Netherlands Trial Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/3947	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
283.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
284.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Autologous CD8+ SLC45A2-Specific T Lymphocytes With Cyclophosphamide, Aldesleukin, and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068624	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
285.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER & LYVGEN BIOPHARMA HOLDINGS LIMITED 2021. Study of LVGN3616 and LVGN6501±LVGN7409 in Combination With Nab-Paclitaxel or Bevacizumab and Cyclophosphamide in Metastatic Solid Tumors. [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05075993	
286.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585194	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
287.	M. D. ANDERSON CANCER CENTER 2017. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025256	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
288.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & GENTA INCORPORATED 2010. Genasense, Carboplatin, Paclitaxel (GCP) Combination in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01200342	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
289.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & LYVGEN BIOPHARMA HOLDINGS LIMITED 2021. Study of LVGN3616 and LVGN6501±LVGN7409 in Combination With Nab-Paclitaxel or Bevacizumab and Cyclophosphamide in Metastatic Solid Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05075993	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
290.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
291.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2016. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
292.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Autologous CD8+ SLC45A2-Specific T Lymphocytes With Cyclophosphamide, Aldesleukin, and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068624	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
293.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE Heparin or M-EDTA in Preventing Catheter-Related Infections and Blockages in Patients at High Risk for a Catheter-Related Infection. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378781	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
294.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2000. Sentinel Lymph Node (SLN) Biopsy for Conjunctival/Eyelid Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00386906	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

295.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2005. Melanoma Vaccine With Peptides and Leuprolide. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00254397	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
296.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2018. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025256	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
297.	MACROGENICS INC 2019. Study of MGC018 Alone and in Combination with MGA012 in Patients with Advanced Solid Tumors. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
298.	MACROGENICS INC. 2019. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti-B7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination with MGA012 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients with Advanced Sol. 2018-003555-38. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
299.	MANCHESTER UNIVERSITY NHS FOUNDATION TRUST & NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH UNITED KINGDOM 2016. Validation of a Virtual Model of Service Delivery for Choroidal Nevi. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707133	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
300.	MARIA ANTONIA SAORNIL ALVAREZ 2010. Influencia del acetónido de triamcinolona y del ranibizumab en la retinopatía post irradiación en el melanoma de úvea. 2009-010336-18. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010336-18	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
301.	MASONIC CANCER CENTER UNIVERSITY OF MINNESOTA 2019. Radiation and Combination Immunotherapy for Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850691	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
302.	MASSACHUSETTS EYE EAR INFIRMARY & GENENTECH INC. 2008. Ranibizumab in Combination With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00765921	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
303.	MASSACHUSETTS EYE EAR INFIRMARY GENENTECH INC. 2008. Ranibizumab in Combination With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765921	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

304.	MASSACHUSETTS EYE EAR INFIRMARY, M.D. ANDERSON CANCER CENTER & WILLS EYE 2011. In Vivo Confocal Microscopy Study of Pigmented Conjunctival Lesions. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993654	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
305.	MAYO CLINIC & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2019. Modified Virus VSV-IFNbetaTYRP1 in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03865212	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
306.	MAYO CLINIC & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2019. Modified Virus VSV-IFNbetaTYRP1 in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03865212	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
307.	MED. UNIV. WIEN UNIV. KLINIK FÜR DERMATOLOGIE 2011. CD20-Immunotargeting in Stage IV Melanoma Patients- A Prospective, Open Label, Two-Period Pilot Study to Evaluate Overall Tumor Responsive Rate. 2010-023277-19. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023277-19	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
308.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2009. Hypofractionated Stereotactic Linear Accelerator Radiotherapy of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872391	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
309.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2009. Hypofractionated Stereotactic Linear Accelerator Radiotherapy of Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00872391	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
310.	MEDIMMUNE 2012. A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors. 2012-002206-52. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
311.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & DEFENSE, U. S. D. O. 2013. Clinical and Histopathologic Characteristics of BAP1 Mutations. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01773655	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
312.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1997. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003022	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

313.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Temozolomide and Thalidomide in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005815	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
314.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Temozolomide and Interferon Alfa in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027742	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
315.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Temozolomide, Thalidomide, and Lomustine in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072345	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
316.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00398073	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
317.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003022	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
318.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Temozolomide and Thalidomide in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005815	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
319.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Temozolomide and Interferon Alfa in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00027742	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
320.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Temozolomide, Thalidomide, and Lomustine in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00072345	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
321.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Melanoma. [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00398073	
322.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2010. RAD001 (Everolimus) and Pasireotide (SOM230) LAR in Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252251	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
323.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2010. RAD001 (Everolimus) and Pasireotide (SOM230) LAR in Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01252251	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
324.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE 2013. Clinical and Histopathologic Characteristics of BAP1 Mutations. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01773655	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
325.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2006. Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445965	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
326.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00445965	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
327.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Treatment With Intravitreal Avastin for Large Uveal Melanomas. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00596362	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
328.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2008. Treatment With Intravitreal Avastin for Large Uveal Melanomas. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00596362	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
329.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03922880	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
330.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019a. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922880	
331.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019b. A Study To See Why Patients Agree To or Decline To Have Treatment After Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843593	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
332.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK CO. INC. 2012. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. 2012-003030-17. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
333.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK CO. INC. 2013. A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv. 2012-004907-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
334.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK CO. INC. 2015. A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. 2015-000681-55. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
335.	MODULATE THERAPEUTICS LTD 2020. Study to Evaluate the Safety of IMM-01 in Patients With Advanced Solid Tumours. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545827	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
336.	MOHAMED ABDEL-RAHMAN & OHIO STATE UNIVERSITY 2015. Frequency and Clinical Phenotype of BAP1 Hereditary Predisposition Syndrome. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792463	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
337.	MOHAMED ABDEL-RAHMAN 2021. Frequency and Clinical Phenotype of BAP1 Hereditary Predisposition Syndrome. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04792463	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
338.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & EXELISIS 2013. Cabozantinib-S-Malate Compared With Temozolomide or Dacarbazine in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01835145	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

339.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & EXELISIS 2013. Cabozantinib-S-Malate Compared With Temozolomide or Dacarbazine in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01835145	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
340.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 2003. A Phase II Study of Isolated Hepatic Perfusion (IHP) in Patients With Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062933	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
341.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 2005. Lenalidomide (Revlimid) to Treat Advanced Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00109005	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
342.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 1993. Retinoblastoma Biomarker Study. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342797	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
343.	NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER 2013. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814046	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
344.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000a. Sargramostim, Vaccine Therapy, or Sargramostim and Vaccine Therapy in Preventing Disease Recurrence in Patients With Melanoma That Has Been Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01989572	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
345.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000b. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020267	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
346.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020475	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
347.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00032045	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

348.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00032045	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
349.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058279	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
350.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058279	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
351.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089063	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
352.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089063	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
353.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005a. AZD2171 in Treating Patients With Recurrent or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00243061	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
354.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005a. Bortezomib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00288041	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
355.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005b. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00121225	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
356.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005b. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00121225	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
357.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. AZD2171 in Treating Patients With Recurrent or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243061	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
358.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006a. Bortezomib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288041	
359.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006b. Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00329641	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
360.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. VEGF Trap in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450255	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
361.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007a. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00020475	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
362.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007b. VEGF Trap in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00450255	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
363.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2010. Temozolomide or Selumetinib in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143402	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
364.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2010. Temozolomide or Selumetinib in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01143402	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
365.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2011. Cixutumumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01413191	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
366.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2011a. Cixutumumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01413191	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
367.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2011b. Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329641	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

368.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979523	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
369.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013a. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01814046	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
370.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013b. Sargramostim, Vaccine Therapy, or Sargramostim and Vaccine Therapy in Preventing Disease Recurrence in Patients With Melanoma That Has Been Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01989572	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
371.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013c. Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01979523	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
372.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. A Vaccine (CDX-1401) With or Without a Biologic Drug (CDX-301) for the Treatment of Patients With Stage IIB-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129075	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
373.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. A Vaccine (CDX-1401) With or Without a Biologic Drug (CDX-301) for the Treatment of Patients With Stage IIB-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02129075	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
374.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02363283	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
375.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02363283	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
376.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326258	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
377.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2018. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258	
378.	NATIONAL CANCER INSTITUTE, INSTITUT CURIE PARIS, MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER & MOFFITT CANCER CENTER P2C 2012. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587352	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
379.	NATIONAL CANCER INSTITUTE, MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER, MOFFITT CANCER CENTER P. C. & INSTITUT CURIE PARIS 2012. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01587352	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
380.	NATIONAL EYE INSTITUTE 1986. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000124	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
381.	NATIONAL INSTITUTES FOR QUANTUM RADIOLOGICAL SCIENCE & TECHNOLOGY NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES 2016. Clinical Trial for Hypofractionated (4 Fraction) Heavy Ion Therapy for Ocular / Choroidal Melanoma. [Online: JPRN (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025673	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
382.	NATIONAL INSTITUTES FOR QUANTUM RADIOLOGICAL SCIENCE & TECHNOLOGY NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES 2018. Evaluation of the Safety of Scanning Beam Carbon-ion Therapy for Ocular / Choroidal Malignant Melanoma. [Online: JPRN (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036221	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
383.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1994. Carboxyamidotriazole and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Refractory Lymphomas. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019019	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
384.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. MS-275 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020579	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
385.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Lenalidomide, Sunitinib, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage IV Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00482911	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

386.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Lenalidomide, Sunitinib, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage IV Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00482911	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
387.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES & GENENTECH INC 2010. Ranibizumab as Adjuvant Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma (Cohort 2). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01251978	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
388.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES & GENENTECH, I. 2010. Ranibizumab as Adjuvant Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma (Cohort 2). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01251978	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
389.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2007. Lucentis as an Adjuvant Therapy With TTT-ICG Based in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00680225	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
390.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2008. Lucentis as an Adjuvant Therapy With TTT-ICG Based in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00680225	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
391.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2009. Long Term Results of Combined Transpupillary Thermotherapy (TTT) Indocyanine Green (ICG) Based Photodynamic Therapy (PDT) in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01253759	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
392.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2009. Long Term Results of Combined Transpupillary Thermotherapy (TTT) Indocyanine Green (ICG) Based Photodynamic Therapy (PDT) in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01253759	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
393.	NKI-AVL 2011. A study to find out whether treating patients who have liver metastases from eye melanoma with radiofrequency ablation combined with ipilimumab, will kill the tumor without them having too many adverse events. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
394.	NKI-AVL 2012. A study to detect the effect of radiofrequent ablation in combination with ipilimumab in patients with eye melanoma that spread out to the liver. [Online: Netherlands Trial Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://trialregister.nl/trial/3327	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

395.	NKI-AVL 2012. Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM). 2011-004200-38. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
396.	NKI-AVL 2013. A trial with patients who have a tumor that is too big to resect via operation, to treat them with systemic treatment to downsize the tumor, so that after 8 weeks the tumor can be resected and the patient is cured. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
397.	NKI-AVL 2013. Cytoreductive treatment of dabrafenib combined with trametinib to allow complete surgical resection in patients with BRAF mutated, prior unresectable stage III or IV melanoma. 2013-002616-28. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
398.	NOVARTIS PHARMA SERVICES 2013. A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma. 2013-000281-11. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000281-11	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
399.	NOVARTIS PHARMA SERVICES 2013. A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000281-11	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
400.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG 2012a. A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectab. 2011-006088-23. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006088-23	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
401.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG 2012b. A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjec. 2011-006087-49. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006087-49	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

402.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS & NOVARTIS 1998. Yttrium Y 90 SMT 487 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006368	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
403.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS & NOVARTIS 2011. Safety and Efficacy of AEB071 in Metastatic Uveal Melanoma Patients. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01430416	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
404.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS & NOVARTIS 2016. A Phase I Study of LXS196 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601378	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
405.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS & NOVARTIS Compassionate Use Program to Access Trametinib and Dabrafenib for Patients With BRAFmutation-positive Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04489433	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
406.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2011. Safety and Efficacy of AEB071 in Metastatic Uveal Melanoma Patients. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01430416	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
407.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2015. A Phase I Study of LXS196 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601378	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
408.	OHIO STATE UNIVERSITY COMPREHENSIVE CANCER CENTER, NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK & CELGENE CORPORATION 2008. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00738361	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
409.	OHIO STATE UNIVERSITY COMPREHENSIVE CANCER CENTER, NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK & CELGENE CORPORATION 2008. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00738361	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
410.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013. Vascular Response to Brachytherapy Using Functional OCT. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01955941	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

411.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013a. Blood Vessel Patterns in Small Choroidal Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955915	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
412.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013b. Vascular Response to Brachytherapy Using Functional OCT. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955941	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
413.	ONCOHOST LTD 2019. Predicting Responsiveness in Oncology Patients Based on Host Response Evaluation During Anti Cancer Treatments. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04056247	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
414.	OREGON HEALTH, SCIENCE UNIVERSITY & NATIONAL EYE INSTITUTE 2018. Observational Study of Iris Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809585	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
415.	OSAKA MEDICAL COLLEGE & KYOTO UNIVERSITY RESEARCH REACTOR INSTITUTE 2017. Pilot clinical study of boron neutron capture therapy on choroidal malignant melanoma. [Online: JPRN (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033598	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
416.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2011. Liver Transplantation and Uveal Malignant Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311466	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
417.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2011. Liver Transplantation and Uveal Malignant Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01311466	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
418.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2013. A national phase IV study with Ipilimumab for patients with advanced malignant melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
419.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2013. Phase IV ipilimumab in melanoma A National, Multicenter, Interventional Study in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. 2013-002408-15. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
420.	OSPEDALE S. RAFFAELE DI MILANO 2012. Contrast Enhanced Ultrasound (Ceus) in Uveal Melanoma: Quantitative Assessment of Tumor Response to Gamma Knife Radiosurgery (Gkr). 2012-003164-50. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003164-50	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

421.	OSPEDALE S. RAFFAELE DI MILANO 2012. ULTRASOUND (CEUS) IN UVEAL MELANOMA: EVALUATION OF RESPONSE TO GAMMA KNIFE RADIOSURGERY. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003164-50	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
422.	PEKING UNIVERSITY 2020. Research of Pathological Imaging Diagnosis of Ocular Tumors Based on New Artificial Intelligence Algorithm. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695015	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
423.	PETER MACCALLUM CANCER CENTRE 2014. Can reduced dose radiotherapy delivered in standard fractionation improve the therapeutic index for stereotactic treatment of juxtapapillary choroidal melanoma? [Online: ANZCTR (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://anzctr.org.au/ACTRN12614000531617.aspx	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
424.	PFIZER & MERCK SHARP AND DOHME CORP 2020. A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04657991	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
425.	PFIZER 2015. Study Of OX40 Agonist PF-04518600 Alone And In Combination With 4-1BB Agonist PF-05082566. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02315066	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
426.	PFIZER INC. 2021. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Encorafenib and Binimetinib Plus Pembrolizumab Versus Placebo Plus Pembrolizumab in Participants with Braf V600e/K Mutation-Positive Metastatic or Unres. 2020-004850-31. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004850-31	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
427.	PHILOGEN S. P. A. 2007. Dose definition and activity evaluation study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma - L19IL2 in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005737-11	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
428.	PHILOGEN S.P.A. 2008. Dose definition and activity evaluation study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma. 2007-005737-11. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005737-11	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

429.	PLEXXIKON 2017. A Study of PLX2853 in Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03297424	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
430.	PLEXXIKON 2017. A Study of PLX2853 in Advanced Malignancies. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03297424	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
431.	POLARIS GROUP 2012. Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Cisplatin in Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01665183	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
432.	POLARIS GROUP 2012. Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Cisplatin in Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01665183	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
433.	POLARIS GROUP 2013. Ph 1 Study in Subjects With Tumors Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Pemetrexed and Cisplatin. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02029690	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
434.	POLARIS GROUP 2014. Ph 1 Study in Subjects With Tumors Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Pemetrexed and Cisplatin. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02029690	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
435.	PROF. DR. MED. DIRK SCHADENDORF & UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
436.	PROF. DR. MED. DIRK SCHADENDORF 2010. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
437.	PROF. DR. MED. MAX. E. SCHEULEN, CLINASSESS GMBH & UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. A Study of Sorafenib in Patients With Chemo-naive Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01377025	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
438.	PROVECTUS BIOPHARMACEUTICALS INC 2009. A Study to Assess PV-10 Chemoablation of Cancer of the Liver. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00986661	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
439.	PROVECTUS BIOPHARMACEUTICALS INC. & PROVECTUS PHARMACEUTICALS 2009. A Study to Assess PV-10 Chemoablation of	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Cancer of the Liver. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00986661	
440.	QUADRIGA BIOSCIENCES INC. & NOVOTECH PTY LIMITED 2020. Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of QBS10072S. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04430842	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
441.	RADBOUD UNIVERSITY & ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2009. Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Transfected Dendritic Cell Vaccination in High Risk Uveal Melanoma Patients. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00929019	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
442.	RADBOUD UNIVERSITY MEDICAL CENTER & ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2009. Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Transfected Dendritic Cell Vaccination in High Risk Uveal Melanoma Patients. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929019	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
443.	RADBOUD UNIVERSITY NIJMEGEN MEDICAL CENTRE & HOSPITAL, R. E. 2008. mRNA-transfected dendritic cell vaccination in high risk uveal melanoma patients - mRNA-DC vaccination in uveal melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001974-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
444.	RADBOUD UNIVERSITY NIJMEGEN MEDICAL CENTRE 2009. mRNA-transfected dendritic cell vaccination in high risk uveal melanoma patients. 2008-001974-33. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001974-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
445.	RENEURON LTD 2020. First-in-human Phase I/IIa, Open-Label, Prospective Study of the Safety and Tolerability of Subretinally Transplanted Human Retinal Progenitor Cells (hRPC) in Subjects with Retinitis Pigmentosa (RP). 2019-004547-77. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004547-77	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
446.	RICHARD D. CARVAJAL & COLUMBIA UNIVERSITY 2014. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02273219	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
447.	RICHARD D. CARVAJAL & COLUMBIA UNIVERSITY 2021. A Prospective Natural History Study in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04588662	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

