

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

MSD Sharp & Dohme GmbH

Modul 4B

*Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen
(nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms
bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis	1
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik.....	17
4.2.1 Fragestellung.....	17
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	19
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	23
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	27
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	28
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	35
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	36
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	38
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	41
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	42
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	44
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	46
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	47
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	47
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	52
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	55

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	55
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	55
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	55
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	55
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	56
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	56
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	58
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	58
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	59
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	59
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	60
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	60
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	62
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	63
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	66
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	67
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	69
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	72
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	80
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	81
4.3.2.3.3.1	Therapieansprechen – weitere Untersuchungen	82
4.3.2.3.3.2	Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	84
4.3.2.3.3.3	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	87
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	87
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	88
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	88
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	90
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	92
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	92
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	92
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	92
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	94

4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	94
4.6	Referenzliste.....	95
Anhang 4-A	: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	98
Anhang 4-B	: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	104
Anhang 4-C	: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	107
Anhang 4-D	: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	111
Anhang 4-E	: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	283
Anhang 4-F	: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	301
Anhang 4-G	: Ergänzende Angaben.....	312

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	12
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – weitere Untersuchungen.....	13
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	21
Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	22
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulation– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-13: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	50
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	53
Tabelle 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	53
Tabelle 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	56

Tabelle 4-21: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	56
Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	57
Tabelle 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	57
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	59
Tabelle 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	60
Tabelle 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	60
Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	61
Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen.....	63
Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen	65
Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen.....	68
Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen.....	70
Tabelle 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen	71
Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen....	73
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen	76
Tabelle 4-36: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 051	79
Tabelle 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen	81
Tabelle 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	81
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Therapieansprechens – weitere Untersuchungen.....	82
Tabelle 4-40: Operationalisierung Nebenwirkungen– weitere Untersuchungen	84
Tabelle 4-41: Übersicht zu den Nebenwirkungen in der Studie KEYNOTE 051 – Weitere Untersuchungen.....	86
Tabelle 4-42: Übersicht zu den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) in der Studie KEYNOTE 051 – Weitere Untersuchungen.....	86
Tabelle 4-43: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	92
Tabelle 4-44: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 051 nach TREND.....	283
Tabelle 4-45: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 051	302

Tabelle 4-46: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI)
basierend auf MedDRA Version 22.1 anhand der zugeordneten PT in der Studie

KEYNOTE 051 312

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen.....	67
Abbildung 3: Zusammenfassung zum Therapieansprechen in der Melanom-Kohorte der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen.....	83
Abbildung 4: Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 051.....	300

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AEOSI	Adverse Events of Special Interest (Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse)
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
APaT	All-Participants-as-Treated
ASaT	All-Subjects-as-Treated
BRAF	Serin/B-Raf Serin-Threonin-Kinase
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelbehörde)
EU-CTR	Eu Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
i.v.	Intravenös
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
m	Meter
MEDLINE	Medical Literature Analyses and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities

Abkürzung	Bedeutung
mg	Milligramm
MMRM	Mixed-Effect Model Repeated Measure
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
MTC	Mixed Treatment Comparison
N	Anzahl der Patienten
n	Patienten mit Ereignis
ORR	Objective Response Rate (Objektive Ansprechrate)
p.o.	Per os
PD-1	Programmed Cell Death 1
PD-L1	Programmed Cell Death-Ligand 1
PK	Pharmakokinetik
PT	Preferred Terms
RCT	Randomized Controlled Trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
rrcHL	Relapsed or refractory classical Hodgkin lymphoma (rezidivierendem oder refraktärem klassischen Hodgkin-Lymphom)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwartendes Ereignis
SZT	Stammzelltransplantation
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
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

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab als Monotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom.

MSD Sharp & Dohme GmbH (nachfolgend als MSD bezeichnet) folgt der Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hinsichtlich der festgelegten zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ für die unter Anwendungsgebiet B betrachtete Patientenpopulation (siehe auch Abschnitt 3.1.2 im Modul 3B). Folgende Therapien wurden vom G-BA als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie erachtet: (a) Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit B-Raf Serin-Threonin-Kinase (BRAF)-V600-Mutation), (b) Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation), (c) Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) und (d) Nivolumab.

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom wurde keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) identifiziert und demzufolge eine Suche nach weiteren Untersuchungen durchgeführt.

Grundsätzlich kann ein Evidenztransfer in Betracht gezogen werden, der es gemäß EU-Kinderverordnung der Europäischen Gemeinschaft (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der European Medicines Agency (EMA) erlaubt, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen. Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) verankert. Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen hinsichtlich folgender drei Kriterien:

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

Datenquellen

Neben der Suche in internen Informationssystemen und Datenbanken wurde eine systematische Literaturrecherche innerhalb externer Datenbanken durchgeführt. Die systematische bibliografische Literaturrecherche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane Central Register of Controlled Trials. Zudem wurde eine systematische Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und im

International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)-Suchportal durchgeführt. Des Weiteren wurden die Internetseite des G-BA, das Suchportal der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) sowie das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) nach bewertungsrelevanten Dokumenten durchsucht.

Mit der Suche in den herangezogenen Datenquellen konnte keine RCT für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom identifiziert werden. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zur Recherche nach RCT auch nach pädiatrischen/adoleszenten nicht randomisierten kontrollierten Studien, einarmigen Studien, Beobachtungsstudien und prospektiven Studien ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Evidenz der höchstmöglichen Evidenzstufe zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Die einzige im vorliegenden Anwendungsgebiet liegende Studie ist die einarmige KEYNOTE 051.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl der relevanten Studien für die vorliegende Nutzenbewertung erfolgte nach den in Tabelle 4-1 gelisteten Ein- bzw. Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
a: In seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-274) erachtet der G-BA die Therapien		

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) • Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) • Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) • Nivolumab <p>als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie.</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BRAF: B-Raf Serin-Threonin-Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>	

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – weitere Untersuchungen

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Unerwünschte Ereignisse
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien, einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar

a: Dazu zählen insbesondere Einzelfallstudien.

b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden.

kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte und/oder Studienprotokolle. Da für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich eine nicht randomisierte Studie verfügbar und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossene Studie auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten Studie wird mit Hilfe des Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs (TREND)-Statements (Item 1 bis 13) beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom wurde keine RCT identifiziert. Es liegen nur begrenzte klinische Daten zu pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1)-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen in der einarmigen Studie KEYNOTE 051 vor, die im Rahmen der Zulassung eingereicht wurde und eine Extrapolation stützt. Neben diesen klinischen Daten wurde im Rahmen der Zulassung auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse zwischen Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen bei Patienten in der Hodgkin-Lymphom-Kohorte diskutiert. Diese wurden bereits im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens mit der G-BA Vorgangsnummer 2021-04-01-D-652 vorgelegt. Es wird auch im vorliegenden Anwendungsgebiet B von einer Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus (siehe Modul 2) und einer Ähnlichkeit der Erkrankungen (siehe Modul 3B) ausgegangen.

Von den fünf Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom aus der KEYNOTE 051, kam es bei drei Patienten zu einer Krankheitsprogression. Ein Patient zeigte eine stabile Erkrankung und ein Patient war diesbezüglich nicht auswertbar. Hierbei ist hervorzuheben, dass es sich um Patienten mit einer hoch aggressiven und schnell fortschreitenden Erkrankung handelt. Eine Aussage aufgrund dieser wenigen Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit bzw. des Ansprechens ist demnach nicht möglich.

Die bisher verfügbaren Daten zur Sicherheit bei pädiatrischen/adoleszenten Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom stammen alle aus der Studie KEYNOTE 051. Auch wenn die klinischen Daten somit limitiert sind, wurden bisher keine neuen Sicherheitssignale beobachtet und ein vergleichbares Sicherheitsprofil zu Erwachsenen wird angenommen.