448.	RICHARD D. CARVAJAL , ASTRAZENECA & MELANOMA RESEARCH ALLIANCE 2016. Intermittent Selumetinib for Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02768766	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
449.	RICHARD D. CARVAJAL 2014. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02273219	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
450.	RICHARD D. CARVAJAL 2020. A Prospective Natural History Study in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588662	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
451.	ROCHE FARMA S. A. QUE REALIZA EL ENSAYO EN ESPAÑA Y QUE ACTÚA COMO REPRESENTANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD 2021. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH MELANOMA. 2021-002147-29. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
452.	ROCHE FARMA S. A. QUE REALIZA EL ENSAYO EN ESPAÑA Y QUE ACTÚA COMO REPRESENTANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
453.	ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE, NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2012. Axitinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01533948	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
454.	ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE, NATIONAL CANCER INSTITUTE & NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2012. Axitinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01533948	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
455.	ROYAL LIVERPOOL & BROADGREEN UNIVERSITY HOSPITALS TRUST 2011. Neoadjuvant IntraviTreal Ranibizumab treatment in high risk Ocular melanoma patients: A two stage single centre Phase II single arm study (NITRO Trial). 2011-000961-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000961-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

456.	ROYAL LIVERPOOL BROADGREEN UNIVERSITY HOSPITALS TRUST 2011. Research study to investigate if Ranibizumab treatment is safe and effective in patients with Ocular melanoma (eye tumour) before surgery. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000961-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
457.	ROYAL LIVERPOOL UNIVERSITY HOSPITAL 2001. Pain Relief - Tramadol Versus Ibuprofen. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00111046	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
458.	ROYAL LIVERPOOL UNIVERSITY HOSPITAL 2005. Pain Relief - Tramadol Versus Ibuprofen. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00111046	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
459.	RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES 2019. Genetic Predictors of Efficiency and Safety of ICIs in Patients With Different Malignancies (ICIPRESIST-0519). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04025424	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
460.	RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES 2019. Genetic Predictors of Efficiency and Safety of ICIs in Patients With Different Malignancies (ICIPRESIST-0519). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04025424	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
461.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. 2013-000564-29. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000564-29	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
462.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2017. A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
463.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2018. A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. 2016-002114-50. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
464.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2020. A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination with Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Uveal Melanoma Metastases. 2020-003188-24. [Online: EU Clinical Trials Register].	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003188-24	
465.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2020. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04463368	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
466.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2021. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04463368	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
467.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN, KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL, UNIVERSITY HOSPITAL LINKÖPING, UPPSALA UNIVERSITY HOSPITAL, SKANE UNIVERSITY HOSPITAL, UNIVERSITY HOSPITAL UMEÅ & RIGSHOSPITALET DENMARK 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01785316	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
468.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN, KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL, UNIVERSITY HOSPITAL LINKÖPING, UPPSALA UNIVERSITY HOSPITAL, SKANE UNIVERSITY HOSPITAL, UNIVERSITY HOSPITAL UMEÅ & RIGSHOSPITALET DENMARK 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01785316	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
469.	SAN DIEGO PACIFIC ONCOLOGY AND HEMATOLOGY ASSOCIATES 2007. Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00489944	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
470.	SAN DIEGO PACIFIC ONCOLOGY, HEMATOLOGY ASSOCIATES & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00489944	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
471.	SANGUINE BIOSCIENCES 2013. At-Home Research Study for Patients With Autoimmune, Inflammatory, Genetic, Hematological, Infectious, Neurological, CNS, Oncological, Respiratory, Metabolic Conditions. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01931644	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

472.	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V 2007. Multicenter parallel phase II trial of BI 2536 administered as one hour i.v. infusion every 3 weeks in defined cohorts of patients with various solid tumours. A new drug screening program of the EO. 2006-004529-27. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004529-27	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
473.	SEAGEN INC 2021. A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
474.	SEAGEN INC. 2022. An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. 2021-002037-42. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
475.	SEAGEN INC., MERCK SHARP & DOHME CORP. 2021. A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993677	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
476.	SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL 2020. B7H3 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483778	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
477.	SHEFFIELD TEACHING HOSPITALS N. H. S. FOUNDATION TRUST 2018. DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
478.	SHEFFIELD TEACHING HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST 2018. DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. 2017-002435-42. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
479.	SHIELDS & SHIELDS ASSOCIATES 2007. Intravitreal Ranibizumab for the Prevention of Radiation Maculopathy Following Plaque Radiotherapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540930	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
480.	SHIELDS & SHIELDS ASSOCIATES 2007. Intravitreal Ranibizumab for the Prevention of Radiation Maculopathy Following Plaque Radiotherapy. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00540930	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

481.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2018. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03472586	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
482.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2008. Halt Growth of Liver Tumors From Uveal Melanoma With Closure of Liver Artery Following Injection of GM-CSF. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00661622	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
483.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & PFIZER 2014. Adjuvant Sunitinib or Valproic Acid in High-Risk Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02068586	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
484.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & REGENERON PHARMACEUTICALS 2018. Stereotactic Body Radiation Therapy and Aflibercept in Treating Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03712904	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
485.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2011. SIR-Spheres® 90Y Microspheres Treatment of Uveal Melanoma Metastasized to Liver. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01473004	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
486.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2011. SIR-Spheres® 90Y Microspheres Treatment of Uveal Melanoma Metastasized to Liver. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01473004	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
487.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, BRISTOL-MYERS SQUIBB & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2018. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472586	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
488.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, NATIONAL CANCER INSTITUTE & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2004. Halt Growth of Liver Tumors From Uveal Melanoma With Closure of Liver Artery Following Injection of GM-CSF. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00661622	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

489.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, PFIZER & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2014. Adjuvant Sunitinib or Valproic Acid in High-Risk Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068586	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
490.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY, REGENERON PHARMACEUTICALS & THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2019. Stereotactic Body Radiation Therapy and Aflibercept in Treating Patients With Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712904	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
491.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Pyrazoloacridine in Treating Patients With Metastatic Skin or Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003802	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
492.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER AT JOHNS HOPKINS & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Pyrazoloacridine in Treating Patients With Metastatic Skin or Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003802	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
493.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER AT JOHNS HOPKINS & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Cyclophosphamide and Cryoablation in Treating Patients With Advanced or Metastatic Epithelial Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499733	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
494.	SOLTI BREAST CANCER RESEARCH GROUP & NOVARTIS 2021. Efficacy of Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04802876	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
495.	SOLTI BREAST CANCER RESEARCH GROUP & NOVARTIS 2021. Efficacy of Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04802876	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
496.	SPECTRUM PHARMACEUTICALS INC 2007. Safety and Efficacy of Marqibo in Metastatic Malignant Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00506142	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
497.	SPECTRUM PHARMACEUTICALS INC 2007. Safety and Efficacy of Marqibo in Metastatic Malignant Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00506142	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

498.	ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL 2017. Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050268	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
499.	ST. MICHAEL'S HOSPITAL TORONTO 2016. The Role of Inflammation in Ocular Tumours. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02909517	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
500.	STANFORD UNIVERSITY & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01769222	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
501.	STANFORD UNIVERSITY 2010. Detection of Choroidal Nevus Cells in Vitrectomy Fluid. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01324609	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
502.	SUTHEE RAPISUWON & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2018. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03528408	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
503.	SUTHEE RAPISUWON, BRISTOL-MYERS SQUIBB & HOOSIER CANCER RESEARCH NETWORK 2018. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528408	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
504.	TEHRAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES 2016. Using radioactive iodide 125 in uveal melanoma. [Online: IRCT (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://en.irct.ir/trial/23906	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
505.	TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS RD INC. 2003. A Survey Study to See if Patients Diagnosed With Parkinson's Disease Have Higher Incidence of Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00203008	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
506.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE & N. H. S. FOUNDATION TRUST 2010. A randomised phase II study of sunitinib versus dacarbazine in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma - SUAVE - Sunitinib versus dacarbazine in metastatic uveal melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008794-55	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
507.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST 2010. A randomised phase II study of sunitinib versus dacarbazine in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma. 2008-008794-55. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008794-55	
508.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST, CANCER RESEARCH UK & PFIZER 2010. A Phase II Study of Sunitinib Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01551459	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
509.	THE FIRST HOSPITAL OF JILIN UNIVERSITY 2015. Characteristic Analysis of Retinopathy Associated With High Doses of Interferon α -2b Therapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702973	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
510.	THE NETHERLANDS CANCER INSTITUTE 2012. Study With T-cel Receptor Gene Therapy in Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654821	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
511.	THE NEW YORK EYE CANCER CENTER & GENENTECH INC. 2008. Effect of Intravitreal Ranibizumab on Radiation Retinopathy Following Plaque Brachytherapy for Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750399	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
512.	THE NEW YORK EYE CANCER CENTER & GENENTECH INC. 2008. Effect of Intravitreal Ranibizumab on Radiation Retinopathy Following Plaque Brachytherapy for Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00750399	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
513.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & VERASTEM INC 2020. Defactinib and VS-6766 for the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04720417	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
514.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY & VERASTEM, I. 2021. Defactinib and VS-6766 for the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04720417	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
515.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2021. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04728633	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
516.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2021. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Uveal Melanoma With Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04728633	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

517.	TRISALUS LIFE SCIENCES INC 2021. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04935229	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
518.	TRISALUS LIFE SCIENCES INC. 2021. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04935229	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
519.	U. Z. BRUSSEL 2014. A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
520.	UDAI KAMMULA & UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2018. Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03467516	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
521.	UDAI KAMMULA 2018. Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Metastatic Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03467516	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
522.	UNITY HEALTH TORONTO 2016. The Role of Inflammation in Ocular Tumours. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909517	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
523.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2010. Cancer vaccine containing dendritic cells for uveal melanoma patients. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007847-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
524.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2011. A multicenter, randomized, two-armed, open-label Phase III study to evaluate the adjuvant vaccination with tumor RNA-loaded autologous Dendritic Cells versus observation of patients with resected m. 2007-007847-28. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007847-28	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
525.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2016. A multicenter, randomized, two-armed, open-label Phase III study to evaluate the vaccination with tumor RNA-loaded autologous dendritic cells versus	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	observation of patients with resected monosomy 3 uveal melanoma. [Online: German Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://www.drks.de/DRKS00009784	
526.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN 2010. A Randomized Discontinuation, Blinded, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sorafenib in Patients with Chemonäive Metastatic Uveal Melanoma (Sorafenib Treatment of Metastatic Uveal Melanoma). [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022687-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
527.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN 2011. A Randomized Discontinuation, Blinded, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sorafenib in Patients with Chemonäive Metastatic Uveal Melanoma (Sorafenib Treatment of Metastatic Uveal Melanoma). 2010-022687-12. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022687-12	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
528.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM HEIDELBERG 2010. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1. 2009-016631-35. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
529.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM HEIDELBERG 2010. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - CTLA-4 NY-ESO-1. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
530.	UNIVERSITY HOSPITAL CAEN 2012. Study Multicentre Evaluating the Effectiveness and Toxicity Sorafenib (Nexavar®) in Adult Patients With Uveal Melanoma and Metastatic Dissemination. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02517736	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
531.	UNIVERSITY HOSPITAL CAEN 2015. Study Multicentre Evaluating the Effectiveness and Toxicity Sorafenib (Nexavar®) in Adult Patients With Uveal Melanoma and Metastatic Dissemination <Scientific_title/>. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02517736	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
532.	UNIVERSITY HOSPITAL ERLANGEN, UNIVERSITY HOSPITAL LÜBECK, UNIVERSITY HOSPITAL MUNICH, UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF, UNIVERSITY HOSPITAL HOMBURG/SAAR, UNIVERSITÄTSKLINIKUM KÖLN,	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	UNIVERSITY HOSPITAL TUEBINGEN, UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN & WUERZBURG UNIVERSITY HOSPITAL 2014. Dendritic Cells Plus Autologous Tumor RNA in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983748	
533.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2010. THE IPI – MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
534.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. The Ipi – Multibasket Trial in Advanced Ocular Melanoma: Prospective Clinical Phase Ii Multibasket Study in Ocular Melanoma Patients with Advanced Disease. 2010-021946-22. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
535.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2013. Biopsy- and biology-driven optimization of targeted therapy of metastatic melanoma in BRAF inhibitor non-pretreated and pretreated subjects with advanced, non-resectable (Stage IIIC) or metastati. 2012-005569-10. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
536.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2013. Therapy with BRAF-inhibitor in patients with metastatic melanoma. [Online: EU Clinical Trials Register (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
537.	UNIVERSITY OF CATANIA 2021. The Role of Genetic Mutations and of Circulating mRNAs in Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05179174	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
538.	UNIVERSITY OF COLORADO DENVER 2011. Safety and Efficacy of Silicone Oil Tamponade for Surgical Attenuation of Radiation Damage in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460810	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
539.	UNIVERSITY OF COLORADO DENVER 2011. Safety and Efficacy of Silicone Oil Tamponade for Surgical Attenuation of Radiation Damage in Choroidal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460810	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
540.	UNIVERSITY OF FLORIDA & GLAXOSMITHKLINE 2017. A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Neoplasms (UF-STO-ETI-001). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03207347	
541.	UNIVERSITY OF FLORIDA & GLAXOSMITHKLINE 2018. A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03207347	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
542.	UNIVERSITY OF LIVERPOOL 2015a. Continuous selumetinib versus continuous or interrupted selumetinib in combination with weekly paclitaxel in metastatic uveal melanoma. [Online: ISRCTN (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://isrctn.com/ISRCTN29621851	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
543.	UNIVERSITY OF LIVERPOOL 2015b. A Randomised three-arm, open label, Phase II study of continuous Selumetinib versus continuous or interrupted Selumetinib in combination with weekly Paclitaxel in metastatic Uveal Melanoma. 2014-004437-22. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004437-22	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
544.	UNIVERSITY OF MIAMI & UNIVERSITY OF MIAMI SYLVESTER COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2020. Vorinostat in Patients With Class 2 High Risk Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03022565	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
545.	UNIVERSITY OF MIAMI & UNIVERSITY OF MIAMI SYLVESTER COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2016. Vorinostat in Patients With Class 2 High Risk Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03022565	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
546.	UNIVERSITY OF MICHIGAN ROGEL CANCER CENTER 2022. Hepatic Ablation of Melanoma Metastases to Enhance Immunotherapy Response, a Phase I Clinical Trial (HAMMER I). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169957	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
547.	UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2010. Use of Fiber-optic Probe for Non-invasive Diagnosis of Melanoma and Assessment of Impact of Ultraviolet (UV) Exposure on Skin. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085396	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
548.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1998. Vaccine Therapy With or Without Interleukin-12 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003339	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
549.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Vaccine Therapy With or Without Interleukin-12 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online:	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003339	
550.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005841	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
551.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025181	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
552.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Interleukin-12 With Either Alum or Sargramostim After Surgery in Treating Patients With Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031733	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
553.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIC-IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085189	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
554.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00334776	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
555.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005841	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
556.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025181	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
557.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Interleukin-12 With Either Alum or Sargramostim After Surgery in Treating Patients With Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00031733	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
558.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIC-IV	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

	Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00085189	
559.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00334776	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
560.	UNIVERSITY OF VIRGINIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089206	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
561.	UNIVERSITY OF VIRGINIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089219	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
562.	UNIVERSITY OF VIRGINIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004a. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089206	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
563.	UNIVERSITY OF VIRGINIA & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004b. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089219	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
564.	UZ BRUSSEL 2011. A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with Ipilimumab in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. 2010-023058-35. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
565.	UZ BRUSSEL 2014. A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. 2013-004966-33. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
566.	UZ BRUSSEL 2016. Randomized phase II clinical trial on mRNA electroporated autologous dendritic cells for stage III/IV melanoma in patients who are free from measurable tumor lesions following the local treatment o. 2011-001410-33. [Online: EU Clinical Trials Register]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001410-33	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

567.	VANDERBILT-INGRAM CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359851	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
568.	VANDERBILT-INGRAM CANCER CENTER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02359851	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
569.	VASTRA GOTALAND REGION & MILTENYI BIOMEDICINE GMBH 2021. Hepatic Arterial Infusion of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Melanoma and Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04812470	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
570.	VASTRA GOTALAND REGION & MILTENYI BIOMEDICINE GMBH. 2021. Hepatic Arterial Infusion of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Melanoma and Liver Metastases. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04812470	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
571.	VASTRA GOTALAND REGION, MERCK SHARP & DOHME CORP & SYNDAX PHARMACEUTICALS 2016. Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02697630	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
572.	VASTRA GOTALAND REGION, MERCK SHARP, DOHME CORP. & SYNDAX PHARMACEUTICALS 2018. Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697630	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
573.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING & MAYO CLINIC 2021. Targeted Imaging of Melanoma for Alpha-Particle Radiotherapy. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
574.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING & MAYO CLINIC 2021. Targeted Imaging of Melanoma for Alpha-Particle Radiotherapy. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04904120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
575.	VIRALYTICS 2018. CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03408587	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

576.	VIRALYTICS 2018. CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03408587	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
577.	WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. Laboratory Assay in Determining Cancer Resistance in Patients With Metastatic Cancer and in Healthy Participants. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899496	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
578.	WASHINGTON UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE 2007. Validation of a Molecular Prognostic Test for Eye Melanoma. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00406120	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
579.	WILLS EYE 2004. Sub-Tenon Triamcinolone in the Prevention of Radiation-Induced Macular Edema. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441662	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
580.	XENCOR INC & ICON PLC 2018. A Study of XmAb®23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-3). [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03752398	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
581.	XENCOR INC. & ICON PLC 2019. A Study of XmAb®23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-3). [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752398	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
582.	YALE UNIVERSITY & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1996. Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. [Online: ClinicalTrials.Gov]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002947	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention
583.	YALE UNIVERSITY & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. [Online: ClinicalTrials.gov (VIA ICTRP)]. Verfügbar unter: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002947	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention

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 4-131 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 4-131 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-131 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMCgp100-202

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die beiden co-primären Endpunkte sind: - Vergleich des Gesamtüberlebens (overall survival = OS) bei allen Patienten, die in die Tebentafusp-Monotherapie randomisiert wurden, mit allen Patienten, die in die Monotherapie nach Wahl des Arztes randomisiert wurden - Vergleich des OS bei allen Patienten, die in die Tebentafusp-Monotherapie randomisiert wurden und innerhalb der ersten Behandlungswoche einen Hautausschlag entwickeln, mit allen Patienten, die in die Monotherapie nach Wahl des Arztes randomisiert wurden Beide Ziele beziehen sich auf humane Leukozyten-Antigen (HLA)-A*02:01-positive Patienten mit fortgeschrittenem Aderhautmelanom (uveal melanoma = UM) ohne vorherige Behandlung im metastasierten Stadium.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte, offene, multizentrische Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder Tebentafusp oder eine Therapie nach Auswahl des Arztes (aus drei Optionen), wobei letztere vor der Randomisierung ausgewählt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1:</u> Ergänzung dreier zusätzlicher Ausschlusskriterien für Patienten mit spezifischen Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte, einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Pneumonitis und entzündlicher Darmerkrankungen, um das Risiko immunbedingter unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienbehandlung zu begrenzen. Die Gründe für den Ausschluss von Patienten, die eine Kortikosteroid- oder immunsuppressive Behandlung erhalten, werden näher erläutert.</p> <p><u>Amendment 3:</u> Patienten, die aufgrund einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung institutionalisiert sind, wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die mit dem Prüfarzt oder einem Sub-Prüfer, Forschungsassistenten, Apotheker, Studienkoordinator oder anderen Mitarbeitern davon, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind, verwandt sind, wurden von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Eine weitere Änderung aktualisierte die Ausschlusskriterien, um Patienten auszuschließen, die die Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes nicht erhalten können. Insbesondere wurden Patienten mit einer Kontraindikation für alle vorgesehenen Medikamente des Vergleichsarms von der Studie ausgeschlossen.</p> <p><u>Amendment 4:</u> Die Zielstichprobengröße wird auf der Grundlage neuer Annahmen und ohne formale Neueinschätzung der Stichprobengröße auf N = 369 erhöht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die neue Stichprobengröße basiert auf den folgenden Annahmen: a) ein Randomisierungsverhältnis von 2:1 von Tebentafusp gegenüber der Therapie nach Wahl des Arztes; b) 250 Ereignisse (Todesfälle) werden in der randomisierten Studie benötigt, um eine 89 %-ige Power zum Nachweis eines Unterschieds in der Überlebensverteilung zu erreichen, der durch eine Hazard Ratio von 0,645 für das Gesamtüberleben (OS) charakterisiert werden kann; c) unter der Annahme, dass das OS exponentiell verteilt ist, bedeutet dies ein medianes OS von 18,6 Monaten im mit Tebentafusp behandelten Arm und 12 Monaten im Vergleichstherapie-Arm; und d) unter Berücksichtigung einer einheitlichen Rekrutierungszeit von ca. 33 Monaten und einer jährlichen Drop-out-Rate von 10 % müssen 369 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 wie folgt auf die beiden Arme randomisiert werden, um 250 Ereignisse nach ca. 51 Monaten zu beobachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 246 Patienten in den Tebentafusp-Arm - 123 Patienten in den Investigator's Choice-Arm. <p>Einschlusskriterium Nr. 4 wurde modifiziert, um die Standardbehandlung für Patienten mit oligometastatischer Erkrankung besser widerzuspiegeln. Obwohl Lebermetastasen am häufigsten die erste Stelle der metastatischen Erkrankung sind, kann eine begrenzte metastatische Erkrankung außerhalb der Leber auftreten. Daher wurde das Einschlusskriterium dahingehend präzisiert, dass eine vorherige chirurgische Resektion einer oligometastatischen Erkrankung außerhalb der Leber erlaubt ist.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ausschlusskriterium Nr. 1 wurde aktualisiert, um den Out-of-Range-Wert für die absolute Lymphozytenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$ auf $< 0,5 \times 10^9/l$ neu zu definieren. Die Begründung für die Aktualisierung ist, dass neue Daten keine nachteiligen Auswirkungen auf die Behandlung in beiden Armen nahelegen.</p>
4	Probanden / Patienten	Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit metastasiertem Aderhautmelanom, die keine vorherige systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung ≥ 18 Jahre alt sind. 2. Die Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung vor dem Eingriff in die Studie abzugeben und zu verstehen. 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasiertes Aderhautmelanom (mUM = metastatic uveal melanoma). 4. Erfüllung der folgenden Kriterien in Bezug auf vorherige Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> - Keine vorherige systemische Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie. - Keine vorherige regionale, auf die Leber gerichtete Therapie, einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie oder Embolisation. - Eine vorherige chirurgische Resektion der oligometastatischen Erkrankung war erlaubt. - Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie war erlaubt, sofern sie bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung im kurativen Setting durchgeführt wurde. Die Patienten durften nicht mit einer

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie nach Wahl des Arztes behandelt worden sein, die als adjuvante oder neoadjuvante Behandlung verabreicht wurde. Außerdem durften Patienten, die Nivolumab als vorherige adjuvante/neoadjuvante Behandlung erhalten haben, nicht Pembrolizumab als Therapie nach Wahl des Arztes erhalten.</p> <p>5. HLA-A*02:01 positiv durch zentralen Assay.</p> <p>6. Lebenserwartung von > 3 Monaten nach Einschätzung des Arztes.</p> <p>7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Score von 0 oder 1 beim Screening.</p> <p>8. Die Patienten hatten eine messbare oder nicht messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1.</p> <p>9. Alle anderen relevanten medizinischen Bedingungen mussten nach Meinung des Arztes für mindestens 28 Tage vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments gut behandelt und stabil sein.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Patienten mit Laborwerten, die außerhalb des zulässigen Bereichs liegen, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin > 1,5 × ULN (upper limit of normal) und/oder Kreatinin-Clearance (berechnet mit Cockcroft-Gault-Formel oder gemessen) < 50 ml/Minute. - Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN, außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom, die ausgeschlossen wurden, wenn Gesamtbilirubin > 3,0 × ULN oder direktes Bilirubin > 1,5 × ULN. - Alanin-Aminotransferase (ALT) > 3 × ULN. - Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 × ULN.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl < $1,0 \times 10^9/l$. - Absolute Lymphozytenzahl < $0,5 \times 10^9/l$. - Thrombozytenzahl < $75 \times 10^9/l$. - Hämoglobin < 8 g/dl. <p>2. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) gegen andere biologische Arzneimittel oder monoklonale Antikörper in der Vorgeschichte.</p> <p>3. Klinisch signifikante Herzerkrankung oder eingeschränkte Herzfunktion, einschließlich einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch signifikante und/oder unkontrollierte Herzerkrankung wie kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association Grad ≥ 2), unkontrollierter Bluthochdruck oder klinisch signifikante Arrhythmie, die eine medizinische Behandlung erforderte. - QTc korrigiert nach Fridericia-Formel (QTcF) > 470 ms auf dem Screening-Elektrokardiogramm (EKG) oder kongenitales Long-QT-Syndrom. HINWEIS: Wenn das anfängliche automatisierte QTcF-Intervall beim Screening > 470 ms war, musste zur Bestimmung der Teilnahmeberechtigung das mittlere QTcF, basierend auf mindestens 3 EKGs, die in einem kurzen Zeitintervall (d. h. innerhalb von 30 Minuten) aufgenommen wurden, manuell von einer medizinisch qualifizierten Person bestimmt werden. - Akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris < 6 Monate vor dem Screening. <p>4. Vorhandensein von symptomatischen oder unbehandelten Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder ZNS-Metastasen, die innerhalb der letzten 3 Wochen vor Studientag 1 die Gabe</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von Kortikosteroiden erforderten. Patienten mit Hirnmetastasen waren teilnahmeberechtigt, wenn die Läsionen mit einer lokalisierten Therapie behandelt worden waren und es für mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments keinen Hinweis auf eine Progression mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gab.</p> <p>5. Aktive Infektion, die eine systemische Antibiotikatherapie erforderte. Patienten, die aufgrund einer Infektion eine systemische Antibiotikatherapie benötigten, mussten diese mindestens 1 Woche vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen haben.</p> <p>6. Bekannte Anamnese einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Ein Test auf den HIV-Status war nicht erforderlich, es sei denn, dieser war klinisch indiziert.</p> <p>7. Aktive Hepatitis-B-Virus- (HBV) oder Hepatitis-C-Virus- (HCV) Infektion gemäß dem institutionellen Protokoll. Ein Test auf den HBV- oder HCV-Status war nicht erforderlich, es sei denn, dieser war klinisch indiziert oder der Patient hatte eine HBV- oder HCV-Infektion in der Vorgeschichte.</p> <p>8. Bösartige Erkrankungen, die nicht im Rahmen dieser Studie behandelt werden. Zu den Ausnahmen von diesem Ausschluss gehörten: Malignome, die kurativ behandelt wurden und innerhalb von 2 Jahren vor der Studienbehandlung nicht wieder aufgetreten waren; vollständig resezierte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome der Haut; jedes Malignom, das als indolent angesehen wurde und nie eine Therapie erfordert hatte; und vollständig resezierte Carcinoma in situ jeder Art.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>9. Jeder medizinische Zustand, der nach dem Urteil des Arztes oder des Sponsors die Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken, der Einhaltung der klinischen Studienverfahren oder der Interpretation der Studienergebnisse verhinderte.</p> <p>10. Patienten, die eine systemische Steroidtherapie oder eine andere immunsuppressive Medikation in beliebiger Dosierung erhielten, da diese den Wirkmechanismus der Studienbehandlung beeinträchtigt haben könnten. Lokale Steroidtherapien (z. B. otische, ophthalmische, intraartikuläre oder inhalative Medikamente) waren akzeptabel.</p> <p>11. Anamnese einer Nebenniereninsuffizienz.</p> <p>12. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung.</p> <p>13. Pneumonitis in der Vorgeschichte, die eine Kortikosteroidbehandlung erforderte, oder aktuelle Pneumonitis.</p> <p>14. Colitis oder entzündliche Darmerkrankung in der Vorgeschichte.</p> <p>15. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (minimal-invasive Eingriffe wie Bronchoskopie, Tumorbiopsie, Anlegen eines zentralen Venenzugangs und Anlegen einer Ernährungssonde galten nicht als größere chirurgische Eingriffe und waren kein Ausschlusskriterium).</p> <p>16. Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, mit Ausnahme einer palliativen Strahlentherapie in einem begrenzten Bereich, z. B. zur Behandlung von Knochenschmerzen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder einer fokal schmerzhaften Tumormasse.</p> <p>17. Verwendung von hämatopoetischen koloniestimulierenden Wachstumsfaktoren (z. B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor, Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) ≤ 2 Wochen vor Beginn des Studienmedikaments. Ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff war erlaubt, solange er mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung begonnen wurde und der Patient nicht auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen war.</p> <p>18. Schwangere, wahrscheinlich schwangere oder stillende Frauen (wobei Schwangerschaft als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis und bis zur Beendigung der Schwangerschaft definiert wurde).</p> <p>19. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv waren, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, es sei denn, sie benutzten während der Studienbehandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode und mussten zugestimmt haben, diese für 6 Monate nach der letzten Dosis des Prüfpräparats fortzusetzen; die Beendigung der Geburtenkontrolle nach diesem Zeitpunkt musste mit einem verantwortlichen Arzt besprochen werden.</p> <p>20. Männliche Patienten mussten sterilisiert sein oder doppelte Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung von der Aufnahme bis zur Behandlung und für 6 Monate nach Verabreichung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten Dosis des Prüfpräparats anwenden.</p> <p>21. Patienten, die sich aufgrund einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung in einer Einrichtung befanden.</p> <p>22. Patienten, die mit dem Studien-Arzt oder einem Sub-Prüfer, Forschungsassistenten, Apotheker, Studienkoordinator oder anderem Personal, das direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war, verwandt waren.</p> <p>23. Kontraindikation für die Behandlung mit der alternativen Therapie nach Wahl des Arztes (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) gemäß der geltenden Etikettierung. Der Patient konnte eine Kontraindikation für 1 oder 2 der alternativen Therapien haben, wenn er/sie ein Kandidat für die Behandlung mit mindestens einer alternativen Therapie nach Wahl des Arztes war und alle anderen Kriterien für die Studienteilnahme erfüllte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese Studie wurde von 63 Untersuchern an 58 Studienorten in 14 Ländern durchgeführt.</p> <p><u>Studiendurchführung und -überwachung:</u></p> <p>InSeption Group, LLC 870 West Main Lansdale, PA 19446, USA</p> <p>Novotech (Australia) PTY Limited CAN 071 874 881 of Level 3 235 Pymont Street Pymont, NSW 2009, Australia</p> <p>Synteract HCR 5909 Sea Otter Drive, Suite 100 Carlsbad, CA 92010, USA</p> <p>Aptus (UK) BioHub at Alderley Park Alderley Edge Cheshire, SK10 4TG, UK</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><u>Arm 1 (Tebentafusp):</u></p> <p>Alle Patienten, die in Arm 1 randomisiert wurden, erhielten Tebentafusp per intravenöser (IV) Infusion gemäß dem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eskalationsschema für Patienten. Die Patienten erhielten 20 µg an Zyklus (C)1 Tag (D)1, 30 µg an C1D8 und eine eskalierte Dosis von 68 µg an C1D15 und danach wöchentlich. Aufgrund der zu erwartenden Zytokinfreisetzung-assoziierten Toxizität mit Tebentafusp nach den ersten 3 Dosen wurden die Patienten nach den wöchentlichen Dosen an C1D1, C1D8 und C1D15 für mindestens 16 Stunden nach der Verabreichung stationär überwacht.</p> <p><u>Arm 2 (Therapie nach Wahl des Arztes):</u></p> <p>Alle Patienten, die in Arm 2 randomisiert wurden, erhielten eine der folgenden drei Therapieoptionen nach Wahl des Arztes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dacarbazin in der Standarddosierung für UM von 1000 mg/m², verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus; - Ipilimumab in der Dosierung für inoperable oder metastasierte Melanome von 3 mg/kg, verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für maximal 4 Dosen; oder - Pembrolizumab in der Dosierung von 2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg oder 200 mg als Infusion, sofern lokal zugelassen, verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus. <p>Der bevorzugte Wirkstoff nach Wahl des Arztes wurde vor der Randomisierung ausgewählt. In Arm 2 war keine erweiterte Überwachung nach der Verabreichung erforderlich.</p>
6	Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>OS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegenden UEs; Veränderungen von Sicherheitslaborparametern, Vitalzeichen und Elektrokardiogramm (QT-Intervall korrigiert nach Fridericia-Formel); Dosisunterbrechungen, -reduzierungen, -abbrüche und Dosisintensität aller verabreichten Wirkstoffe</p> <p>Pharmakokinetisches Profil Mittlere Serumkonzentrationen über die Zeit</p> <p>Antitumor-Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS (progression-free survival = progressionsfreies Überleben) - BOR (best overall response = bestes Gesamtansprechen) - DOR (duration of response = Dauer des Ansprechens) - TTR (time to response = Zeit bis zum Ansprechen) - DCR (disease control rate = Tumorkontrollrate), definiert als CR (complete response = Komplettremission) oder PR (partial response = partielle Remission), oder SD (stable disease = stabile Erkrankung) \geq 24 Wochen <p>Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <ul style="list-style-type: none"> - Veränderung von EQ-5D-5L und EORTC QLQ-C30-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf und zwischen den Behandlungsstrategien