Die hier identifizierte Studie KEYNOTE 051 ist neben der im Anwendungsgebiet A identifizierten Studie KEYNOTE 716 die einzige weitere relevante Studie zu Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem Melanom. Des Weiteren stehen klinische Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Melanom-Patienten mit den Studien KEYNOTE 006 (G-BA Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186) und KEYNOTE 054 (G-BA Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446) zur Verfügung, sowie mit der in Anwendungsgebiet A betrachteten KEYNOTE 716 (siehe Modul 4A).

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Es wird von einer Vergleichbarkeit hinsichtlich des Wirkmechanismus des Arzneimittels (siehe Modul 2) und des Erkrankungsbildes (siehe Modul 3B) zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom und Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom ausgegangen, und auch die vorhandenen klinischen Daten stützen eine Extrapolation. Jedoch kann ein sachgerechter Evidenztransfer, der den formalen Ansprüchen des G-BA gerecht wird, nicht vorgelegt werden. Grund hierfür ist die zusätzliche Anforderung des G-BA, die Daten von Kindern und Jugendlichen sowie von Erwachsenen hinsichtlich derselben zVT zu vergleichen. Jedoch liegen für Kinder und Jugendliche mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom nur äußerst begrenzte Daten aus der einarmigen Studie KEYNOTE 051 und für Erwachsene keine entsprechenden vergleichenden Daten gegenüber der zVT für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren vor.

Um dennoch dem ungedeckten therapeutischen Bedarf gerecht zu werden und insbesondere den Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen, wurde die Zulassung für diese Patientenpopulation unter Heranziehen der oben beschriebenen vorliegenden Evidenz bei erwachsenen Melanom-Patienten sowie pädiatrischen Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom bzw. mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erteilt.

Durch die Zulassung ist in dieser besonderen Situation ein Nutzen durch die Verfügbarkeit einer zugelassenen Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom gegeben. Bei der Beratung 2021-B-274 zur zVT mit dem G-BA wurden die Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften (Arbeitsgemeinschaft für Dermatologische Onkologie [ADO] der Deutsche Krebsgesellschaft [DKG], Deutsche Dermatologische Gesellschaft [DDG] und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [DGHO]) zu den möglichen

Therapieoptionen besprochen. Hierbei wurden die Therapieoptionen genannt, die letztendlich auch in der zVT des G-BA zu finden sind. Darüber hinaus wurde von den medizinischen Fachgesellschaften auch Pembrolizumab als eine adäquate Therapieoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom genannt. Somit kann Pembrolizumab unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften in der patientenindividuellen Abwägung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom eine relevante Therapieoption darstellen. Da Pembrolizumab als Monotherapie nicht als zVT für sich selbst gelistet werden kann, scheidet es als zVT hinsichtlich der Fragestellung der Nutzenbewertung aus.

Fazit

Insgesamt wird aufgrund dieser besonderen Situation und dem Vorliegen einer Studie mit geringerer Evidenzstufe, der Vorgehensweise der EMA sowie den medizinischen Fachgesellschaften gefolgt und Pembrolizumab als relevante Therapieoption gewertet. Aus den beschriebenen Gründen kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden, weswegen ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet wird.

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.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Ermittlung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Pembrolizumab im Vergleich zur zVT bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Anwendungsgebiet B handelt es sich um die Indikationserweiterung von Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren (1). Für diese Indikation wurde bereits eine Nutzenbewertung zu Pembrolizumab bei Erwachsenen durchgeführt (G-BA Vorgangsnummer 2015-08-15-D-186).

Intervention

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom beträgt die empfohlene Dosis von Pembrolizumab 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle drei

Wochen, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht wird. Die Patienten sollten mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität behandelt werden (1).

Vergleichstherapie

Der G-BA legte im Rahmen der Niederschrift 2021-B-274 die zVT zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren wie folgt fest (2):

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
oder
- Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
oder
- Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)
oder
- Nivolumab“

MSD folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der festgelegten zVT.

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt, falls entsprechende Daten vorliegen, hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Der Nutzen eines Arzneimittels ist nach § 3 Abs. 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (3). Der Nutzen einer Maßnahme soll sich dabei auf den Patienten beziehen und patientenrelevante Endpunkte beeinflussen, wobei als patientenrelevant in diesem Zusammenhang verstanden werden soll „wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, ihre oder seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob sie oder er überlebt“ (4).

Studientypen

Für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren wird, sofern keine RCT identifiziert werden kann, nach weiteren Untersuchungen gesucht bzw. ein Evidenztransfer in Betracht gezogen. Ein Evidenztransfer erlaubt es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (5, 6). Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (7). Voraussetzung für einen Evidenztransfer ist die Vergleichbarkeit zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen hinsichtlich folgender drei Kriterien (7):

1. Wirkmechanismus des Arzneimittels
2. Erkrankungsbild
3. Wirksamkeit und Sicherheit

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.

In der vorliegenden Nutzenbewertung wird nach Studien von Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren gesucht. Um die in Abschnitt 4.2.1 benannte Fragestellung zu beantworten, werden für die Auswahl an klinischen Studien im Folgenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert und in Tabelle 4-3 abgebildet.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Das untersuchte Anwendungsgebiet B umfasst die bewertungsrelevante *Patientenpopulation* der Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom.

Die *Prüfintervention* ist Pembrolizumab (KEYTRUDA®) als Monotherapie, die gemäß den Angaben der Fachinformation zulassungskonform bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren in einer Dosierung von 2 mg/kg Körpergewicht (bis zu einem Maximum von 200 mg) alle drei Wochen als 30-minütige intravenöse Infusion gegeben werden muss (1).

Die *Vergleichsintervention* ist gemäß der zVT des G-BA (2) eine „Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von

- Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)

oder

- Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)

oder

- Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation)

oder

- Nivolumab“.

Es werden Studien eingeschlossen, die Daten zu *patientenrelevanten Endpunkten* aus den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen berichten gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV.

Die *Studiendauer* bzw. der Behandlungszeitraum werden nicht eingeschränkt, da eine Behandlung mit Pembrolizumab (KEYTRUDA®) bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität durchgeführt werden sollte (1).

Um Studien hochgradiger Evidenz zu identifizieren, wurde eine Suche nach dem *Studientyp* RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt.

Bezüglich des *Publikationstyps* werden Studien berücksichtigt, deren Bewertung auf Grundlage eines Studienberichts, einer Vollpublikation oder eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen kann.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Nicht E1
E2 Prüflintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Therapie nach ärztlicher Maßgabe ^a	Nicht E3
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien	Nicht E6
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: In seiner finalen Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-274) erachtet der G-BA die Therapien</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vemurafenib + Cobimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) • Dabrafenib + Trametinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) • Encorafenib + Binimetinib (nur für Patienten mit BRAF-V600-Mutation) • Nivolumab <p>als geeignete Komparatoren im Rahmen einer klinischen Studie (2)</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; BRAF: B-Raf Serin-Threonin-Kinase; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>		

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten, wie den pädiatrischen Patienten, unterliegt das Studiendesign einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zu der oben genannten Recherche nach nicht randomisierten kontrollierten Studien, einarmigen Studien, Beobachtungsstudien und prospektive Studien mit Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ohne Einschränkung der *Vergleichsintervention* gesucht, um Evidenz der höchstmöglichen Evidenzstufe zu

Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Eine Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien findet sich in Tabelle 4-4.