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Inzidenz der Anti-Tebentafusp-Antikörperbildung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchungen zur Bildung von Anti-Tebentafusp-Antikörpern <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Prädiktoren der Wirksamkeit</p> <p>Korrelation der Expression der T-Zell-Infiltration, der Expression von gp100, HLA-DR, PD-L1, des Aktivierungsstatus von Tumor-Lymphozyten und der Infiltration von Myeloid-abgeleiteten Suppressorzellen sowie anderer Immunmarker, die in Tumorbiopsien evaluiert wurden, mit der Antitumoraktivität</p> <p>Pharmakodynamische Veränderungen der peripheren Zytokinspiegel</p> <p>Veränderungen von Serumzytokinen, Chemokinen (z. B. CXCL9, CXCL10, HGF, IL-1α und MCP-1) oder anderen Analyten als Reaktion auf die Behandlung</p> <p>Klinischer Nutzen nach Ersteinschätzung einer progressiven Erkrankung (progressive disease = PD)</p> <p>Dauer der Behandlung und Ansprechen bei Patienten, die über RECIST v1.1 PD hinaus behandelt wurden.</p> <p>Zeit bis PFS2</p> <p>PFS2, definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur nachfolgenden PD nach der ersten RECIST v1.1 PD oder Tod.</p> <p>Gesundheits- und behandlungsbezogener medizinischer Ressourcenverbrauch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Krankenhausaufenthalte, gleichzeitige Medikamenteneinnahme, medizinische Eingriffe und andere Kennzahlen zur Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Nach Beendigung der 90-tägigen Nachbeobachtungszeit oder der Krankheitsprogression wurden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie nachbeobachtet, es sei denn, sie zogen ihr Einverständnis zurück oder waren für die Nachbeobachtung verloren.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Todesfall dokumentiert ist, werden am letzten bekannten "Lebend"-Datum zensiert.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Antitumor-Wirksamkeit</p> <p>Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression (gemäß RECIST v 1.1.), oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, unabhängig davon, ob der Patient die randomisierte Therapie abbricht oder vor der Progression eine andere Krebstherapie erhält. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht progredient oder verstorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Patienten, die nach zwei oder mehr verpassten Tumorbeurteilungen oder nicht auswertbaren Beurteilungen fortgeschritten oder verstorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor den verpassten/nicht auswertbaren Beurteilungen zensiert. Zwei oder mehr verpasste Besuche werden ermittelt, wenn die Zeit zwischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem Datum der letzten nicht verpassten auswertbaren Tumorbeurteilung und dem Datum der Progression/des Todes > 26 Wochen beträgt (182 Tage mit einem 1-Wochen-Fenster für jeden Besuch). Zwei Scan-Intervalle sind definiert als 182 Tage (24 Wochen + 2 Wochen, um das 1-wöchige Protokollfenster pro Scan-Besuch zu berücksichtigen).</p> <p>Wenn ein Patient ein RECIST 1.1 PD/Todesereignis > 26 Wochen nach seiner letzten auswertbaren Tumorbeurteilung hat, wird der Patient zum Zeitpunkt seiner letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Progressions-/Todesereignis zensiert. Wenn ein Patient keine auswertbaren Tumorbeurteilungen nach der Baseline hat, dann wird der Tod innerhalb von 26 Wochen nach der Randomisierung als PFS-Ereignis betrachtet, andernfalls wird der Patient an Tag 1 zensiert. Der Zeitrahmen von 26 Wochen entspricht etwa 2 Scan-Intervallen unter Berücksichtigung der Besuchsfenster.</p> <p>Radiologische Untersuchungen wurden planmäßig alle 12 Wochen durchgeführt, wobei ein Bezug zu C1D1 hergestellt wurde und Verzögerungen während des Behandlungszeitraums NICHT beachtet wurden.</p> <p>Das Ansprechen des Tumors wurde gemäß RECIST v1.1 bestimmt. Die Daten der Prüferbeurteilung wurden für die Analyse und Berichterstattung des Ansprechens und anderer tumorbezogener Endpunkte gemäß RECIST v1.1 für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie verwendet. Scan-Bilder wurden gesammelt, und eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung sollte durchgeführt werden, falls dies für unterstützende</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Zwecke nach dem Ermessen des Sponsors erforderlich war.</p> <p>Beim Screening unterzogen sich alle Patienten einer Computertomographie (CT) oder MRT mit intravenösem Kontrastmittel des Brustkorbs, des Abdomens und des Beckens. Dieselbe Bildgebungsmodalität, die beim Screening verwendet wurde (CT oder MRT), musste für alle nachfolgenden Beurteilungen für ausgewählte Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen verwendet werden. Wenn ein Patient keine jodhaltigen Kontrastmittel vertrug, wurde ein kontrastverstärktes MRT empfohlen. Sichtbare Hautläsionen und leicht tastbare subkutane Tumoren wurden bei der körperlichen Untersuchung mit einem Lineal oder einem Messschieber vermessen. Ultraschall wurde nicht zur Messung von Krankheitsherden verwendet.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Körperliche Untersuchung</p> <p>Beim Screening und bei C1D1 wurde vor der Tebentafusp-Infusion eine vollständige körperliche Untersuchung durchgeführt, die die Untersuchung des allgemeinen Erscheinungsbildes, der Haut, des Halses (einschließlich Schilddrüse), der Augen, der Ohren, der Nase, des Rachens, der Lunge, des Herzens, des Bauches, des Rückens, der Lymphknoten, der Extremitäten und des neurologischen Systems umfasste. Falls aufgrund der Anamnese und/oder Symptome indiziert, wurden rektale, äußere Genitalien, Brust und Becken untersucht.</p> <p>Ab C1D8 wurde eine kurze körperliche Untersuchung durchgeführt, die die Untersuchung des allgemeinen Erscheinungsbildes, der Vitalzeichen (Temperatur, Blutdruck, Atemfrequenz und Puls)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>und der Körperstellen je nach Symptomen umfasste.</p> <p>Vitalparameter</p> <p>Die Vitalparameter (Körpertemperatur, Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck) wurden vor der Verabreichung und nach der Verabreichung von Tebentafusp und gemäß den institutionellen Standards gemessen. Bei den ersten 3 Dosen an C1D1, C1D8 und C1D15 wurden die Vitalparameter mindestens alle 4 Stunden überwacht. Die Patienten wurden an diesen Tagen für mindestens 16 Stunden nach der Verabreichung überwacht.</p> <p>Die Vitalparameter wurden an dem geplanten Tag untersucht, auch wenn die Studienbehandlung zurückgehalten wurde. Häufigere Untersuchungen konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden, wenn sie medizinisch indiziert waren, und waren als ungeplante Untersuchungen zu erfassen.</p> <p>ECOG-Leistungsstatus</p> <p>Der Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group wurde an Tag 1 aller ungeraden Zyklen (z. B. C1D1, C3D1, C5D1) und am Ende der Behandlung bestimmt und bewertet.</p> <p>Laboruntersuchungen</p> <p>Alle Laborparameter, die für Sicherheitszwecke bewertet wurden (Hämatologie, Chemie, Gerinnung, Urinanalyse, Schilddrüsenfunktion, Zytokin-Panel und Schwangerschaft), wurden vor Ort ausgewertet. An den Dosierungstagen von Tebentafusp wurden die Proben für diese Parameter vor der Infusion von Tebentafusp entnommen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Häufigere Auswertungen hätten nach Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden können, wenn dies medizinisch indiziert gewesen wäre; die Ergebnisse sollten als außerplanmäßige Laboruntersuchungen aufgezeichnet werden.</p> <p>Elektrokardiogramme</p> <p>Ein standardmäßiges 12-Kanal-EKG wurde bei Patienten, die Tebentafusp erhielten, durchgeführt. Ein EKG wurde bei allen Patienten während des Screenings durchgeführt. Die zum gleichen Zeitpunkt vorgesehenen Blutproben wurden nach Abschluss der EKGs entnommen. Elektrokardiogramme wurden während des Screenings zur Bestimmung der Eignung in dreifacher Ausführung durchgeführt, und alle nachfolgenden EKGs konnten Einzelauswertungen sein. Alle teilnehmenden Standorte wurden gebeten, alle EKG-Daten, die im Rahmen der aktuellen Studie erhoben wurden, an einen zentralen EKG-Anbieter zur Speicherung zu übermitteln. Nach Ermessen des Sponsors konnten die zentral gesammelten EKGs von einem oder mehreren qualifizierten Gutachtern des zentralen EKG-Anbieters interpretiert werden, um die maschinell berechneten EKG-Daten zu validieren. Alle klinischen Entscheidungen basierten auf der Interpretation der beobachteten EKG-Anomalien durch die Prüfarzte vor Ort.</p> <p>Haut-Stanzbiopsie</p> <p>Eine optionale Stanzbiopsie der Haut wurde bei Patienten entnommen, die einen Hautausschlag des Grades ≥ 3, einen bullösen Hautausschlag jeglichen Grades oder einen verschlimmerten Hautausschlag an C1D15 oder darüber hinaus</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>aufwiesen. Ein verschlimmerter Hautausschlag war definiert als eine Zunahme des Grades oder eine Zunahme der mit dem Hautausschlag verbundenen Symptome (z. B. Juckreiz) im Vergleich zur Hauttoxizität, die an den Tebentafusp-Dosierungstagen C1D1 oder C1D8 beobachtet wurde. Hautbiopsien wurden auf Merkmale von Immuninfiltraten, gp100-Expression und andere Marker der Immunaktivierung (z. B. HLA-DR, PD-L1) untersucht, um den Status der Immunaktivierung in der Haut und möglicherweise die Mechanismen der Hauttoxizität zu bestimmen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden bis zur 90-tägigen Nachbeobachtungszeit erfasst. Gemäß dem Studienprotokoll wurden UEs und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) nach Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament eingestuft.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (adverse event of special interest = AESI; schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend) ist ein unerwünschtes Ereignis von wissenschaftlichem und/oder medizinischem Interesse, das spezifisch für das Programm des Sponsors ist und für das eine laufende Überwachung und eine schnelle Kommunikation durch den Prüfer an den Sponsor angemessen sein könnte. Die bewerteten AESIs waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (cytokine release syndrome = CRS), Erhöhungen des Leberfunktionstests</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(liver function test = LFT) und Hautausschlag (rash).</p> <p>Pharmakokinetisches Profil und Inzidenz der Anti-Tebentafusp-Antikörperbildung</p> <p>Pharmakokinetik und Immunogenität</p> <p>Spärliche pharmakokinetische (PK) und Anti-Arzneimittel-Antikörper- (anti-drug antibody = ADA) Blutproben wurden nur in Arm 1 (Tebentafusp) entnommen. Pharmakokinetische und ADA-Proben waren bei Patienten, die in Arm 2 (Wahl des Prüfarztes) randomisiert wurden, nicht erforderlich. Während der gesamten Studie wurden Blutproben zur Bestimmung der Konzentrations-Zeit-Profile von Tebentafusp im Serum und Blutproben zur Beurteilung der Bildung von ADAs gegenüber Tebentafusp entnommen.</p> <p>Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>EORTC-QLQ-C-30 und EQ-5D-5L</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden mit Hilfe von 2 patientenberichteten Erhebungs-Instrumenten erhoben: dem EuroQoL-5-Dimension-5-Level (EQ-5D-5L) Fragebogen und dem European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30). Beide Fragebögen wurden zu Studienbeginn, C1D1, an Tag 1 jedes zweiten Zyklus bis C5D1, danach jeden 4. Zyklus, beginnend mit C9D1, und am Studienende (während der Behandlungszeit) ausgefüllt. Bei Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase zum Fortschreiten der Erkrankung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eintraten, wurde weiterhin sowohl der EORTC-QLQ-C30 als auch der EQ-5D-5L in 12-wöchigen Abständen bewertet. Während der Überlebens-Follow-up-Phase wurden die EQ-5D-Bewertungen weiterhin alle 3 Monate durchgeführt, um den Gesundheitszustand nach dem Fortschreiten der Erkrankung zu ermitteln.</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Zeit bis PFS2</p> <p>Die Zeit bis zur zweiten PD (PFS2) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die zweite Progression war definiert als eines der folgenden Ereignisse, die mindestens 4 Wochen nach der ersten PD-Bewertung beobachtet wurden (jedoch ohne den Besuch zur Bestätigung der ersten PD gemäß dem CRF-Besuchsetikett) gemäß RECIST v1.1:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Eine zusätzliche Zunahme der Tumorlast um > 20 % (Summe der Durchmesser der Zielläsionen und der neuen messbaren Läsionen) mit einer absoluten Zunahme von > 5 mm 2) Eindeutige PD von Nicht-Ziel-Läsionen 3) Neue nicht-messbare Läsionen. <p>Gesundheits- und behandlungsbezogener medizinischer Ressourcenverbrauch</p> <p>Die Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens wurde definiert als jeder Verbrauch von Ressourcen des Gesundheitswesens, der direkt oder indirekt mit der Behandlung des Patienten zusammenhing und mit dem UM-Krankheitsverlauf verbunden war. Der CRF sammelte</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Daten zu den folgenden 4 Aspekten: stationäre Krankenhausaufenthalte, Begleitmedikation, medizinische Verfahren und andere Kennzahlen der Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung.</p> <p>Explorative Biomarker</p> <p>Biomarker-Studien untersuchten die pharmakodynamische Wirkung der Behandlung mit Tebentafusp, um festzustellen, wie Veränderungen der Marker mit der Exposition und den klinischen Ergebnissen zusammenhängen könnten. Potenzielle prädiktive Marker wurden untersucht, um Patienten mit optimalem Ansprechen auf Tebentafusp zu identifizieren. Pharmakodynamische Veränderungen bei der Tebentafusp-Behandlung im Aktivierungsstatus von Lymphozytenpopulationen wurden durch Zytokinproben im Zeitverlauf bestimmt. Effektor- und regulatorische Lymphozytenpopulationen wurden innerhalb des Tumors (tumorinfiltrierende Lymphozyten) mittels Immunhistochemie oder anderer Phänotypisierungsmethoden analysiert.</p> <p>Angemessenheit der Messungen</p> <p>Alle in dieser Studie durchgeführten Wirksamkeits-, Sicherheits-, PK- und Immunogenitätsmessungen sind weit verbreitet und allgemein als zuverlässig, genau und relevant anerkannt.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Amendment 4:</u></p> <p>Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die bei Tebentafusp beobachtet werden, gehören Hauttoxizitäten, am häufigsten Hautausschlag und Pruritus. Typischerweise sind die Ausschläge leicht bis mittelschwer und klingen in den meisten Fällen ohne systemische Steroidintervention</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ab. Die Hauttoxizität hängt wahrscheinlich mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp zusammen (Induktion von Anti-Gp100-T-Zell-Reaktionen), da Melanozyten bekanntermaßen gp100 zu exprimieren.</p> <p>Es wurde daher ein zusätzliches primäres Ziel hinzugefügt: Vergleich der Überlebenszeit bei Patienten, die in die Tebentafusp-Monotherapie randomisiert wurden und innerhalb der ersten Behandlungswoche einen Hautausschlag entwickelten, mit allen Patienten, die in die Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes randomisiert wurden.</p>
7	Fallzahl	<p><u>ITT-Analyse:</u> 378 Patienten (252 Tebentafusp, 126 Therapie nach Wahl des Arztes)</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS):</u> 356 Patienten (245 Tebentafusp, 111 Therapie nach Wahl des Arztes)</p> <p><u>PK Analysis Set:</u> 237 Patienten (231 Tebentafusp, 6 Therapie nach Wahl des Arztes)</p> <p><u>Rash Analysis Set (RAS):</u> 275 Patienten (149 Tebentafusp, 126 Therapie nach Wahl des Arztes)</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>ITT-Analyse:</u> Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt für diese Studie. Unter der Annahme eines 2:1-Randomisierungsverhältnisses von Tebentafusp gegenüber der Therapie nach Wahl des Arztes waren 250 Ereignisse (Todesfälle) in der randomisierten Studie erforderlich, um eine 89 %-ige Power zum Nachweis eines Unterschieds in der Überlebensverteilung zu erreichen, der durch eine HR von 0,645 für OS mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,045 charakterisiert werden könnte. Unter der Annahme, dass das OS exponentiell verteilt ist, könnte dies zu einem medianen OS von 18,6 Monaten im Tebentafusp-Arm und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>12 Monaten im Therapie nach Wahl des Arztes-Arm geführt haben.</p> <p>Unter Berücksichtigung einer ungleichmäßigen Rekrutierung von ca. 33 Monaten und einer jährlichen Drop-out-Rate von 10 % mussten 369 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 wie folgt auf die 2 Arme randomisiert werden, um 250 Ereignisse nach 51 Monaten zu beobachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 246 Patienten zu Arm 1 (Tebentafusp) - 123 Patienten zu Arm 2 (Therapie nach Wahl des Arztes). <p>Es waren drei Analysen zum OS geplant: 2 formale Zwischenanalysen und die Abschlussanalyse.</p> <p>Um 369 Patienten zu randomisieren (bei einer angenommenen Ausfallrate von 10 %), mussten 410 Patienten rekrutiert werden. Um 410 Patienten zu rekrutieren, mussten ca. 900 Patienten vorgescreeent werden (unter Berücksichtigung einer Ausfallrate von 5 % und der Annahme, dass 48 % der Patienten HLA-A*02:01 positiv sind). Die Prävalenz von HLA-A*02:01 variiert je nach Region, so dass möglicherweise zusätzliche Patienten vorgescreeent werden müssen, um 410 Patienten zu erfassen.</p> <p><u>Rash Analysis Set (RAS):</u></p> <p>Die Studie war auch für die Analyse des OS im RAS gepowert. Unter der Annahme, dass 50 % der mit Tebentafusp behandelten Patienten innerhalb der ersten Behandlungswoche einen Hautausschlag entwickelten, ergäbe sich ein ungefähres Verhältnis von 1:1 zwischen Patienten im Tebentafusp-Arm und dem Kontrollarm mit einer Therapie nach Wahl des Arztes.</p> <p>Einhundertvierundsechzig (164) Ereignisse (Todesfälle) wurden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		benötigt, um eine 89 %-ige Power zu erreichen, um einen Unterschied in der Überlebensverteilung zu entdecken, der durch eine 0,531 HR für OS mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,005 charakterisiert werden könnte. Unter der Annahme, dass das OS exponentiell verteilt war, hätte dies zu einem medianen OS von 22,6 Monaten im Tebentafusp-Arm und 12 Monaten im Vergleichstherapie-Arm geführt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studienbehandlung wurde aus den folgenden Gründen abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobald eine progressive Erkrankung (engl. progressive disease = PD) basierend auf RECIST v1.1 festgestellt wurde, es sei denn, die Kriterien für eine Behandlung über die initiale PD hinaus wurden erfüllt. - Wenn die Behandlung über die anfängliche PD hinaus fortgesetzt wurde, mussten die Patienten die Studienbehandlung abbrechen, sobald eine weitere PD, die den Abbruch der Behandlung rechtfertigt, erreicht wurde. - Bei Patienten, die Ipilimumab erhielten, Abschluss von 4 geplanten Dosen. - Beginn einer alternativen Krebstherapie, einschließlich eines anderen Prüfpräparats. - Inakzeptable Toxizität oder ein unerwünschtes Ereignis, das nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors eine weitere Dosierung kontraindizierte. - Rücknahme der Zustimmung zur weiteren Behandlung mit dem Prüfpräparat durch den Patienten oder den Prüfer, oder der Patient war für die Nachbeobachtung verloren. - Es wurde festgestellt, dass der Patient eines oder mehrere der Ausschlusskriterien erfüllte oder nicht alle Einschlusskriterien für die Studienteilnahme erfüllte UND die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>weitere Verabreichung des Prüfpräparates ein Sicherheitsrisiko dargestellt hätte. Patienten, die in diese Kategorie fielen und bei denen die Fortsetzung der Behandlung nach Ansicht des Prüfarztes kein Sicherheitsrisiko darstellte, konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors die Studienbehandlung fortsetzen.</p> <p>- Schwangerschaft oder Absicht, schwanger zu werden.</p> <p>Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen, waren nicht als aus der Studie ausgeschieden zu betrachten. Sie sollten zu den im Untersuchungsplan angegebenen Untersuchungen zurückkehren. Wenn sie aus unbekanntem Gründen nicht zu diesen Untersuchungen zurückkehrten, sollten alle Anstrengungen (z. B. Telefon, E-Mail und Einschreiben) unternommen werden, um sie zu kontaktieren. Wenn ein Patient die Studienbehandlung abbrach, aber die Studienuntersuchungen fortsetzte, blieb der Patient so lange in der Studie, bis er die Protokollkriterien für die Beendigung der Studienuntersuchungen erfüllte.</p> <p>Kriterien für die Behandlung über die anfängliche RECIST v1.1-Krankheitsprogression hinaus</p> <p>Die klinische Evidenz deutet darauf hin, dass einige Patienten, die mit Immuntherapien, einschließlich Tebentafusp, behandelt wurden, auch nach einer anfänglichen Bewertung der PD einen klinischen Nutzen hatten. Bei Patienten in Arm 1, die Tebentafusp erhielten, und bei Patienten in Arm 2, die Pembrolizumab oder Ipilimumab erhielten, konnte die Behandlung nach der anfänglichen PD, basierend auf RECIST v1.1, gemäß dem protokollspezifischen Schema</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>fortgesetzt werden, sofern alle der folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abwesenheit von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine klinisch signifikante PD hinweisen. - Keine Verschlechterung des ECOG-Performance-Status. - Keine drohende Gefahr für lebenswichtige Organe/kritische anatomische Stellen (z. B. Kompression des Rückenmarks, Verschlechterung der Leberfunktion), die eine dringende alternative medizinische Intervention erfordert oder bei der die Fortsetzung der Studientherapie die Einleitung einer solchen Intervention verhindert hätte. - Fehlen eines der Kriterien für das Absetzen des Prüfpräparates. <p>Patienten, die Tebentafusp, Ipilimumab oder Pembrolizumab zugewiesen bekamen und über die anfängliche RECIST v1.1 PD hinaus behandelt wurden, mussten die Studienbehandlung dauerhaft abbrechen, wenn eine weitere Progression auftrat, die einen Behandlungsabbruch rechtfertigte. Eine weitere Progression, die einen Abbruch der Behandlung rechtfertigt, war definiert als eine der folgenden Erscheinungen, die mindestens 4 Wochen nach der anfänglichen PD-Bewertung nach RECIST v1.1 beobachtet wurde: (1) eine zusätzliche Zunahme der Tumorlast um $\geq 20\%$ (Summe der Durchmesser der Zielläsionen und der neuen messbaren Läsionen) mit einer absoluten Zunahme von $\geq 5\text{ mm}$; (2) eine eindeutige PD von Nicht-Zielläsionen; oder (3) neue nicht messbare Läsionen.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienabbruch</p> <p>Patienten wurden aus folgenden Gründen aus der Studie genommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient starb. - Patient wurde zur Nachbeobachtung verloren. - Der Patient zog seine Zustimmung zu einer weiteren Teilnahme, einschließlich einer weiteren Überlebenskontrolle, zurück. - Das Ende der Studie wurde erreicht. <p>Wenn keine dieser Bedingungen erfüllt war, wurden die Patienten hinsichtlich des Überlebensstatus weiter verfolgt.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p>Jeder Patient wurde in der Studie durch eine Nummer identifiziert, die zugewiesen wurde, als der Patient zum ersten Mal zum Screening angemeldet wurde. Die Patientennummer wurde als primärer Identifikator für den Patienten während der gesamten Teilnahme an der Studie beibehalten. Die Patientennummer bestand aus der vom Sponsor zugewiesenen Zentrumsnummer und einem sequenziellen Patientennummern-Suffix, so dass jeder Patient in der gesamten Datenbank eindeutig nummeriert war.</p> <p>Die Patienten wurden einem von 2 randomisierten Behandlungsarmen im Verhältnis 2:1 zugewiesen: Arm 1 (Tebentafusp) und Arm 2 (Therapie nach Wahl des Prüfarztes).</p>
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Behandlungszuweisung zu den randomisierten Armen 1 und 2 wurde durch die Interactive Response Technology (IRT) ermittelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung in einen der beiden randomisierten Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach LDH (Lactatdehydrogenase)-Werten auf Basis der zentralen Laborergebnisse. Die beiden Strata, die verwendet wurden, sind (1) LDH-Grundwerte unter oder gleich dem ULN (≤ 250