Tabelle 4-4: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien
E1 Patientenpopulation	Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren.	Nicht E1
E2 Prüfintervention	Pembrolizumab 2 mg/kg KG bis zu einem Maximum von 200 mg alle drei Wochen als 30-minütige, intravenöse Infusion (1)	Nicht E2
E3 Vergleichsintervention	Keine Einschränkungen	
E4 Patientenrelevante Endpunkte	Erhebung von mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus den folgenden Endpunktkategorien: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen 	Nicht E4
E5 Studiendauer	Keine Einschränkungen	
E6 Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien, nicht randomisierte kontrollierte Studien, einarmige Studien, Beobachtungsstudien, prospektive Studien	Nicht E6 ^a
E7 Publikationstyp	Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister bzw. Studienbericht verfügbar	Nicht E7 ^b
<p>a: Dazu zählen insbesondere Einzelfallstudien</p> <p>b: Nicht E7 sowie jeglicher Publikationstyp, in welchem keine zusätzlichen Informationen (zu bereits identifizierten Informationsquellen) dargestellt werden. Dies beinhaltet auch in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche identifiziert werden</p> <p>kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm</p>		

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation, Intervention und Studientyp aufgebaut. Für die Einschränkung nach Studientyp (RCT) wird für die Datenbanken EMBASE und MEDLINE der Filter nach Wong zur Optimierung von Genauigkeit und Sensitivität verwendet (8). Die Suchstrategie in der Cochrane-Datenbank wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.1.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische bibliografische Literaturrecherche nach relevanten Studien erfolgt in den Datenbanken

- EMBASE
- MEDLINE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Die für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategien sind in Blöcken getrennt nach Indikation und Intervention aufgebaut. Die Suchstrategie wird hinsichtlich des Studientyps nicht eingeschränkt. Während des Screening-Prozesses erfolgt die Selektion nach Studientyp. Es werden nicht-RCT berücksichtigt (z. B. einarmige Studien, Beobachtungsstudien, retrospektive Studien). Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Für die Suchen in den Datenbanken wird die Plattform Ovid verwendet.

Das Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche ist in Abschnitt 4.3.2.3.1.2 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-A4 dokumentiert.

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.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategie und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B1 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Suche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien erfolgt in den folgenden Studienregistern mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie:

- ClinicalTrials.gov
- EU-CTR
- ICTRP Search Portal

Es werden keine Jahreseinschränkungen und Einschränkungen hinsichtlich der Sprache vorgenommen.

Die Ergebnisse der Suche in den Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.2.3.1.3 beschrieben.

Die Suchstrategien und die Anzahl der Treffer sind in Anhang 4-B4 dokumentiert.

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Ergebnisberichten über das Suchportal der EMA und der AMIce-Datenbank.

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.

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.

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

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannten Studienbezeichnungen verwendet.

Da in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde keine Suche nach Studien auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die in der bibliografischen Literaturrecherche oder Studienregistersuche identifizierten, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevanten Studien erfolgt zusätzlich eine Suche nach Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik auf der Internetseite des G-BA. Als Suchbegriffe werden, sofern verfügbar, die EudraCT-Nummer, NCT-Nummer, die interne Nummer des Prüfplans sowie weitere bekannte bzw. in den entsprechenden Registern/Publicationen genannte Studienbezeichnungen verwendet.

Die identifizierten Bewertungsverfahren wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht. Relevante Studien werden in Abschnitt 4.3.2.3.1.4 aufgeführt.

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.

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Zwei Reviewer bewerten unabhängig voneinander, ob die identifizierten Publikationen die in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllen und somit für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Die Bewertung erfolgt in zwei Schritten: [1] Sichtung des Titels und – sofern vorhanden – des Abstracts aller identifizierten Publikationen, [2] Sichtung des Volltextes der nach Selektionsschritt 1 verbleibenden Publikationen. Diskrepanzen zwischen den Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Publikationen aus der

bibliografischen Literaturrecherche sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C1 und Anhang 4-C4 dokumentiert.

Selektion relevanter Studien aus den Ergebnissen der Recherche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken

Die aus den Recherchen in den Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifizierten Studien werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern anhand der zuvor festgelegten Kriterien (siehe Abschnitt 4.2.2) auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion aufgelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studien werden dem Studienpool zugeführt. Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert. Ausgeschlossene Studien aus der Studienregistersuche werden mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D1 und Anhang 4-D4 dokumentiert.

Selektion relevanter Dokumente aus den Ergebnissen der Suche auf der Internetseite des G-BA

Die aus den Recherchen auf der Internetseite des G-BA identifizierten Dokumente werden ebenfalls von zwei unabhängigen Reviewern auf ihre Relevanz hin bewertet. Diskrepanzen zwischen den beiden Reviewern werden durch Diskussion gelöst und wenn nötig wird ein dritter Reviewer in die Diskussion miteinbezogen. Die als relevant erachteten Studiendokumente werden zusätzlich als Informationsquelle hinsichtlich Studienergebnissen oder Angaben zur Studienmethodik berücksichtigt.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien werden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse endpunktübergreifend und endpunktspezifisch eingeschätzt. Die Einschätzung erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Quellen wie Studienberichte/-protokolle, aus denen alle relevanten Angaben in den Bewertungsbogen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten in Anhang 4-F extrahiert werden. Das Verzerrungspotenzial wird entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial kann ausgegangen werden, wenn eine relevante Verzerrung der Ergebnisse mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann. Eine relevante Verzerrung liegt dann vor, wenn sich die Ergebnisse in ihrer Grundaussage verändern würden.

Da für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich eine nicht randomisierte Studie verfügbar und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das

Verzerrungspotenzial für die eingeschlossene Studie auf Studienebene bewertet (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

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.

Das Design und die Methodik der für die Nutzenbewertung relevanten RCT werden mit Hilfe des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (Item 2b bis 14) bzw. für nicht randomisierte Interventionsstudien mithilfe des TREND-Statements (Item 1 bis 13) beschrieben und in Anhang 4-E dargestellt. Für die Erstellung des CONSORT- bzw. TREND-Statements wird der entsprechende Studienbericht herangezogen. Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

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.

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.

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

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

Bei der KEYNOTE 051 handelt es sich um eine offene, einarmige, nicht-randomisierte Phase-I/II-Studie, die u. a. eine Kohorte zu pädiatrischen/adoleszenten Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen umfasst. Es war keine separate Auswertung für die darin eingeschlossenen Melanom-Patienten vorgesehen. Insgesamt wurden 9 pädiatrische/adoleszente Patienten mit einem fortgeschrittenem Melanom eingeschlossen, wovon fünf Patienten ≥ 12 Jahre alt sind. Demzufolge ist die vorliegende Evidenz sehr begrenzt und eine dem Standard des Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahrens entsprechende vollständige Auswertung einzelner Endpunkte nicht möglich bzw. nicht zielführend. Die vorhandenen deskriptiven Übersichten zum Therapieansprechen und zu Nebenwirkungen werden aus Gründen der Transparenz dennoch in Abschnitt 4.3.2.3 gezeigt und beruhen auf dem Datenschnitt vom 10.01.2020 (Interimsanalyse 9).