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		U/1) und (2) LDH-Grundwerte über dem ULN (>250 U/l). Die LDH-Werte, die für die Stratifizierung verwendet wurden, wurden zentral während des Screening-Zeitraums bestimmt.
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	Keine Angaben
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 Randomisierungsnummern wurden nach folgendem Verfahren generiert, um eine unverzerrte Behandlungszuordnung zu gewährleisten. Eine Patienten-Randomisierungsliste wurde vom IVRS-Anbieter mit Hilfe eines validierten Systems erstellt, das die zufällige Zuordnung der Patientennummern zu den randomisierten Behandlungen, die mit den Armen 1 und 2 verbunden sind, automatisiert. Die Prüfstelle musste vor der Randomisierung ihre Wahl der Kontrolltherapie für diesen Patienten bekannt geben.
11	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt.
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?	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	Die Ergebnisse aller statistischen Analysen werden unter Verwendung eines 95 %-KI und eines 2-seitigen p-Wertes dargestellt, sofern nicht anders angegeben.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS) In den Wochen vor dem voraussichtlichen Daten-Cut-off für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>jede geplante OS-Analyse wurden "Sweeps" des Überlebens durchgeführt. Die Daten-Cut-off-Termine werden im Allgemeinen durch das Datum bestimmt, an dem die vordefinierte Anzahl von Ereignissen für eine bestimmte Analyse erstmals bestätigt wurde. Um die Planung für die Sitzungen des unabhängigen Datenüberwachungsausschusses zu erleichtern, können die Daten-Cut-off-Termine vor der geplanten Anzahl von Ereignissen festgelegt werden, sofern mindestens 95 % der geplanten Anzahl von Ereignissen eingetreten sind. Wenn bestätigt wird, dass Patienten noch leben, oder wenn das Todesdatum nach einem bestimmten Datenstichtag liegt, dann werden diese Patienten zum Datenstichtag zensiert.</p> <p>Die primäre Analyse des OS bei allen randomisierten Patienten wird mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDH-Status, zur Generierung des p-Wertes ausgewertet. Die Hazard Ratio (HR) wird mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, stratifiziert nach LDH, unter Verwendung des Efron-Ansatzes zur Behandlung von Ties (Efron 1977) geschätzt, zusammen mit den zugehörigen Profil-Wahrscheinlichkeits- 95%-Konfidenzintervallen für die HR.</p> <p>Der LDH-Status in der statistischen Modellierung basiert auf den Werten, die bei der Randomisierung in den IRT eingegeben wurden, auch wenn sich später herausstellt, dass diese Werte falsch waren.</p> <p>Ein Kaplan-Meier (KM)-Diagramm des OS wird nach Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus werden auch Landmark-Überlebensschätzungen nach 1 Jahr mit entsprechenden 95 %-KIs unter Verwendung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kaplan-Meier-Methode präsentiert. Die KM-Überlebensschätzungen werden auch in 6-monatigen Intervallen präsentiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit für OS und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall werden ebenfalls unter Verwendung der umgekehrten KM-Methode zusammengefasst. Bei der Analyse werden die Ereignis- und Zensierungsregeln vertauscht (d. h. die Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod werden "zensiert", und die zensierten Patienten werden als "Ereignis" behandelt).</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u> Antitumor-Wirksamkeit PFS</p> <p>Kaplan-Meier-Diagramme des PFS werden für jeden Behandlungsarm dargestellt. Es werden Zusammenfassungen des PFS bereitgestellt, einschließlich des medianen PFS für jeden Behandlungsarm und Landmark-Schätzungen nach 3, 6 und 12, 18 und 24 Monaten (Woche 13, 26 und 52, 78 und 104) mit den entsprechenden Konfidenzintervallen. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung für das PFS und die entsprechenden 95 %-KI werden ebenfalls auf Basis der umgekehrten KM-Methode wie oben für das OS beschrieben dargestellt.</p> <p>ORR</p> <p>Die ORR (engl. objective response rate = Gesamtansprechrage) ist definiert als die Anzahl der randomisierten Patienten mit mindestens einem Besuchsansprechen von Komplettremission (CR) oder partieller Remission (PR) geteilt durch die Anzahl der randomisierten Patienten, dargestellt als Prozentsatz</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>für jeden Behandlungsarm in der ITT-Population.</p> <p>Objektives Ansprechen muss nicht bestätigt werden, da es sich um eine randomisierte Studie handelt. Die BOR ist definiert als das beste Ansprechen gemäß der Beurteilung des Prüfarztes bis zur Progression oder der letzten auswertbaren Beurteilung, wenn keine Progression vorliegt. Jede komplette oder partielle Remission, die nach einer weiteren Krebstherapie auftritt, wird nicht in den Zähler für die ORR-Berechnung nach RECIST 1.1 einbezogen, aber in der RECIST 1.1-Auflistung berücksichtigt und gekennzeichnet.</p> <p>Die ORR wird zwischen den Behandlungsarmen mit Hilfe des stratifizierten Cochran Mantel-Haenszel (CMH)-Tests unter Berücksichtigung des LDH-Basiswertes verglichen. Die Ergebnisse der Analyse werden in Form eines Odds Ratio zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Es werden Wasserfall- und/oder Spider-Plots der besten prozentualen Veränderung der Tumorgröße erstellt. Die Tumorschrumpfung wird anhand des RECIST 1.1-Tumoransprechens bewertet. Die absolute Veränderung und die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Summe der Tumorgröße bei jeder Bewertung wird berechnet. Die Tumorgröße ist die Summe der längsten Durchmesser (engl. sum of the longest diameters = SLD) oder der kurzen Achse (nodale Läsionen) der Target-Läsionen (TLs). Die prozentuale Veränderung der SLD in jeder Woche, für die Daten verfügbar sind, wird für jeden Patienten ermittelt, indem die Differenz zwischen der SLD in jeder Woche und der SLD zu Beginn der Studie durch die SLD zu Beginn der Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>geteilt und mit 100 multipliziert wird [d. h. (Woche n-Basislinie)/Basislinie x100]. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wird für jeden Patienten aus der Differenz zwischen dem SLD in jeder Woche und dem SLD am Ausgangswert (d. h., Woche n-Ausgangswert) ermittelt.</p> <p>Tumorkontrollrate</p> <p>Die Tumorkontrollrate (engl. disease control rate = DCR) ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer BOR von CR oder PR oder SD, der nach 24 Wochen oder später (abgeleitet als 23 Wochen, um das 1-wöchige Protokollfenster zu berücksichtigen) nach Randomisierung des Studienmedikaments und vor einem PD-Ereignis erfasst wurde. Die geschätzte DCR und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall werden nach Behandlungsarm bestimmt. Die DCR wird auch zwischen den Armen mit Hilfe eines stratifizierten CMH-Tests verglichen, der für den LDH-Basiswert adjustiert wird, wie für die ORR beschrieben.</p> <p>Das beste Gesamtansprechen (BOR) ist das beste Ansprechen, das ab dem Randomisierungsdatum bis zum Fortschreiten der Erkrankung, dem Tod oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie erfasst wurde. Tumor-Scan-Bewertungen, die nach der PD oder nach einer neuen Krebs-Therapie, aber vor der PD durchgeführt wurden, werden bei der Bewertung der BOR nicht berücksichtigt. BOR (basierend auf unbestätigtem Ansprechen) wird aus der Reihenfolge des objektiven Ansprechens abgeleitet, die durch die folgende Reihenfolge bestimmt wird:</p> <p>- Vollständige Remission (CR): Mindestens ein dokumentiertes komplettes Ansprechen von CR vor</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Progression oder Beginn einer neuen Krebstherapie.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Partielle Remission (PR): Mindestens ein Gesamtansprechen von PR, das vor dem Fortschreiten der Erkrankung oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie dokumentiert ist, ohne dass ein Ansprechen von CR vorliegt. - Stabile Erkrankung (SD): Mindestens ein Gesamtansprechen von SD, das in einem Scan-Intervall (12 Wochen - 7-Tage-Fenster = 77 Tage) nach dem Datum der Randomisierung und vor dem Fortschreiten oder dem Beginn einer neuen Krebs-Therapie dokumentiert wurde, ohne Ansprechen von CR oder PR. - Progressive Erkrankung (PD): Dokumentierte Progression mit keinem Ansprechen von CR, PR oder SD. - Nicht auswertbar (NE): Alle anderen Fälle werden als NE kategorisiert. Die Gründe für NE werden zusammengefasst unter Verwendung der folgenden Gründe: <ul style="list-style-type: none"> - Keine auswertbaren Post-Baseline-Tumorbeurteilungen und Tod > 182 Tage nach Randomisierung, oder kein Tod aufgezeichnet - Alle Post-Baseline-Bewertungen haben ein nicht auswertbares Gesamtansprechen - Beginn einer neuen Krebstherapie vor der ersten Post-Baseline-Bewertung - SD wurde vor Tag 77 nach Randomisierung erfasst (d. h. vor dem ersten Protokoll-Tumorbeurteilungsbesuch nach 12 Wochen +/- 1 Woche) <p>Sonderfälle, in denen die BOR aufgrund einer frühen SD NE ist, werden als "SD < 12 Wochen" klassifiziert.</p> <p>Die Tumorkontrollrate (DCR) ist definiert als der Anteil der Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mit BOR einer dokumentierten kompletten Remission, partiellen Remission und stabiler Erkrankung (CR + PR + SD), basierend auf den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1, nach Einschätzung des Prüfarztes. Um SD als BOR zu klassifizieren, muss die Beurteilung mindestens 77 Tage nach der Baseline erfolgen, wobei die Baseline ab dem Datum der Randomisierung gezählt wird.</p> <p>DOR</p> <p>Die DOR (gemäß RECIST 1.1) wird nur für die Patienten mit einem dokumentierten Ansprechen von CR oder PR berechnet und ist definiert als die Zeit vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens bis zum ersten Datum einer dokumentierten Progression oder eines Todes aus beliebiger Ursache (d. h. Datum des PFS-Ereignisses oder der Zensierung - Datum des ersten Ansprechens + 1). Das Ende des Ansprechens sollte mit dem Datum der Progression oder des Todes aus beliebiger Ursache übereinstimmen, das für den RECIST 1.1 PFS-Endpunkt verwendet wird.</p> <p>Der Zeitpunkt des Erstansprechens wird als das späteste der Daten definiert, die zum Erstansprechen von CR oder PR beitragen. Wenn ein Patient nach einem Ansprechen nicht weiter fortschreitet, wird die entsprechende DOR zum PFS-Zensierungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Deskriptive Daten werden für die DOR bei ansprechenden Patienten, TTR (Zeit bis zum Ansprechen, ohne Ansprechen nach PD) einschließlich des zugehörigen Swimmer-Plots (ohne formalen Vergleich der Behandlungsarme oder p-Wert). Die deskriptive Statistik für die DOR basiert auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Die mediane Dauer der Nachbeobachtungszeit für DOR und das zugehörige 95 %-KI werden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ebenfalls auf der Basis der umgekehrten KM-Methode dargestellt, wie oben für OS beschrieben.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Die wörtlichen Beschreibungen der unerwünschten Ereignisse werden unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in die medizinische Terminologie eingeordnet und nach dem Grad der Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) des National Cancer Institute eingestuft. Unerwünschte Ereignisse werden mit der primären System-Organ-Klasse (SOC) und dem bevorzugten Begriff (PT) unter Verwendung der neuesten Version von MedDRA kodiert.</p> <p>Unter Behandlung auftretende unerwünschte Ereignisse (engl. treatment-emergent adverse events = TEAEs) sind definiert als UEs, die ab dem Datum der ersten Dosis (unabhängig vom Zeitpunkt) bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, begannen oder deren Schweregrad sich verschlechterte. Es werden nur Krebs-Therapien berücksichtigt, deren Startdatum größer ist als das Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments (d. h. nachfolgend). Falls es nicht möglich ist, ein UE als behandlungsnotwendig oder nicht zu definieren, wird das UE nach dem schlimmsten Fall, d. h. behandlungsnotwendig, klassifiziert.</p> <p>Nur solche UEs, die behandlungsnotwendig sind, werden in die Übersichtstabellen aufgenommen. Alle UEs und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), ob</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>behandlungsnotwendig oder nicht, werden in den Listen der Patientendaten aufgeführt und beinhalten das Datum des Auftretens, das Datum der Auflösung (falls das UE aufgelöst wurde), die Einschätzung des Prüfarztes über den Schweregrad und den Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie den Zeitraum (vor der Behandlung, während der Behandlung oder nach der Behandlung). UEs, die im Vorbehandlungs- und Nachbehandlungsfenster gesammelt wurden, werden in den Listen gekennzeichnet. Es wird eine separate Auflistung von SUEs und UEs, die zum Tod führen, erstellt.</p> <p>Eine Auflistung aller SUEs, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen, wird ebenfalls erstellt. Alle SUEs in diesem Zeitraum, die auftreten, nachdem ein Patient eine weitere Therapie erhalten hat (nach Abbruch der Studientherapie), werden in den Datenlisten aufgeführt.</p> <p>Alle TEAEs werden deskriptiv nach dem MedDRA-System nach System-Organ-Klasse (SOC) und dem bevorzugten Begriff (PT) mit der Inzidenz (n, Anzahl der Patienten) und Inzidenzrate (% , Prozentsatz) für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es werden Tabellen erstellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle TEAEs - TEAEs, die in kausalem Zusammenhang (einschließlich "möglicherweise in Zusammenhang" oder "in Zusammenhang") mit der Studienmedikation stehen - TEAEs mit maximalem CTCAE-Grad 3 oder 4 - TEAEs mit maximalem CTCAE-Grad 3 oder 4, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - TEAEs mit Todesfolge - TEAEs mit Todesfolge, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen - Alle SUEs (beinhaltet sowohl als SUEs meldepflichtige Todesfälle als auch nicht-tödliche SUEs) - Alle SUEs in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation - TEAEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studientherapie führen - TEAEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studientherapie führen und in kausalem Zusammenhang mit der Studientherapie stehen <p>Für Zusammenfassungen nach Schweregrad werden TEAEs, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnen und deren Schweregrad fehlt, als "fehlend" klassifiziert. Wenn ein Patient dasselbe UE mehr als einmal innerhalb dieser SOC/PT meldet, wird das UE mit dem schlimmsten Schweregrad in den entsprechenden Schweregrad-Zusammenfassungen verwendet.</p> <p>Für Zusammenfassungen nach kausaler Beziehung zum Studienmedikament werden TEAEs mit fehlender Beziehung zum Studienmedikament als "fehlend" betrachtet.</p> <p>Für Zusammenfassungen von TEAEs, die zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen, werden diese anhand der im eCRF erhobenen Variable "Action taken with the study drug" identifiziert, wobei die Variable gleich "Drug permanently discontinued" ist. Diese werden in der Auflistung gekennzeichnet.</p> <p>AESIs</p> <p>Toxizitätsdiagramme werden für AESIs erstellt, um die Häufigkeit und den Zeitpunkt zu zeigen, wann die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ereignisse während der Behandlung der Patienten auftraten.</p> <p>Es werden Zusammenfassungen für die Zeit bis zum Auftreten jeder AESI (die erste AESI wird berücksichtigt, wenn ein Patient mehrere Aufzeichnungen derselben AESI hat) erstellt.</p> <p>Kaplan-Meier-Schätzungen zusammen mit Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Auflösung jeder AESI (die erste AESI wird berücksichtigt, wenn ein Patient mehrere Datensätze der gleichen AESI hat) werden erstellt. Die Zeit bis zum Abklingen eines AESI ist definiert als Datum des Abklingens - Datum des Beginns + 1 für diejenigen Patienten, bei denen das erste AESI abgeklungen ist, und min (Datum der letzten Dosis plus 90 Tage, Todesdatum, Datenstichtag) - Datum des Beginns + 1 für Patienten, bei denen das erste AESI andauert (d. h. zensierte Patienten).</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Dauer der Behandlung und Ansprechen bei Patienten, die über die RECIST v1.1-PD hinaus behandelt wurden</p> <p>Es wird eine Tabelle erstellt, die die Anzahl der Patienten, die über die RECIST 1.1-Progression hinaus behandelt wurden, und die Dauer der Behandlung über die RECIST 1.1-Progression hinaus zusammenfasst (Mittelwert, Median, SD, Minimum und Maximum sowie die Kategorien < 12 Wochen, 12-24 Wochen und > 24 Wochen).</p> <p>Zusätzlich werden Swimmer-Plots für Patienten, die über die RECIST 1.1 PD hinaus weiterbehandelt wurden, erstellt, um die Dauer der Studienbehandlung mit Angabe des Zeitpunkts der RECIST 1.1 PD und der zweiten Progression (falls zutreffend) darzustellen.</p>

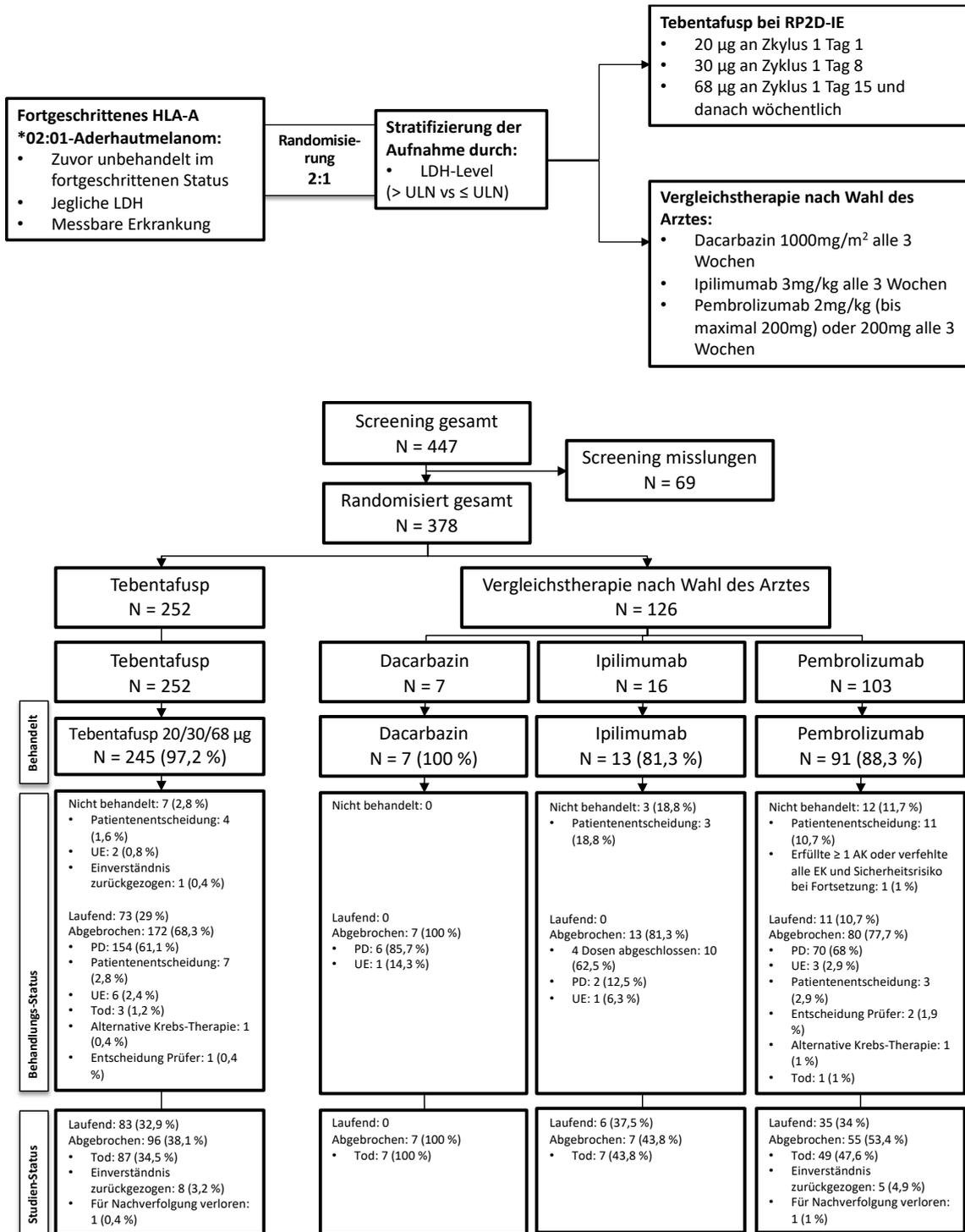
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3.4.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Das OS wird auch auf der Basis eines unstratifizierten Log-Rank-Tests als unterstützende Analyse analysiert.</p> <p>In einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse wird das OS in der Sicherheitspopulation bewertet. Für die RAS-Analyse wird das OS ab dem 8. Studientag (7 Tage nach Beginn der Infusion) für alle Patienten im Analyseset gemessen, um den potenziellen Verzerrungseffekt während der ersten Behandlungswoche auszugleichen, der die Eignung für das RAS für Tebentafusp-Patienten bestimmt. Patienten im Analyseset, die vor dem 8. Studientag sterben oder anderweitig zensiert würden, werden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Sensitivitätsanalysen für den sekundären Endpunkt PFS sind wie folgt geplant:</p> <p>(a) Auswertzeitpunkt-Verzerrung</p> <p>Um eine mögliche Verzerrung der Auswertungszeit zu beurteilen, die auftreten könnte, wenn die Scans nicht zu den im Protokoll vorgesehenen Zeitpunkten durchgeführt werden, kann der Mittelwert zwischen dem Zeitpunkt der Progression und der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung mit einem stratifizierten Log-Rank-Test analysiert werden, wie für die Hauptanalyse des PFS beschrieben. Bei Patienten, die ohne Progression versterben, wird das Sterbedatum zur Ableitung der in der Analyse verwendeten PFS-Zeit verwendet. Wenn ein Patient bei seinem ersten Scan eine Progression aufweist, wird der Mittelpunkt zwischen dem PD-Datum und Randomisierungsdatum</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>verwendet. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten eine Progression außerhalb des im Protokoll vorgesehenen Zeitpunkts hatten, wenn die Progression außerhalb des 12-wöchigen +/-1-wöchigen Intervalls liegt (z. B. außerhalb der Tage 77-91, 161-175, 245-259 usw.)</p> <p>(b) Abbruchverzerrung</p> <p>Attrition Bias wird bewertet durch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederholung der PFS-Analyse mit der Ausnahme, dass die tatsächlichen PFS-Ereigniszeiten und nicht die zensierten Zeiten der Patienten, die unmittelbar nach zwei oder mehr nicht auswertbaren/verpassten Tumorbeurteilungen progredient wurden oder in Ermangelung einer Progression verstarben, einbezogen werden. - Darüber hinaus werden Patienten, die eine Folgetherapie vor ihrer letzten auswertbaren RECIST-Bewertung oder Progression oder Tod erhalten, bei ihrer letzten auswertbaren Bewertung vor der Einnahme der Folgetherapie zensiert. <p>Es wird auch eine umgekehrte KM-Kurve erstellt, bei der der Zensurindikator für die primäre PFS-Analyse umgedreht wird, so dass Ereignisse zensiert werden und zensierte Beobachtungen als Ereignisse behandelt werden. Diese Methode wird auch verwendet, um die mediane Dauer der Nachbeobachtung für das PFS (und in ähnlicher Weise für das OS) darzustellen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unter der Tabelle (Abbildung 11).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
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	<p><u>ITT-Analyse:</u> 378 Patienten (252 Tebentafusp, 126 Therapie nach Wahl des Arztes)</p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS):</u> 356 Patienten (245 Tebentafusp, 111 Therapie nach Wahl des Arztes)</p> <p><u>PK Analysis Set:</u> 237 Patienten (231 Tebentafusp, 6 Therapie nach Wahl des Arztes)</p> <p><u>Rash Analysis Set (RAS):</u> 275 Patienten (149 Tebentafusp, 126 Therapie nach Wahl des Arztes)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p>Insgesamt 172 Patienten (68,3 %) im Tebentafusp-Arm und 100 Patienten (79,4 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten die Behandlung abgebrochen, während 73 Patienten (29,0 %) weiterhin Tebentafusp und 11 Patienten (8,7 %) weiterhin die Vergleichstherapie erhielten. Der häufigste Grund für das dauerhafte Absetzen des Studienmedikaments war PD, die bei 154 Patienten (61,1 %) im Tebentafusp-Arm und 78 Patienten (61,9 %) im Vergleichstherapie-Arm auftrat. Nach Absetzen des Studienmedikaments erhielten 109 Patienten (43,3 %) im Tebentafusp-Arm und 55 Patienten (43,7 %) im Vergleichstherapie -Arm andere systemische Krebstherapien.</p> <p>Insgesamt 83 Patienten (32,9%) im Tebentafusp-Arm und 41 Patienten (32,5%) im Vergleichstherapie-Arm brachen die Studienbehandlung ab, blieben aber in der Studie. Ein Studienabbruch wurde für 96 Patienten (38,1 %) im Tebentafusp-Arm und 69 Patienten (54,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet, wobei der Hauptgrund für den Abbruch der Tod war (87 bzw. 63 Patienten).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	Keine Angaben

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die primäre Analyse am 13. Oktober 2020 betrug die mediane Dauer der Nachbeobachtung für alle Patienten 14,1 Monate (95 % KI 12,7; 15,6). Für das RAS betrug die mediane Dauer der Nachbeobachtung für alle Patienten 15,2 Monate (95 % KI 13,3; 17,0).
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie dauerte zur Zeit der Antragstellung noch an.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



AK: Ausschlusskriterium; EK: Einschlusskriterium; LDH: Lactatdehydrogenase; PD: progressive disease; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal

Abbildung 11: Flow-Chart Studie IMCgp100-202

Tabelle 4-132 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMCgp100-102

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>IMCgp100-102: Eine offene, multizentrische Phase-1/2-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von IMCgp100 bei Patienten mit fortgeschrittenem Aderhautmelanom unter Verwendung des Intra-Patienten-Eskalations-Dosierungsschemas.</p> <p>Die aktuelle Studie zielte darauf ab, das Dosierungsschema der Tebentafusp-Monotherapie bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit mUM, die eine vorherige Therapie im metastasierten Setting erhalten hatten, zu bestimmen (Phase 1) und die ORR durch unabhängige zentrale Überprüfung (ICR) auf der Grundlage der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 bei zuvor behandelten Patienten mit mUM abzuschätzen (Phase 2).</p>
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Derzeit sind keine Behandlungen speziell für mUM zugelassen. Die verfügbaren Behandlungsoptionen für mUM umfassen im Allgemeinen 3 Behandlungsmodalitäten: (1) lokale lebergerichtete Therapie (LDT); (2) systemische Chemotherapie; oder (3) Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Ipilimumab oder Pembrolizumab)</p> <p>Die Überlebensraten bei mUM sind in den letzten 40 Jahren nahezu unverändert geblieben. In einer aktuellen Metaanalyse lag das mediane Gesamtüberleben (OS) nach Metastasierung bei 10,2 Monaten und das 1-Jahres-OS bei 43 % (Khoja, 2019). Es besteht weiterhin ein ungedeckter Bedarf an wirksamen Therapien für mUM-Patienten.</p> <p>Tebentafusp (IMCgp100) wird für die Behandlung von mUM-Patienten entwickelt, die humanes Leukozytenantigen-A*02:01 (HLA-A*02:01) positiv sind. Tebentafusp ist ein bifunktionales Biologikum (77 kDa), das eine affinitätserhöhte lösliche T-Zell-Rezeptor (TCR)-Domäne umfasst, die mit einem variablen Einzelkettenfragment (scFv) gegen das CD3-Cluster (CD3) fusioniert ist. Die TCR-Komponente zielt auf ein spezifisches Peptid von gp100, das von Melanomzellen überexprimiert und auf der Oberfläche durch den Haupthistokompatibilitätskomplex, speziell das HLA-System, präsentiert wird. Die Bindung der TCR-Domäne von Tebentafusp</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>an den HLA-A*02:01-Peptidkomplex ermöglicht die tumorspezifische Rekrutierung von zytotoxischen T-Zellen. Das anti-CD3 scFv lenkt und aktiviert T-Zellen über die CD3-Bindung, was zu einer krebsbekämpfenden Immunantwort führt. Die Zellabtötung wird über die Abtötung zytotoxischer T-Lymphozyten und die Stimulierung akzessorischer Immunmechanismen vermittelt, die eine polyklonale T-Zell-Immunantwort hervorrufen.</p>
Methoden		
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden • Studiendauer • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p><u>Studienort</u></p> <p>Diese Studie wurde von 26 Untersuchern an 26 Zentren (d. h. Studienzentren, die mindestens 1 Patienten einschlossen) in 5 Ländern (Kanada, Deutschland, Spanien, Vereinigtes Königreich und Vereinigte Staaten) durchgeführt.</p> <p><u>Studiendauer</u></p> <p>29.02.2016 (Aufnahme des ersten Patienten) bis 20.03.2020 (Datenschnitt)</p> <p><u>Auswahl der Studienpopulation</u></p> <p>Die Phase-1-Dosis-Eskalationskohorten nahmen Patienten mit mUM auf, die eine beliebige vorherige systemische Therapie im metastasierten und fortgeschrittenen Stadium erhielten. Zwei Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorten sollten in 2 Patientenpopulationen aufgenommen werden, die durch eine vorherige Therapie für UM definiert waren. Aufgrund des Wirkmechanismus von Tebentafusp wurde die Studie auf Patienten mit dem Subtyp HLA-A*02:01 beschränkt.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten ≥ 18 Jahre alt zum Zeitpunkt der informierten Zustimmung. 2. Die Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung vor jeglichen Studieneingriffen abzugeben und zu verstehen. 3. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose von UM. 4. Sterilisierte Patienten oder Patientinnen im gebärfähigen Alter, die zugestimmt haben, hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung während der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studiendosierung und für 6 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments anzuwenden.</p> <p>5. Hatten eine vom Prüfarzt geschätzte Lebenserwartung von > 3 Monaten.</p> <p>6. Positiv getestet auf HLA-A*02:01, wie durch einen zentralen Assay bestimmt.</p> <p>7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Score von 0 oder 1 beim Screening.</p> <p>8. Die Patienten müssen eine Erkrankung (messbar oder nicht messbar) gemäß RECIST v1.1 in den Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten gehabt haben. Die Patienten müssen eine messbare Erkrankung in den Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorten gehabt haben.</p> <p>9. Nur Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten: Jede vorherige Therapie war akzeptabel.</p> <p>10. Vorherige Therapie in den Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kohorte A: Patienten, die eine Krankheitsprogression mit einem systemischen Behandlungsschema erfahren hatten, das einen Checkpoint-Inhibitor enthielt, einschließlich entweder eines CTLA-4-Inhibitors (Ipilimumab oder Tremelimumab) und/oder eines PD-1/PD-L1-Inhibitors. Jede vorherige lebergerichtete Therapie (engl. liver directed therapy = LDT) war in dieser Kohorte akzeptabel. - Kohorte B: Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression während der Behandlung mit 1 oder 2 vorherigen Therapielinien auftrat, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie in der metastasierten oder fortgeschrittenen Situation. Nur eine einzige Linie einer lokalen LDT, einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie, Radiofrequenzablation oder Embolisation, war erlaubt. Eine LDT-Linie war definiert als eine Behandlungsmodalität, die bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung verabreicht wurde. Bei Patienten, die eine vorherige LDT erhalten hatten, sollte diese als eine Therapielinie zählen. Eine vorherige chirurgische Resektion einer oligometastatischen Lebererkrankung war erlaubt und wurde nicht als eine Linie der LDT gezählt. Ein Patient konnte die systemische Therapie vor dem Fortschreiten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Erkrankung absetzen, wenn eine unerwünschte Reaktion auftrat, die einen Abbruch der Behandlung erforderlich machte, wie es im Ermessen des Prüfarztes und in der entsprechenden Fachinformation angegeben war. Eine vorherige Checkpoint-Inhibitor-Therapie war in dieser Kohorte erlaubt, aber nicht erforderlich.</p> <p>- Das bedeutet, dass Patienten mit den folgenden Behandlungen unter Kohorte B teilnahmeberechtigt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> o 1 systemische Therapie und 1 LDT o 1 bis 2 systemische Therapien und 0 LDT o 0 systemische Therapien und 1 LDT <p>- Adjuvante Therapien und lokale Therapien zur Behandlung von Erkrankungen außerhalb der Leber zählten nicht zu den Linien der Vortherapie.</p> <p>11. Alle anderen relevanten medizinischen Bedingungen müssen nach Ansicht des Prüfarztes mindestens 28 Tage vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments gut behandelt worden und stabil gewesen sein</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Vorhandensein von symptomatischen oder unbehandelten Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder ZNS-Metastasen, die innerhalb der letzten 3 Wochen vor Tag 1 die Gabe von Kortikosteroiden erforderten. Asymptomatische und adäquat behandelte ZNS-Metastasen waren kein Ausschlusskriterium.</p> <p>2. Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere biologische Arzneimittel oder monoklonale Antikörper.</p> <p>3. Patienten mit Laborwerten, die außerhalb der Norm liegen, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin $>1,5 \times$ obere Grenze der Norm (engl. upper limit of normal = ULN) und/oder Kreatinin-Clearance (berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel oder gemessen) < 50 mL/min. - Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN, außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom, die ausgeschlossen wurden, wenn Gesamtbilirubin $> 3,0 \times$ ULN oder direktes Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN. - Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 3 \times$ ULN.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 × ULN.</p> <p>- Absolute Neutrophilenzahl (ANC) < 1,0 × 10⁹/l.</p> <p>Absolute Lymphozytenzahl (ALC): (1) Phase-1-Dosis-Eskalation- und Phase 2 Dosis-Erweiterungs-Kohorte A: ALC < 0,5 × 10⁹/L; (2) Phase 2 Dosis-Erweiterung Kohorte B: ALC < 1,0 × 10⁹/l.</p> <p>- Thrombozytenzahl < 75 × 10⁹/l.</p> <p>- Hämoglobin < 8 g/dl.</p> <p>- Kalium-, Magnesium-, korrigierte Kalzium- oder Phosphatanomalie des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grades > 1.</p> <p>4. Nur Phase-1-Dosis-Eskalation: Vorhandensein einer hohen Tumorlast, definiert als Leberersatz von > 60 % des hepatischen Organvolumens mit Tumor.</p> <p>5. Klinisch signifikante Herzerkrankung oder eingeschränkte Herzfunktion, die eines der folgenden Merkmale beinhaltet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch signifikante und/oder unkontrollierte Herzerkrankung wie kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association Grad ≥ 2), unkontrollierte Hypertonie oder klinisch signifikante Arrhythmie, die eine medizinische Behandlung erfordert. - QTc > 470 msec im Screening-Elektrokardiogramm (EKG) oder kongenitales langes QT-Syndrom. - Akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris < 6 Monate vor dem Screening. <p>6. Aktive Infektion, die eine systemische Antibiotikatherapie erfordert. Patienten, die eine systemische Antibiotikatherapie wegen einer Infektion benötigten, mussten diese vor dem Screening abgeschlossen haben.</p> <p>7. Bekannte HIV-Infektion in der Vorgeschichte. Ein Test auf den HIV-Status war nicht erforderlich, es sei denn, er war klinisch indiziert oder wurde durch lokale Vorschriften vorgeschrieben.</p> <p>8. Aktive Hepatitis-B-Virus- (HBV) oder Hepatitis-C-Virus- (HCV) Infektion gemäß dem institutionellen Protokoll. Ein Test auf den HBV- oder HCV-Status war nicht erforderlich, es sei denn, es war klinisch indiziert oder der Patient hatte eine HBV- oder HCV-Infektion in der Anamnese oder</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>es war aufgrund lokaler Vorschriften erforderlich.</p> <p>9. Patienten, die eine systemische Behandlung mit einer systemischen Steroidtherapie oder einer anderen immunsuppressiven Medikation in einer Dosierung erhielten, die nach Ansicht des Prüfarztes die Wirkung der Studienmedikamente beeinträchtigen würde.</p> <p>10. Bösartige Erkrankung, die nicht in dieser Studie behandelt wird. Zu den Ausnahmen von diesem Ausschluss gehören: Malignome, die kurativ behandelt wurden und innerhalb von 2 Jahren vor der Einnahme des Studienmedikaments nicht wieder aufgetreten sind; vollständig resezierte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome der Haut; jedes Malignom, das als indolent gilt und nie eine Therapie erfordert hat; und vollständig resezierte Carcinoma in situ jeglicher Art.</p> <p>11. Jeder medizinische Zustand, der nach dem Urteil des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken, der Einhaltung der klinischen Studienverfahren oder der Interpretation der Studienergebnisse verhindern würde.</p> <p>12. Systemische Krebs-Therapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für zytotoxische oder immuntherapeutische Wirkstoffe, bei denen eine erhebliche verzögerte Toxizität auftreten könnte (z. B. Anti-CTLA-4), wurden 4 Wochen als Auswaschungszeitraum angegeben.</p> <p>13. Vorhandensein einer Toxizität mit NCI CTCAE Grad ≥ 2 (ausgenommen Alopezie, periphere Neuropathie und Ototoxizität, die ausgeschlossen wurden, wenn NCI CTCAE Grad ≥ 3 und Hypothyreose adäquat mit Substitutionstherapie behandelt wurde) aufgrund einer vorherigen Krebstherapie.</p> <p>14. Patienten mit Nebenniereninsuffizienz oder Patienten, die derzeit eine chronische, systemische Kortikosteroidtherapie in beliebiger Dosierung für länger als 2 Wochen benötigen. Lokale Steroidtherapien (z. B. otische, ophthalmische, intraartikuläre oder inhalative Medikamente) waren akzeptabel.</p> <p>15. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (minimal-invasive</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eingriffe wie z. B. Bronchoskopie, Tumorbiopsie, Legen eines zentralen Venenzugangs und Legen einer Ernährungssonde galten nicht als größere chirurgische Eingriffe und waren kein Ausschlusskriterium).</p> <p>16. Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, mit Ausnahme einer palliativen Strahlentherapie in einem begrenzten Bereich, z. B. zur Behandlung von Knochenschmerzen oder einer fokal schmerzhaften Tumormasse.</p> <p>17. Verwendung von hämatopoetischen Kolonie-stimulierenden Wachstumsfaktoren (z. B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor [G-CSF], Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor [GM-CSF], Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor [M-CSF]) \leq 2 Wochen vor Beginn des Studienmedikaments. Die Patienten mussten eine Therapie mit hämatopoetischem Kolonie-stimulierendem Faktor \geq 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen haben. Ein Erythrozyten-stimulierender Wirkstoff war erlaubt, solange er \geq 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments begonnen wurde und der Patient nicht auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen war.</p> <p>18. Schwangere, wahrscheinlich schwangere oder stillende Frauen (wobei Schwangerschaft als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis und bis zur Beendigung der Schwangerschaft definiert wurde).</p> <p>19. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv waren, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, es sei denn, sie benutzten während der Studie und für 6 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine hochwirksame Verhütungsmethode; die Beendigung der Geburtenkontrolle nach diesem Zeitpunkt sollte mit einem verantwortlichen Arzt besprochen werden.</p> <p>20. Männliche Patienten müssen chirurgisch sterilisiert gewesen sein oder eine doppelte Barrieremethode zur Empfängnisverhütung von der Einschreibung bis zur Behandlung und für 6 Monate nach Verabreichung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>letzten Dosis des Studienmedikaments angewendet haben.</p> <p>21. Die Patienten dürfen nicht in eine frühere Tebentafusp-Studie eingeschlossen worden sein, unabhängig von der zugewiesenen Behandlungskohorte.</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen</u></p> <p>Tebentafusp wurde als flüssige Zubereitung zur Verdünnung vor der Verabreichung geliefert. Tebentafusp wurde über eine intravenöse (IV) Infusion über 15 bis 20 Minuten verabreicht. Jede Durchstechflasche war nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt und sollte nicht zur Behandlung von mehr als einem Patienten für mehr als eine Dosis verwendet werden.</p> <p>Das Arzneimittel Tebentafusp 0,5 mg/ml wurde als sterile, gefrorene Lösung in Glasampullen geliefert. Detaillierte Anweisungen für die Zubereitung und Verabreichung der Dosis wurden im Handbuch der Studienapotheke gegeben.</p> <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Wöchentliche Behandlung mit 20 µg an Zyklus 1 Tag 1 und 30 µg an Zyklus 1 Tag 8, danach: Dosis wie von der Kohorte bestimmt und danach ab Zyklus 1 Tag 15 (siehe Abbildung 12).</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Primäre Studienziele</u></p> <p>Phase-1-Dosis-Eskalation</p> <p>Identifizierung der maximal verträglichen Dosis und/oder der empfohlenen Phase-2-Dosis (engl. recommended phase 2 dose = RP2D) von Tebentafusp in der wöchentlichen empfohlenen Phase-2-Dosis-Intra-Patienten-Eskalation (engl. RP2D-intra-patient escalation = RP2D-IE)</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansion</p> <p>Abschätzung der ORR nach unabhängiger zentraler Überprüfung (engl. independent central review = ICR) basierend auf RECIST v1.1 bei Patienten mit fortgeschrittenem UM, die mit der RP2D von Tebentafusp in der RP2D-IE behandelt werden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <p>Beurteilung der Antitumor-Wirksamkeit von Tebentafusp mit den Parametern ORR (Phase 1), OS, PFS, DCR, Zeit bis zum Ansprechen und DOR</p> <p>Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tebentafusp im Dosis-Eskalationsschema für Patienten</p> <p>Charakterisierung des PK-Profiles von Tebentafusp als Einzelwirkstoff im Rahmen eines Dosis-Eskalationsschemas für Patienten</p> <p>Bewertung der Häufigkeit der Bildung von Anti-Tebentafusp-Antikörpern nach Mehrfachinfusionen von Tebentafusp im Rahmen der Dosis-Eskalation bei Patienten</p> <p>Bestimmung der Rate und Dauer des geringfügigen Ansprechens (definiert als Tumoransprechen mit einer 10 % - 29 %igen Reduktion des SLD)</p> <p>Unerwünschte Ereignisse und Sicherheitsberichte</p> <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <p>Beurteilung möglicher Prädiktoren für die Wirksamkeit von Tebentafusp</p> <p>Beurteilung des Tumoransprechens über die anfängliche Progression hinaus, bewertet durch modifizierten irRECIST</p> <p>Bestimmung der Immunantwort</p> <p>Beurteilung potenzieller pharmakodynamischer Veränderungen der peripheren Zytokinspiegel, die mit Tebentafusp im Rahmen der Dosis-Eskalation bei Patienten beobachtet werden</p> <p>Vergleich von MRT- und CT-Scans als bildgebende Modalität zur Bestimmung des Krankheitsstatus nach RECIST v1.1</p> <p>Bewertung der Auswirkungen der Behandlung und der Erkrankung auf die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HRQoL bei Patienten, die mit Tebentafusp behandelt werden. Die HRQoL sollte mit dem EQ-5D-5L bewertet werden, um eine Beurteilung des Gesundheitszustands im Vergleich zu Bevölkerungsnormen zu ermöglichen, und mit dem EORTC QLQ-C30, um Einblicke in Domänen der krebspezifischen Patientengesundheit zu erhalten.</p> <p>Beurteilung der Ansprechrate auf eine nachfolgende Krebstherapie</p>
6	<p>Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</p>	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Phase-1-Dosis-Eskalation Inzidenz der dosislimitierenden Toxizität</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansion ORR nach RECIST v1.1 bewertet durch ICR</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u> ORR (Phase 1), PFS, DCR, DOR, und Zeit bis zum Ansprechen gemäß RECIST v1.1.</p> <p>Für die Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorten wurde die primäre Bewertung der tumorbasierten Endpunkte von einem ICR bereitgestellt. Daten zur Beurteilung durch den Prüfarzt wurden ebenfalls für die Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorte (primäre Beurteilung) und die Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorten (sekundäre Beurteilung) erhoben</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Verträglichkeit: Dosisunterbrechungen, -reduzierungen und Dosisintensität aller verabreichten Mittel</p> <p>Serum-PK-Parameter (z. B. AUC, C_{max}, t_{max}, t_{1/2})</p> <p>Untersuchungen zur Bildung von Anti-Tebentafusp-Antikörpern</p> <p>Geringfügiges Ansprechen des Tumors (Reduzierung von 10 % bis 29 % des SLD)</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Alle UEs, kodiert mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v22.0</p> <p>Die in dieser Studie bewerteten AESIs waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), Hautausschlag und Leberfunktionstest (LFT)-Erhöhung</p> <p><u>Explorative Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Expression von gp100, HLA-DR, PD-L1, Aktivierungsstatus von Tumor-Lymphozyten, ctDNA für somatische Mutationen (z. B. GNAQ, GNA11) und Infiltration von Myeloid-abgeleiteten Suppressorzellen und anderen Immunmarkern, die in Tumorbiopsien und peripherem Blut mit Antitumoraktivität ausgewertet wurden</p> <p>Änderungen des Serum-ctDNA-Spiegels der zirkulierenden Mutations-DNA in Reaktion auf die Behandlung</p> <p>Änderungen der Serumzytokine, Chemokine und anderer Analyten</p> <p>Tumoransprechen per modifiziertem irRECIST</p> <p>Immunreaktionen (gemessen an der AUC)</p> <p>Veränderungen von Serumzytokinen, Chemokinen (z. B. CXCL9, CXCL10), ctDNA für somatische Mutationen (z. B. GNAQ, GNA11) oder anderen Analyten in Reaktion auf die Behandlung</p> <p>Vergleich von MRT und CT-Scan bei der Darstellung von Lebermetastasen bei UM</p> <p>Bewertung der Auswirkungen der Behandlung und der Erkrankung auf die HRQoL bei Patienten, die mit Tebentafusp behandelt wurden. Die HRQoL sollte mithilfe von 2 etablierten, von Patienten berichteten Ergebnisinstrumenten bewertet werden:</p> <p>- EQ-5D-5L, um eine Bewertung des Gesundheitszustands im Vergleich zu Bevölkerungsnormen zu ermöglichen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- EORTC QLQ-C30, um einen Einblick in die Domänen der krebspezifischen Patientengesundheit zu erhalten</p> <p>Bestes Ansprechen basierend auf der Beurteilung des Prüfers für eine anschließende Krebstherapie</p>
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	<p>Der Phase-1-Teil der Studie hatte ein standardmäßiges 3 + 3 Dosis-Eskalations-Design. Nachdem der Dosis-Eskalations-Teil abgeschlossen und die maximal verträgliche Dosis (engl. maximum tolerated dose = MTD) bzw. die RP2D-IE identifiziert war, sollten zwei Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorten mit mUM rekrutiert werden. Die Phase-2-Dosis-Expansionskohorte A sollte Patienten mit mUM in der Zweitlinienbehandlung nach Fortschreiten der Erkrankung nach systemischer Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor aufnehmen und etwa 20 Patienten rekrutieren. Die Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte B sollte Patienten mit mUM in der Zweit- oder Drittlinienbehandlung mit bis zu einer vorangegangenen LDT-Linie rekrutieren und ca. 130 Patienten aufnehmen. In der Praxis gab es jedoch erhebliche Überschneidungen zwischen den Populationen von Kohorte A und Kohorte B, und es war nicht klar, dass die Patienten eindeutig zu einer der beiden Kohorten gehörten. Daher werden in diesem Bericht Daten für die einzelne kombinierte Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte vorgestellt. Diese Expansions-Kohorte wurde entwickelt, um die Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufige Pharmakokinetik (PK) und Antitumor-Aktivität von Tebentafusp weiter zu charakterisieren.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Jeder Patient wurde in der Studie durch eine Nummer identifiziert, die zugewiesen wurde, als der Patient zum ersten Mal zum Screening angemeldet wurde. Die Patientennummer wurde als primärer Identifikator für den Patienten während der gesamten Teilnahme an der Studie beibehalten. Die Patientennummer bestand aus der vom Sponsor zugewiesenen Zentrumsnummer und einem sequenziellen Patientennummern-Suffix, so dass jeder Patient in der gesamten Datenbank eindeutig nummeriert war. Die Patientennummern wurden vom Sponsor über ein interaktives</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antwortsystem zum Zeitpunkt des Screenings zugewiesen.</p> <p>Patienten, die in den Phase-1-Teil der Studie aufgenommen wurden, wurden vom Sponsor der entsprechenden offenen Phase-1-Kohorte zugewiesen. Patienten, die in die Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte aufgenommen wurden, wurden vom Sponsor zugewiesen. Die Zuweisungen wurden über ein interaktives Sprachdialogsystem für die Studie koordiniert.</p>
9	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine Open-Label-Studie handelt.
10	<p>Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Es wurde keine formale statistische Prüfung der Daten durchgeführt. Wo es angemessen war, wurden Konfidenzintervalle (KIs) dargestellt.</p> <p><u>Analyse der Population</u></p> <p>Alle Patienten, die ihre Haupteinwilligung gegeben haben, wurden in dieser Studie berücksichtigt.</p> <p>Die Disposition der Patienten und die Abbrüche/Austritte sowie die Ein- und Ausschlusskriterien wurden für das Set "All Patients Enrolled" (ENR) dargestellt. Alle Protokollabweichungen wurden vor der primären und endgültigen Analyse vom Medical Monitor und ggf. anderen Teammitgliedern überprüft, und die als wichtig identifizierten Abweichungen wurden für das Full Analysis Set (FAS) aufgeführt.</p> <p><u>Handhabung fehlender Daten</u></p> <p>Fehlende Daten wurden wie im SAP beschrieben behandelt.</p> <p><u>Anbieter</u></p> <p>Alle Ableitungen wurden mit SAS v9.4 unter einem Windows-Betriebssystem durchgeführt.</p>
Ergebnisse		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Siehe Flow-Chart unter der Tabelle (Abbildung 12).</p> <p>Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten Von den 21 Patienten, die gescreent wurden, wurden 19 Patienten in 4 Kohorten aufgenommen: 3 in Kohorte 1 mit 54 µg, 6 in Kohorte 2 mit 64 µg, 4 in Kohorte 3 mit 73 µg, und 6 in Kohorte 4 mit 68 µg. Alle 19 (100 %) eingeschlossenen Patienten erhielten das Studienmedikament, von denen 18 (94,7 %) Patienten das Studienmedikament absetzten und 1 (5,3 %) Patient in der Behandlung verblieb. Zum Datenstichtag betrug die Expositionsdauer für den Patienten, der in der Behandlung verblieb, 42,1 Monate. Der Hauptgrund für den Behandlungsabbruch war das Fortschreiten der Erkrankung (89,5 %). Zum Datenstichtag verblieben insgesamt 5 (26,3 %) Patienten in der Studie und 14 (73,7 %) Patienten beendeten die Studie (alle aufgrund von Tod).</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte Von den 148 gescreenten Patienten wurden 127 Patienten in den Phase-2-Dosis-Expansions-Teil der Studie aufgenommen. Alle 127 (100 %) Patienten erhielten das Studienmedikament, von denen 106 (83,5 %) Patienten die Behandlung mit dem Studienmedikament abbrachen und 21 (16,5 %) Patienten in der Behandlung verblieben. Der Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung war das Fortschreiten der Erkrankung (70,1 %). Zum Stichtag der Datenerhebung blieben 53 (41,7 %) Patienten in der Studie und 74 (58,3 %) Patienten beendeten die Studie. Der Tod war die Hauptursache für den Studienabbruch (54,3 %).</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	Keine Angaben
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p>Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.</p> <p>Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten Alle Patienten waren weiß und etwa die Hälfte war weiblich (52,6 %), mit einem Durchschnittsalter von 56,5 Jahren (Range, 34 bis 73 Jahre). Es gab einen höheren Anteil an Patienten, die < 65 Jahre alt waren (63,2 %), als an Patienten, die > 65 Jahre alt</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>waren (36,8 %). Die Mehrheit der Patienten (73,7 %) hatte zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status-Score von 0. Insgesamt 57,9 % der Patienten hatten einen Ausgangswert der Laktatdehydrogenase (LDH) > ULN, 78,9 % der Patienten hatten einen Ausgangswert der ALC $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und 52,6 % der Patienten hatten einen Ausgangswert der alkalischen Phosphatase (ALP) > ULN; diese gelten als schlechte prognostische Indikatoren für mUM. Die demografischen Merkmale waren in den 4 Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten vergleichbar.</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansionskohorte Die Mehrheit der Patienten war weiß (99,3 %) und etwa die Hälfte war weiblich (50,7 %), mit einem Durchschnittsalter von 60,4 Jahren (Range, 25 bis 88 Jahre). Es gab einen höheren Anteil an Patienten, die < 65 Jahre alt waren (63,0 %) als an Patienten, die > 65 Jahre alt waren (37,0 %). Die Mehrheit der Patienten (70,1 %) hatte zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status-Score von 0. Insgesamt 58,3 % der Patienten hatten zu Beginn der Behandlung einen LDH-Wert > ULN, 80,3 % der Patienten hatten zu Beginn der Behandlung einen ALC-Wert $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und 70,9 % der Patienten hatten zu Beginn der Behandlung einen ALP-Wert \leq ULN.</p>
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	146 (100 %) Patienten in beiden Studienphasen wurden behandelt und in die ENR, das Sicherheits-Analyse-Set und das FAS aufgenommen. Davon wurden 19 Patienten in die Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten aufgenommen und 127 Patienten wurden behandelt und in die Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte eingeschlossen. Das Per-Protokoll-Set (PPS) umfasste 126 (99,2 %) Patienten aus der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte. Ein Patient wurde aus dem PPS ausgeschlossen, da der Patient die nach dem Protokoll erforderlichen Nachbehandlungs-Scans bis zur PD nicht abgeschlossen hatte. Der Patient verweigerte die Durchführung von Nachbehandlungs-Scans (widerrief aber nicht formell seine Zustimmung).