Das Therapieansprechen fließt üblicherweise in die Endpunkte Objektive Ansprechrates und Dauer des Ansprechens ein. Durch die Objektive Ansprechrates wird das beste Ansprechen auf eine medikamentöse Tumortherapie erhoben, welches sowohl partielles als auch komplettes Ansprechen umfasst. Die Dauer des Ansprechens stellt die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines partiellen oder kompletten Ansprechens bis zur ersten Progression oder zum Tod dar. Das Tumoransprechen stellt ein direktes Maß für das Ansprechen auf die Therapie und die Verringerung der Tumorlast dar (9, 10). Die Objektive Ansprechrates und die Dauer des Ansprechens werden von der EMA neben dem Endpunkt Gesamtüberleben als wichtige Endpunkte in onkologischen Studien anerkannt (11). Sie sind eigenständige patientenrelevante Morbiditätsendpunkte und das Tumoransprechen ist ein sehr bedeutsames Therapieziel bei der Behandlung onkologischer Erkrankungen im fortgeschrittenen oder metastasierenden Stadium (9, 10). In diesem Zusammenhang ist insbesondere die psychologische Komponente hervorzuheben, da ein Therapieansprechen von Patienten positiv erlebt wird (12). Auch wirkt sich das Therapieansprechen positiv auf die Lebensqualität von Patienten mit metastasierendem Melanom aus, denn die Reduktion der Tumorlast kann die tumorbedingte Symptomatik verringern, den Allgemeinzustand verbessern und die Progression der Erkrankung verhindern

(9, 12, 13). Zusammenfassend sind die objektive Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens als klinisch wichtige Parameter für die Morbidität des Patienten und das Fortschreiten der Erkrankung zu werten (13).

Die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung berichteten Unerwünschten Ereignisse zählen zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität und sind ein vom IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt (4). Aufgrund der geringen Patientenzahl werden Übersichtstabellen zu Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse sowie zu den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (Adverse Events of Special Interest, AEOSI) dargestellt.

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 weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

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

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

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

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine relevante Studie, eine einarmige Studie, vorliegt und daher keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

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.

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-Regressionsen 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 4.3.1.3.2).

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.

Es werden keine Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen gezeigt, da dies für die einzige in diesem Abschnitt präsentierte Studie (KEYNOTE 051) sowohl inhaltlich als auch methodisch nicht als sinnvoll erachtet wird. Für die pädiatrische Studie KEYNOTE 051 sind im Rahmen der geplanten statistischen Auswertung a priori keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Aufgrund des Studiendesigns der KEYNOTE 051, einer einarmigen Studie, ist die

Untersuchung von potenziellen Effektmotifikatoren für den Behandlungseffekt anhand von Interaktionstests nicht möglich.

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 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

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

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

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

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

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

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

Es wurde keine RCT identifiziert. Die identifizierte Studie KEYNOTE 051, eine einarmige Studie, ist die einzige relevante Studie zu Pembrolizumab bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren. Insgesamt waren lediglich 5 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom in die Studie eingeschlossen. Somit kann nicht von einer genügenden Ähnlichkeit zu weiteren Studien, einer ausreichenden Homogenität der paarweisen Vergleiche oder einer Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz ausgegangen werden. Aus diesen Gründen wird von der Durchführung eines indirekten Vergleichs im vorliegenden Dossier abgesehen.

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

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

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

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 4-5: 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
Es wurde keine Studie identifiziert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-5 ist der 22.05.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-6: 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.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 10.05.2022 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 1.510 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate (n = 351) wurden die verbleibenden 1.159 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden alle 1.159 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Somit wurde keine Publikation im Volltext gesichtet. (Abbildung 1).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-A1 angegeben.

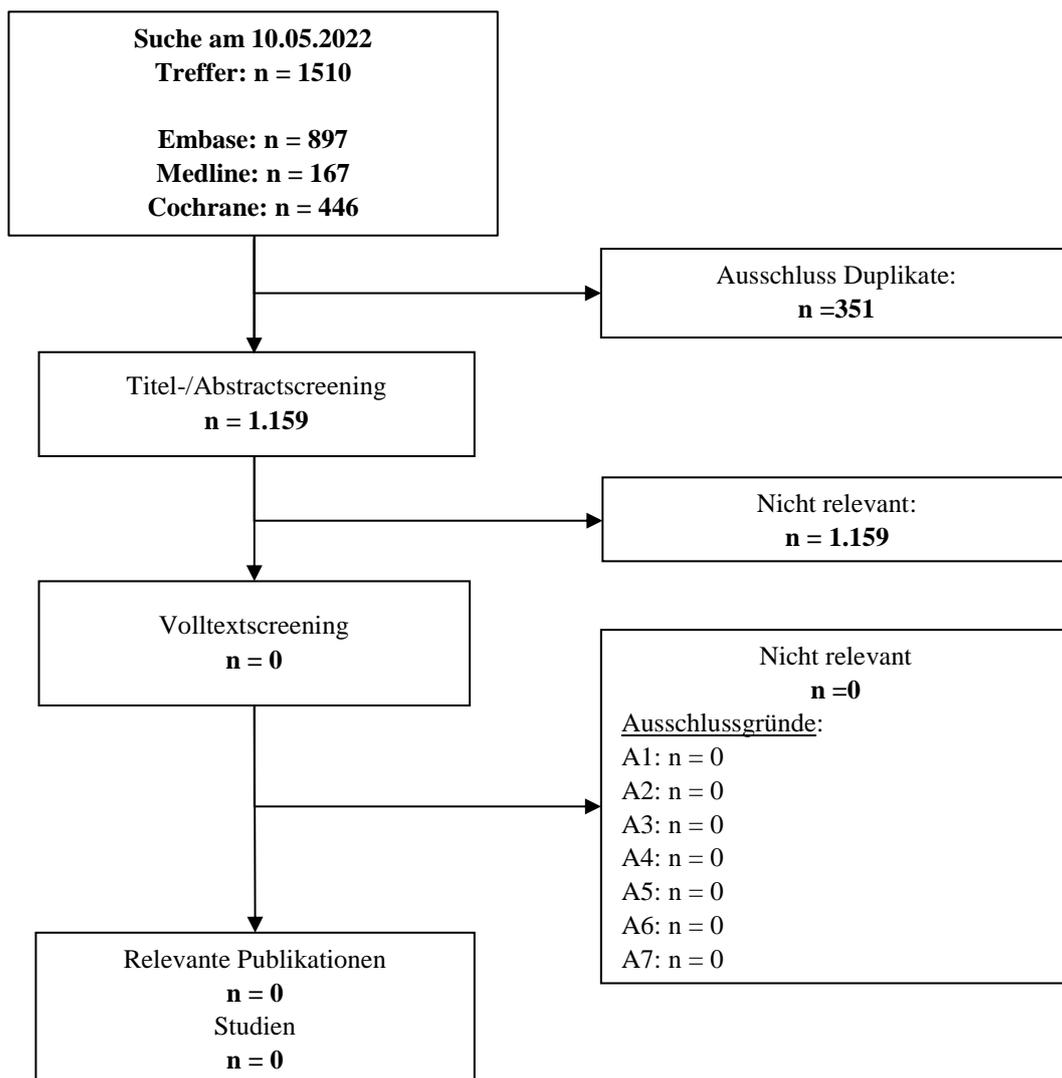


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ 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 4-5) 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.

Die Suche erfolgte am 03.05.2022 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde keine relevante Studie identifiziert (siehe Tabelle 4-7).

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-B1 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind im 4-D1 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt

Tabelle 4-7: 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 Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
-	-	-	-	-
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 4-7 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-7 ist der 03.05.2022.

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 4-5) 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.

Da in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche keine relevanten Studien identifiziert wurden, wurde keine Suche nach Studien auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

Tabelle 4-8: 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 / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

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

Nicht zutreffend.

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	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						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
<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>						

4.3.1.2 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.

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

Tabelle 4-10: 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
Es wurde keine Studie identifiziert.						

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

Studie	Pembrolizumab	Kontrolle	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in- Phase etc.
Nicht zutreffend.			

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

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

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine randomisierte, kontrollierte Studie identifiziert.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

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

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Es wurde keine Studie identifiziert.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen ^d
Es wurde keine Studie identifiziert.				