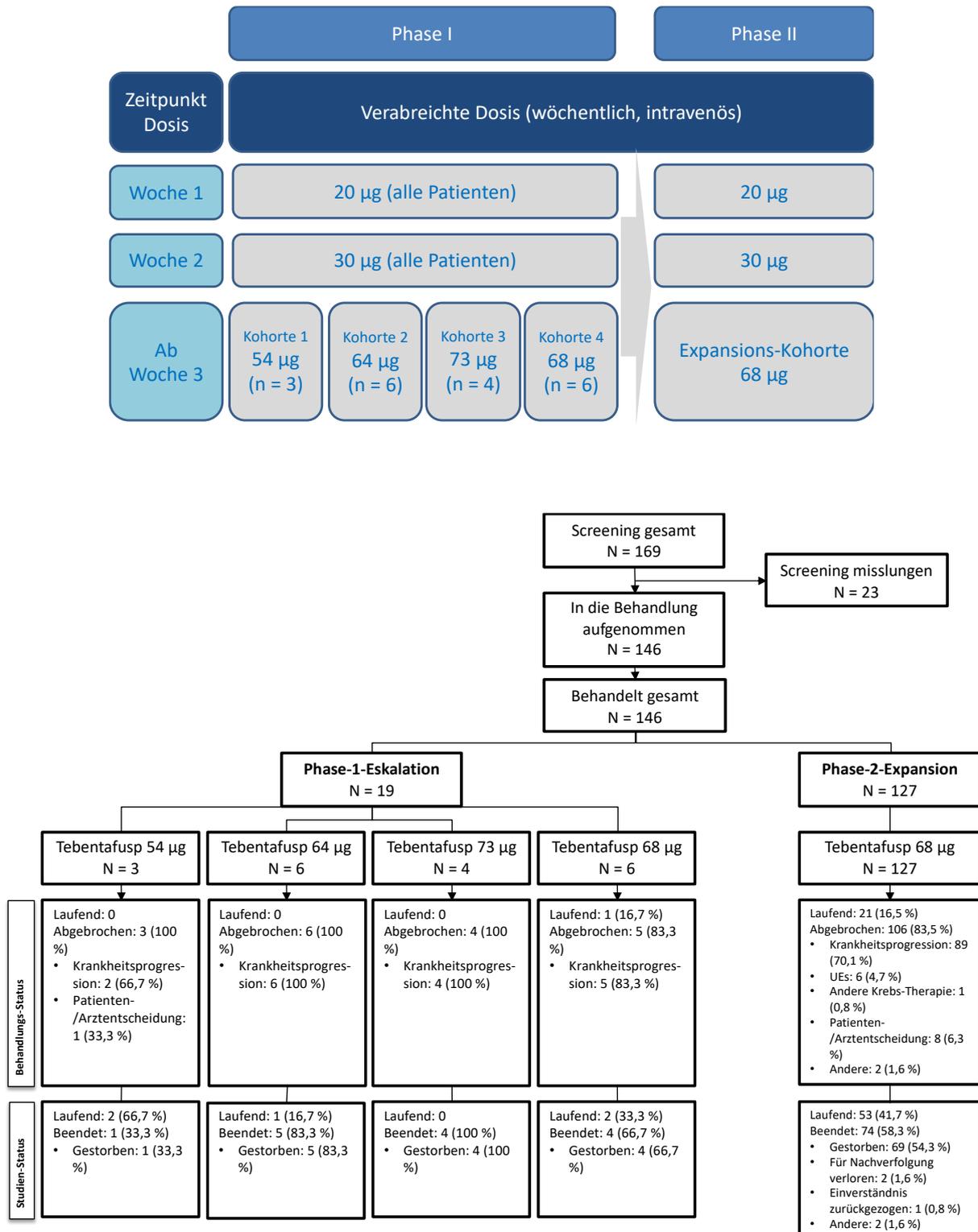
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.</p> <p><u>Primärer Wirksamkeits-Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR in der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte Von den 127 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde eine OR von PR bei 6 (4,7 %) Patienten beobachtet (95 % KI: 1,8 %, 10,0 %).</p> <p><u>Sensitivitätsanalyse der primären Wirksamkeitsvariablen in der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte</u> Von den 126 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde ein OR von PR bei 6 (4,8 %) Patienten beobachtet (95 % KI: 1,8 %, 10,0 %). Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen aus der primären Analyse der ORR für das FAS.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate und Tumorkontrollrate für Patienten mit messbarer Erkrankung, Baseline nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte Die Ergebnisse der ORR waren identisch mit denen, die oben dargestellt sind. Die Tumorkontrollrate (DCR) betrug 31,7 % (39 Patienten; 95 %-KI: 26,3 %, 40,7 %) nach \geq 16 Wochen und 22,8 % (28 Patienten; 95 %-KI: 15,7 %, 31,2 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Objektive Ansprechrate und Tumorkontrollrate nach RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten Von den 19 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde eine OR von PR bei 3 (15,8 %) Patienten beobachtet (95 % KI: 3,4 %, 39,6 %). Die DCR betrug 63,2 % (12 Patienten; 95 % KI: 38,4 %, 83,7 %) nach \geq 16 Wochen und 47,4 % (9 Patienten; 95 % KI: 24,4 %, 71,1 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte Von den 127 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde eine</p>

		<p>OR von PR bei 9 (7,1 %) Patienten (95 % KI: 3,3 %, 13,0 %) beobachtet. Die DCR betrug 33,1 % (42 Patienten; 95 % KI: 25,0 %, 42,0 %) nach \geq 16 Wochen und 23,6 % (30 Patienten; 95 % KI: 16,5 %, 32,0 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Objektive Ansprechrate und Tumorkontrollrate für Patienten mit messbarer Erkrankung bei Studienbeginn nach RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt</p> <p>Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten Von den 19 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde bei 3 von 17 (17,6 %) Patienten (95 %-KI: 3,8 %, 43,4 %) mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn eine OR von PR beobachtet. Die DCR betrug 64,7 % (11 Patienten; 95 %-KI: 38,3 %, 85,8 %) nach \geq 16 Wochen und 47,1 % (8 Patienten; 95 %-KI: 23,0 %, 72,2 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte Von den 127 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde bei 9 von 127 (7,1 %) Patienten (95 %-KI: 3,3 %, 13,0 %) mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn eine OR von PR beobachtet. Die DCR betrug 33,1 % (42 Patienten; 95 %-KI: 25,0 %, 42,0 %) nach \geq 16 Wochen und 23,6 % (30 Patienten; 95 %-KI: 16,5 %, 32,0 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Tumorkontrollrate nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte Von den 127 Patienten hatten 57 (44,9 %) Patienten eine stabile Erkrankung (SD) nach \geq 8 Wochen gemäß RECIST v1.1. Die DCR betrug 31,5 % (40 Patienten; 95 %-KI: 23,5 %, 40,3 %) nach \geq 16 Wochen und 22,8 % (29 Patienten; 95 %-KI: 15,9 %, 31,1 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Dauer des objektiven Ansprechens - Kaplan-Meier-Schätzungen nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR und durch den Prüfer</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug 8,7 Monate (95 %-KI: 5,6, 24,5) sowohl für das FAS als auch für das PPS. Von den 127 Patienten in der</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte betrug der geschätzte Prozentsatz der anhaltenden Responder 60,0 % (95 %-KI: 12,6 %, 88,2 %) nach 6 Monaten und 20,0 % (95 %-KI: 0,8 %, 58,2 %) nach 12 Monaten sowohl für das FAS als auch für das PPS.</p> <p>PFS Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte Das mediane PFS betrug 2,8 Monate (95 %-KI: 2,0 %, 3,7 %). Bei den 127 Patienten in der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte betrug die geschätzten PFS-Raten 25,0 % (95 %-KI: 17,8 %, 32,9 %) nach 6 Monaten und 10,9 % (95 %-KI: 6,2 %, 17,2 %) nach 12 Monaten. Bei insgesamt 117 (92,1 %) Patienten trat das Ereignis der Krankheitsprogression (106 [83,5 %] Patienten) oder der Tod bei fehlender Krankheitsprogression (11 [8,7 %] Patienten) ein.</p> <p>Gesamtüberleben Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 46,3 Monate (95 %-KI: 42,0, 47,8). Das mediane OS betrug 29,6 Monate (95 %-KI: 10,9, 42,2). Vierzehn Patienten starben und 5 Patienten wurden aus jedwedem Grund zensiert. Die OS-Raten betrug 73,7 % (95 %-KI: 47,9 %, 88,1 %) nach 12 Monaten und 63,2 % (95 %-KI: 47,9 %, 88,1 %) nach 24 Monaten.</p> <p>Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 19,6 Monate (95 %-KI: 16,0, 22,2). Das mediane OS betrug 16,8 Monate (95 %-KI: 12,9, 21,3). 69 Patienten starben und 58 Patienten wurden aus jedwedem Grund zensiert. Bei den 127 Patienten in der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte betrug die OS-Rate 61,8 % (95 %-KI: 52,6 %, 69,8 %) nach 12 Monaten und 37,0 % (95 %-KI: 26,5 %, 47,5 %) nach 24 Monaten.</p>
18	Zusätzliche Analysen	<p>Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.</p> <p>Für die Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte wurden Subgruppenanalysen zu BOR, OS und PFS, wie vom ICR für die FAS bewertet, durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden nicht für DOR ausgewertet, da die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anzahl der objektiven Responder (6 Patienten) gemäß der Definition von RECIST v1.1 durch den ICR zu gering war.</p> <p>Die folgenden Untergruppen von Interesse werden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 65 versus ≥ 65) - Geschlecht - Baseline ECOG (Grad 0 vs. Grad ≥1) - Baseline LDH (≤ ULN versus > ULN) - Größte Lebermetastase - Baseline ALP (≤ ULN versus > ULN)
19	Unerwünschte Wirkungen	<p>Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3.</p> <p>Bei allen 146 (100 %) Patienten traten während der Studie TEAEs auf. Weder in den Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten noch in der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte traten TEAEs auf, die zu Todesfällen führten.</p>
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar



UEs: unerwünschte Ereignisse

Abbildung 12: Flow-Chart Studie IMCgp100-102

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 4-133 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMCgp100-202

Studie: IMCgp100-202

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-202, EudraCT: 2015-003153-18, Version 1.0, Final, 13 April 2021	CSR
IMCgp100-202 Statistical Analysis Plan 3.0 10/28/2020 VV-TMF-11062 1.0	SAP
Clinical Study Protocol IMCgp100-202 Amendment 4	Amendment

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung kann den primären Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben, nicht beeinflussen. Ebenso werden Daten zur Pharmakokinetik nicht beeinflusst. Es können jedoch Daten, die subjektiv erhoben oder interpretiert werden, beeinflusst werden. Dazu gehören das Profil der unerwünschten Arzneimittelwirkungen und die klinische Ansprechrate. Das Hauptergebnis der Studie ist somit nicht potenziell verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann potenziell nicht frei von Subjektivität gemessen werden.
Die Berichterstattung der Prüfarzte ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann potenziell nicht frei von Subjektivität gemessen werden. Die Berichterstattung der Prüfarzte ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt.

Endpunkt: Sicherheit (UEs)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind.

Tabelle 4-134 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMCgp100-102

Studie: IMCgp100-102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-102, Version 1.0, Final, 08 Feb 2021	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen klar feststellbaren, dichotomen Endpunkt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

Endpunkt: Sicherheit (UEs)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse werden nach klar definierten, verzerrungsfreien Kriterien erfasst.

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: endpunkübergreifend; 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.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