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind 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 4-15: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-17: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

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 4-18: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Entfällt, da die unter Abschnitt 4.2.3 beschriebene und unter Abschnitt 4.3.1.1 dokumentierte Informationsbeschaffung keine für die Beantwortung der Fragestellung nach Abschnitt 4.2.1 geeigneten Studien identifizieren konnte.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-19 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 4-19: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

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.

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-20: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

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 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-21: 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>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <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
	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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 4-24: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	Nicht zutreffend.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

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

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

Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

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 4-26: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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 4-27: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-28: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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.

Generell sollte die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und medizinischen Zusatznutzens von Arzneimitteln auf RCT basieren, da diese die höchste Ergebnissicherheit aufweisen. Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Patienten, wie den pädiatrischen Patienten, unterliegt das Studiendesign jedoch einigen Limitationen.

Dementsprechend wurde für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom keine RCT identifiziert. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher in Ergänzung zur Recherche nach RCT auch nach pädiatrischen/adoleszenten nicht randomisierte kontrollierte Studien, einarmige Studien, Beobachtungsstudien und prospektive Studien ohne Einschränkung der Vergleichstherapie gesucht, um Evidenz der höchstmöglichen Evidenzstufe zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren. Hierbei wurde die Studie KEYNOTE 051 identifiziert. Ein Evidenztransfer erlaubt es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (5). Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (7). Da für Kinder und Jugendliche mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom keine RCT identifiziert wurde sowie nur begrenzte einarmige Evidenz vorliegt und zusätzlich MSD keine vergleichende Studie mit Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom mit der vom G-BA festgelegten zVT für Kinder und Jugendliche bekannt ist, kann rein formal gemäß den Kriterien des G-BA kein sachgerechter Evidenztransfer durchgeführt werden. Auf eine Suche nach RCT mit Erwachsenen im Anwendungsgebiet B gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT für Kinder und Jugendliche wurde verzichtet, da dies aufgrund der äußerst eingeschränkten Evidenzlage bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet B nicht als sinnvoll erachtet wurde.

Da es sich bei der identifizierten KEYNOTE 051 Studie um eine einarmige Studie mit geringer Patientenzahl für das hier vorliegende Anwendungsgebiet handelt, werden im Folgenden daher Kinder und Jugendliche mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom ausschließlich deskriptiv bzw. anhand von Übersichtstabellen betrachtet.

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

Tabelle 4-29: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
KEYNOTE 002 (NCT01704287)	ja	ja	abgeschlossen	Dauer: ca. 74 Monate	Interventionsarm I: Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen Interventionsarm II: Pembrolizumab 10 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen Kontrollarm: patientenindividuell bestimmte Chemotherapie ^a : - Dacarbazin 1000 mg/m ² i.v. alle drei Wochen - Temozolomid 200 mg/m ² p.o., Tag 1-5 innerhalb eines 28-tägigen Behandlungszyklus

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
					- Carboplatin plus Paclitaxel i.v. alle drei Wochen <ul style="list-style-type: none"> • Zyklus 1-4: AUC 6 für Carboplatin und 225 mg/m³ für Paclitaxel • Zyklus 5-10 AUC 5 für Carboplatin und 175 mg/m³ für Paclitaxel - Paclitaxel 175 mg/m ² i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 030 (NCT02083484)	nein, Expanded Access Program	ja	abgeschlossen	Dauer: ca. 12 Monate bis zum Datenschnitt, Datenschnitt: 31.03.2015	Interventionsarm: Pembrolizumab 2 mg/kg KG i.v. alle drei Wochen
KEYNOTE 051 (NCT02332668)	ja	ja	Phase I ^b : abgeschlossen Phase II ^b : laufend	Geschätzte Studiendauer: 89 Monate Datenschnitt/e ^c : 03.09.2018 (Interimsanalyse 8) 10.01.2020 (Interimsanalyse 9 und 10) 18.01.2022 (Interimsanalyse 11)	Phase I (Dosisfindung): Pembrolizumab 2 mg/kg KG (Dosiseskulation bis 5 oder 10 mg/kg KG; Maximum: 200 mg) i. v. alle drei Wochen Phase II: Pembrolizumab 2 mg/kg KG (Maximum: 200 mg) i. v. alle drei Wochen
<p>a: Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC (Dacarbazin, Temozolomid), Paclitaxel-basierte Chemotherapie (Paclitaxel, Carboplatin + Paclitaxel) oder Chemotherapie mit Carboplatin alleine. Auf Empfehlung der FDA wurde Carboplatin als Monotherapie im Rahmen der Änderung 01 des Studienprotokolls am 22.04.2013 entfernt; daher entfällt die Darstellung in der Tabelle. Im Studienprotokoll war eine Paclitaxel-basierte Chemotherapie als Therapiealternative für Patienten, die in der Vorgeschichte ein Therapieversagen unter einer Chemotherapie mit dem aktiven Metaboliten MTIC hatten, vorgesehen.</p> <p>b: Die Phase I der KEYNOTE 051 ist bereits abgeschlossen und bildete eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder</p>					

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<p>Lymphomen. Die Phase II der KEYNOTE 051 ist noch laufend und bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosis von Pembrolizumab in den folgenden Kohorten: rrcHL; fortgeschrittenes Melanom; PD-L1-positive fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder andere Lymphome; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre MSI-H solide Tumore. Die Rekrutierung ist noch laufend und wird für alle Kohorten ausgenommen der Patienten mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen fortgesetzt.</p> <p>c: Für die Studie KEYNOTE 051 sind keine Datenschnitte gemäß Protokoll präspezifiziert. Für die Studie KEYNOTE 051 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung elf Interimsanalysen basierend auf den Datenschnitten vom 29.12.2015, 22.01.2016, 12.07.2016, 07.11.2016, 17.02.2017, 10.10.2017, 16.02.2018, 03.09.2018, 10.01.2020 und 18.01.2022 vor. Der Datenschnitt vom 10.01.2020 ist Grundlage für Interimsanalyse 9 und Interimsanalyse 10. Für die ersten sieben und den zehnten Datenschnitt liegen keine Studienberichte vor, es wurden lediglich Kongress-Präsentationen bzw. für den zehnten Datenschnitt Auswertungen für regulatorische Zwecke erstellt (14-18). Die Ergebnisse der Interimsanalyse 8 (Datenschnitt vom 03.09.2018) sind im ersten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzeptes übermittelt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 9 (Datenschnitt vom 10.01.2020) sind im zweiten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 11 (Datenschnitt vom 18.01.2022) sind im dritten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt. Dieser enthält keine aktualisierte Auswertung der Melanom-Patienten und wurde deshalb auch nicht zur Zulassung im aktuellen Verfahren eingereicht.</p> <p>FDA: Food and Drug Administration; i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; m: Meter; mg: Milligramm; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-29 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-29 ist der 22.05.2022.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-30: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
KEYNOTE 002	Nicht E6 ^a
KEYNOTE 030	Nicht E7 ^b
<p>a: Im Studienprotokoll der Studie KEYNOTE 002 sind erwachsene Patienten ab 18 Jahren eingeschlossen. Die Studie enthält jedoch einen einzelnen Patienten zwischen 12 und 17 Jahren. Dieser Patient verletzt folglich das Studienprotokoll und die Ergebnisse zu diesem Patient stellen einen Einzelfallbericht dar.</p> <p>b: Die Studie KEYNOTE 030 ist eine Expanded Access Program Studie, die Patienten den frühen Zugang zu Arzneimitteln ermöglicht hat, die noch nicht zugelassen waren. In der Studie war mindestens ein Patient zwischen 12 und 18 Jahren eingeschlossen. Dem pharmazeutischen Unternehmer liegen jedoch keine gesonderten Auswertungen zu diesen Patienten vor. Somit können die Ergebnisse dieser Patienten nicht berücksichtigt werden.</p>	

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.

Die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene systematische bibliografische Literaturrecherche wurde am 10.05.2022. in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane auf der OVID-Plattform durchgeführt. Die Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Pembrolizumab ergab insgesamt 485 Treffer. Nach automatisiertem und händischem Ausschluss der Duplikate ($n = 71$) wurden die verbleibenden 414 Publikationen gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) von zwei Personen unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz gesichtet. Basierend auf den Informationen aus Titel und – soweit vorhanden – Abstracts wurden 389 Publikationen als nicht relevant eingestuft und ausgeschlossen. Die verbleibenden 25 Publikationen wurden im Volltext gesichtet. Von den verbleibenden 25 Publikationen erfüllte eine Publikation die Einschlusskriterien (Abbildung 2). Es handelt sich hierbei um eine Publikation zur Studie KEYNOTE 051.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-A4 angegeben. Die ausgeschlossenen Publikationen sind in Anhang 4-C4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

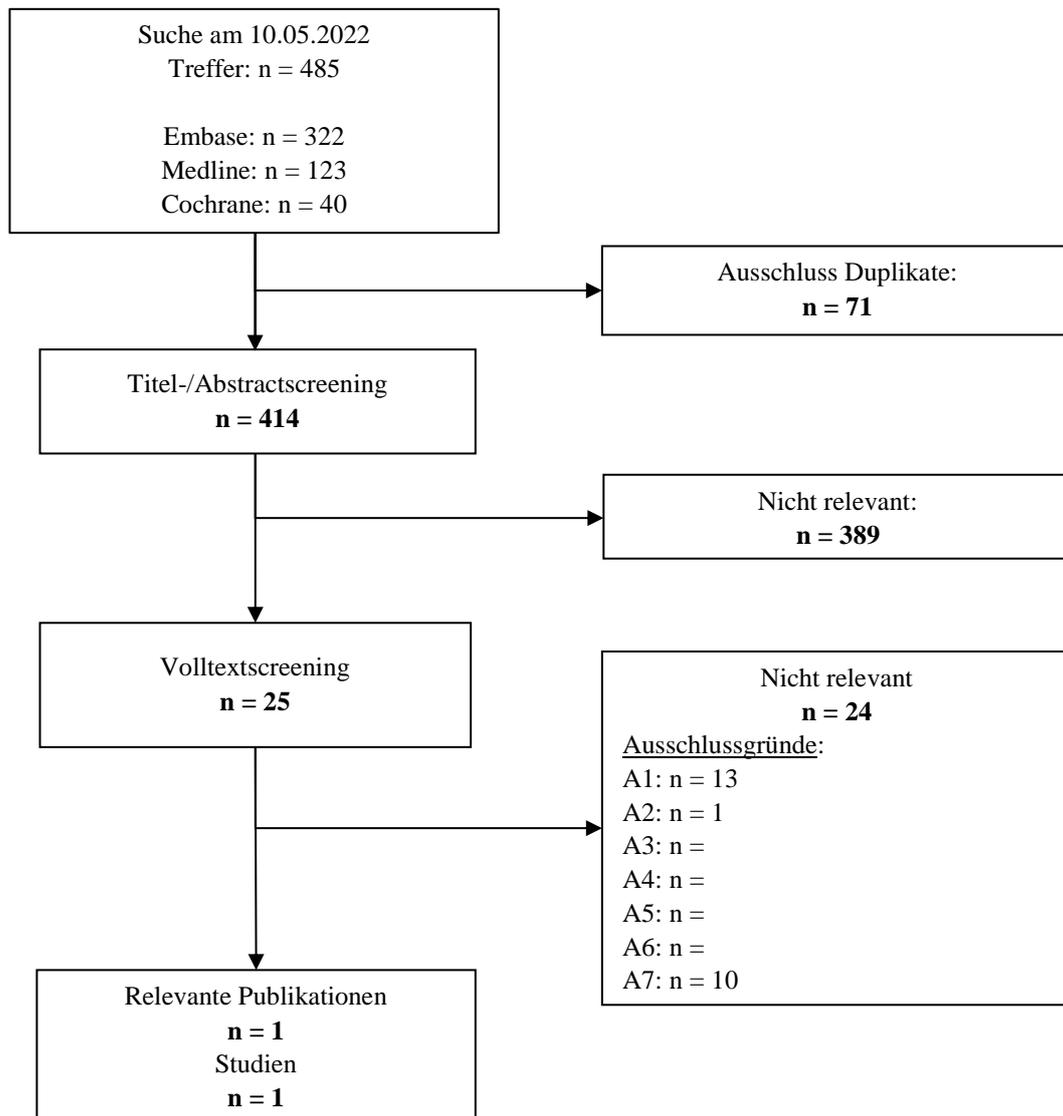


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – weitere Untersuchungen

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 4-5) 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.

Die Suche erfolgte am 03.05.2022 in den in Abschnitt 4.2.3.3 genannten, öffentlich zugänglichen Studienregistern/Studienregisterdatenbanken. Die identifizierten Studien wurden von zwei Personen unabhängig voneinander gemäß den definierten Einschlusskriterien in Abschnitt 4.2.2 (Tabelle 4-3) auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden 3 relevante Studien identifiziert (siehe Tabelle 4-7). Über das Suchportal der EMA oder der AMICE Datenbank konnten bei der Suche am 17.05.2022. keine zusätzlichen bewertungsrelevanten Dokumente als die bereits vorliegenden Registereinträge, die Publikation, oder den Studienbericht identifiziert werden.

Die Suchstrategien samt Trefferzahlen sind in Anhang 4-B4 angegeben. Die ausgeschlossenen Studien sind in Anhang 4-D4 unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes aufgeführt.

Tabelle 4-31: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen

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)
KEYNOTE 051	ClinicalTrials.gov: NCT02332668 (19) EU-CTR: 2014-002950-38 (20) ICTRP: NCT02332668 (21) 2014-002950-38 (22)	ja	ja (23)	laufend
<p>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</p> <p>EU-CTR: EU- Clinical Trial Registration; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; NCT: National Clinical Trial;</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-31 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-31 ist der 03.05.2022.

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 4-5) 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.

Für die in der Studienregistersuche bzw. der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte, im vorliegenden Anwendungsgebiet relevante Studie KEYNOTE 051 erfolgte am 17.05.2022 eine Suche auf der Internetseite des G-BA unter Verwendung folgender Suchbegriffe:

- KEYNOTE 051
- 3475-051
- MK-3475-051
- NCT02332668 (NCT-Nummer)
- 2014-002950-38 (EudraCT-Nummer)

Die identifizierten Bewertungsverfahren mit den Verfahrensnummern

- 2015-08-15-D-186
- 2017-09-15-D-311
- 2018-09-15-D-375
- 2018-10-15-D-396
- 2019-01-01-D-424
- 2019-04-01-D-446
- 2019-12-01-D-501
- 2019-12-01-D-502

- 2019-12-01-D-508
- 2021-04-01-D-652

wurden auf relevante Informationen in den Modulen 4, in den Nutzenbewertungen des IQWiG und in den Tragenden Gründen zum Beschluss des G-BA durchsucht.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine weiteren Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie KEYNOTE 051 (siehe Tabelle 4-31). Das Dossier 2021-04-01-D-652, präsentiert zwar entsprechend Ergebnisse der Studien KEYNOTE 051, es werden jedoch keine für dieses Anwendungsgebiet relevante Daten vorgelegt, die nicht bereits in Abschnitt 4.3.2.3.3 dieses Dossiers berichtet werden.

Tabelle 4-32: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen

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)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 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.

Der Stand der Information in Tabelle 4-32 ist der 17.05.2022.

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 4.3.1.1.1, 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 4-33: Studienpool – weitere Untersuchungen

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
-	-	-	-	-	-	-
nicht-kontrolliert, einarmig aktivkontrolliert						
KEYNOTE 051	ja	ja	nein	ja (24-26)	ja (19-22)	ja (23)
<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> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</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.

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

Tabelle 4-34: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
KEYNOTE 051	Einarmig, Nicht-Randomisiert, Phase I/II, Offen, Multizentrisch	Kinder und Jugendliche ≥ 6 Monate und < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Melanom; PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen; fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren ^{a,b,c} Kinder und Jugendliche ≥ 3 Jahre und < 18 Jahre mit rrcHL, nach mindestens einer vorangegangenen Therapie ^a : <ul style="list-style-type: none">Refraktär nach Erstlinientherapie	<u>Studienpopulation:</u> Pembrolizumab alle Kohorten (N ^d = 161) Kohorte mit fortgeschrittenem Melanom; PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen; fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren (N ^{c,d} = 139)	<u>Screening:</u> Bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn <u>Behandlung:</u> Bis zur bestätigten Krankheitsprogression; Auftreten unzumutbarer Toxizität; Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen; Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten; Schwangerschaft; Nicht-Einhaltung der Behandlungs-/ Studienanforderungen, Administrative Gründe oder Abschluss einer 24-monatigen Therapie mit Pembrolizumab <u>Nachbeobachtung:</u> 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen; 90 Tage zur Erhebung von	<u>32 Studienzentren in 11 Ländern:</u> Australien (3) Brasilien (1) Deutschland (2) Frankreich (2) Israel (1) Italien (1) Kanada (2) Schweden (1) Südkorea (1) UK (1) USA (17) <u>Studienperiode:</u> Beginn: 23.03.2015 Phase I: abgeschlossen Phase II: laufend	Phase I^f: Dosisfindung, Dosisbestätigung und Charakterisierung PK, Sicherheit und Verträglichkeit Phase I + I/II^f: <u>Primäre Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrage, Nebenwirkungen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Dauer des Ansprechens, Progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben

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"> • Hoch-Risiko und Rezidiv nach Erstlinientherapie • Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinientherapie 		schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen Datenschnitte ^e : 03.09.2018 (Interimsanalyse 8) 10.01.2020 (Interimsanalyse 9 und 10) 18.01.2022 (Interimsanalyse 11)		
<p>a: Die in die Studie KEYNOTE 051 eingeschlossenen weiteren Indikationen (rrcHL; PD-L1 positive fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder andere Lymphome; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre MSI-H solide Tumore) sind nicht Gegenstand der hier vorliegenden Nutzenbewertung.</p> <p>b: Die Aufnahme von Patienten im Alter von 6 Monaten bis < 12 Jahren mit Melanom wurde mit Amendment 8 abgeschlossen. Die Aufnahme von Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren bis ≤ 18 Jahren mit Melanom wird fortgesetzt.</p> <p>c: In der Studie KEYNOTE 051 wurden insgesamt neun Patienten mit einem Melanom eingeschlossen, wovon vier Patienten unter 12 Jahre alt waren und fünf Patienten ≥ 12 Jahre alt. Die Studie KEYNOTE 051 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population: Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom</p> <p>d: Anzahl der Patienten: ASaT-Population</p> <p>e: Für die Studie KEYNOTE 051 sind keine Datenschnitte gemäß Protokoll präspezifiziert. Für die Studie KEYNOTE 051 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung elf Interimsanalysen basierend auf den Datenschnitten vom 29.12.2015, 22.01.2016, 12.07.2016, 07.11.2016, 17.02.2017, 10.10.2017, 16.02.2018, 03.09.2018, 10.01.2020 und 18.01.2022 vor. Der Datenschnitt vom 10.01.2020 ist Grundlage für Interimsanalyse 9 und Interimsanalyse 10. Für die ersten sieben und den zehnten Datenschnitt liegen keine Studienberichte vor, es wurden lediglich Kongress-Präsentationen bzw. für den zehnten Datenschnitt Auswertungen für regulatorische Zwecke erstellt (14-17). Die Ergebnisse der Interimsanalyse 8 (Datenschnitt vom 03.09.2018) sind im ersten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzeptes übermittelt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 9 (Datenschnitt vom 10.01.2020) sind im zweiten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 11 (Datenschnitt vom 18.01.2022) sind im dritten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt. Dieser enthält keine aktualisierte Auswertung der Melanom-Patienten und wurde deshalb auch nicht zur Zulassung im aktuellen Verfahren eingereicht.</p>						

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
<p>f: Die Phase I der KEYNOTE 051 ist bereits abgeschlossen und bildete eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik, Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen. Die Phase II der KEYNOTE 051 ist noch laufend und bewertet die Sicherheit und Wirksamkeit der empfohlenen Dosis von Pembrolizumab in den folgenden Kohorten: rrcHL; fortgeschrittenes Melanom; PD-L1-positiv fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre solide Tumore oder andere Lymphome; fortgeschrittene, rezidivierende oder refraktäre MSI-H solide Tumore. Die Rekrutierung ist noch laufend und wird für alle Kohorten ausgenommen der Patienten mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen fortgesetzt.</p> <p>ASaT: All-Subjects-as-Treated; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; PD-L1: Programmed Cell Death-Ligand 1; PK: Pharmakokinetik; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>						

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen

Studie	Pembrolizumab	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
KEYNOTE 051	<p><u>Phase I^a</u>: 2 mg/kg KG Pembrolizumab alle drei Wochen, äquivalent zur klinischen Dosierung bei Erwachsenen. Auf Grundlage von Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit fand keine Eskalation oder Deeskalation der Dosierung statt.</p> <p><u>Phase II</u>: Die in Phase I bestätigte Pembrolizumab Dosis von 2 mg/kg KG (maximal 200 mg) i. v. alle drei Wochen für bis zu 24 Monate oder bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten unzumutbarer Toxizität (weitere Kriterien siehe Tabelle 4-34)</p>	<p><u>Erlaubte Begleittherapien:</u> Die nach Ermessen des Prüfarztes für das Wohlergehen der Patienten notwendig sind.</p> <p><u>Nicht erlaubte Begleittherapien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Antineoplastische systemische Chemotherapie oder Biologika • Andere Immuntherapien als Pembrolizumab • Andere Chemotherapien • Andere Prüfpräparate als Pembrolizumab • Strahlentherapie • Lebendimpfstoffe 30 Tage vor der ersten Studienbehandlung und während der Studienteilnahme • Systemische Glukokortikoide für andere Zwecke als zur Behandlung von akuten Symptomen eines unerwünschten Ereignisses
<p>a: Die Phase I der KEYNOTE 051 ist bereits abgeschlossen und bildet eine Dosisfindungsstudie zur Untersuchung der Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Sicherheit von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit rrcHL oder PD-L1 positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen.</p> <p>i. v.: intravenös; kg: Kilogramm; KG: Körpergewicht; mg: Milligramm, PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1; rrcHL: rezidivierendes oder refraktäres klassisches Hodgkin-Lymphom</p>		

Im Nachfolgenden werden ausschließlich Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom aus der KEYNOTE 051 betrachtet, welche für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind (Phase II).

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

Die Studie KEYNOTE 051 ist eine multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie zur Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab als Monotherapie bei Kindern und Jugendlichen ≥ 6 Monate und < 18 Jahre mit fortgeschrittenem Melanom; PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen; fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) soliden Tumoren sowie Kindern und Jugendlichen ≥ 3 Jahre und < 18 Jahre mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (rrcHL), nach mindestens einer vorangegangenen Therapie. Die Studie KEYNOTE 051 umfasst somit die gemäß Zulassung für die Nutzenbewertung relevante Population der Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom. Diese Population ist Teil der Kohorte zu pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen.

Die weiteren Kohorten bzw. Indikationen der Studie KEYNOTE 051 fallen nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet und sind somit nicht Gegenstand der vorliegenden Nutzenbewertung.

Die Phase I untersuchte, neben der Sicherheit und Verträglichkeit, die in der Phase II anzuwendende Dosis von Pembrolizumab (Dosisfindungsstudie mit Dosisbestätigung, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik). Die Anfangsdosis von Pembrolizumab betrug 2 mg/kg Körpergewicht alle drei Wochen und erwies sich als sicher und gut verträglich, die pharmakokinetischen Ziele wurden erreicht. Daher wurde das Dosierungsschema in Phase I/II nicht geändert und stellt die empfohlene Dosierung für pädiatrische Patienten dar.

Primäres Ziel der Phase II für die Kohorte zu pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab sowie der Wirksamkeit gemessen anhand der Objektiven Ansprechrate (ORR) gemäß Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. Neben der Wirksamkeit gemessen anhand der Dauer des Ansprechens sowie des Progressionsfreien Überlebens war das Gesamtüberleben ein weiterer sekundärer Endpunkt. Die Auswertung der Endpunkte erfolgte für die gesamte Kohorte und nicht indikationsspezifisch unterteilt in Melanome, solide Tumore oder Lymphome.

Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression per RECIST1.1 untersucht durch den Prüfarzt, bis zum Auftreten

unzumutbarer Toxizität, bis zum Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, bis zu einem Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, bis zu einer Schwangerschaft, bis zur Nicht-Einhaltung der Behandlungs-/ Studienanforderungen oder bis zum Abbruch aus administrativen Gründen.

Patienten, die die Studienmedikation aufgrund anderer Gründe als einer Krankheitsprogression abbrechen, werden bis zur Krankheitsprogression, bis zum Beginn einer Folgetherapie, bis zum Widerruf der Einverständniserklärung oder bis zum Lost-to-Follow-up zur Beurteilung des Krankheitsstatus weiter nachverfolgt.

Behandlungsdauer/Beobachtungsdauer

Die Studie umfasst eine Screeningphase (bis zu 28 Tage vor Therapiebeginn) und eine Behandlungsphase von patientenindividueller Dauer.

Die Nachbeobachtung der Patienten umfasst 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patienten, die auf eine onkologische Folgetherapie nach Therapieabbruch gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.

Datenschnitte

Bei der KEYNOTE 051 handelt es sich um eine multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie. Für die Studie KEYNOTE 051 sind keine Datenschnitte zu festen Zeitpunkten gemäß Protokoll präspezifiziert. Datenschnitte werden auf Basis des sequenziellen Designs und Monitorings durchgeführt. So sollen bei Einschluss von mindestens 10 Patienten in einer der pädiatrischen Kohorten Interimsanalysen durchgeführt werden.

Für die Studie KEYNOTE 051 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung elf Interimsanalysen basierend auf den Datenschnitten vom 29.12.2015, 22.01.2016, 12.07.2016, 07.11.2016, 17.02.2017, 10.10.2017, 16.02.2018, 03.09.2018, 10.01.2020 und 18.01.2022 vor. Der Datenschnitt vom 10.01.2020 ist Grundlage für Interimsanalyse 9 und Interimsanalyse 10. Für die ersten sieben und den zehnten Datenschnitt liegen keine Studienberichte vor, es wurden lediglich Kongress-Präsentationen bzw. für den zehnten Datenschnitt Auswertungen für regulatorische Zwecke erstellt (14-17). Die Ergebnisse der Interimsanalyse 8 (Datenschnitt vom 03.09.2018) sind im ersten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzeptes übermittelt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 9 (Datenschnitt vom 10.01.2020) sind im zweiten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung verwendet. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 11 (Datenschnitt vom 18.01.2022) sind im dritten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt. Dieser enthält keine aktualisierte Auswertung der Melanom-Patienten und wurde deshalb auch nicht zur Zulassung im aktuellen Verfahren eingereicht.

Die Rekrutierung für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom der Studie KEYNOTE 051 ist noch laufend. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10.01.2020

wurden 161 Patienten über alle Kohorten hinweg in die Studie eingeschlossen. Hiervon haben 5 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren ein fortgeschrittenes (nicht resezierbares oder metastasierendes) Melanom.

Eine detaillierte Übersicht zu den Datenschnitten bietet Tabelle 4-36.

Tabelle 4-36: Übersicht zu den Datenschnitten für KEYNOTE 051

Datenschnitt ^a	Zeitpunkt des Datenschnitts	Endpunkte/ Endpunktkategorien ^b	Relevanz für Zusatznutzenableitung
8. Interimsanalyse (post-hoc)	03.09.2018	Kohorte der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen: Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen	Verzicht auf eine Darstellung der Ergebnisse wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum neunten Datenschnitt.
9./10. Interimsanalyse (post-hoc) ^c	10.01.2020	Kohorte der Patienten mit fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen: Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen	Der Datenschnitt wird als zulassungsbegründender Datenschnitt für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.
11. Interimsanalyse (post-hoc)	18.01.2022	-	Keine aktualisierte Auswertung der Melanom-Patienten. Verzicht auf eine Darstellung der Ergebnisse wegen mangelndem Informationsgewinn im Vergleich zum neunten Datenschnitt.

a: Für die Studie KEYNOTE 051 liegen zum Zeitpunkt der Einreichung elf Interimsanalysen basierend auf den Datenschnitten vom 29.12.2015, 22.01.2016, 12.07.2016, 07.11.2016, 17.02.2017, 10.10.2017, 16.02.2018, 03.09.2018, 10.01.2020 und 18.01.2022 vor. Für die ersten sieben und den zehnten Datenschnitt liegen keine Studienberichte vor, es wurden lediglich Kongress-Präsentationen bzw. für den zehnten Datenschnitt Auswertungen für regulatorische Zwecke erstellt (14-18). Die Ergebnisse der Interimsanalyse 8 (Datenschnitt vom 03.09.2018) sind im ersten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im Rahmen des pädiatrischen Prüfkonzeptes übermittelt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 9 (Datenschnitt vom 10.01.2020) sind im zweiten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt und wurden der Zulassungsbehörde im aktuellen Verfahren übermittelt. Die Ergebnisse der Interimsanalyse 11 (Datenschnitt vom 18.01.2022) sind im dritten Studienbericht für die Studie KEYNOTE 051 dargestellt. Dieser enthält keine aktualisierte Auswertung der Melanom-Patienten und wurde deshalb auch nicht zur Zulassung im aktuellen Verfahren eingereicht

b: Es wurden keine Daten zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben

c: Der Datenschnitt vom 10.01.2020 ist Grundlage für Interimsanalyse 9 und Interimsanalyse 10

PD-L1: Programmed Cell Death Ligand 1

Patientenpopulation

Insgesamt wurden 9 Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom eingeschlossen. Hiervon sind fünf der eingeschlossenen Patienten im Alter von 12 Jahren oder älter. Der älteste eingeschlossene Patient ist 14 Jahre alt. Vier der fünf Patienten sind weiblich. Von den fünf Patienten haben alle mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhalten. Kein Patient befindet sich noch in Behandlung mit der Studienmedikation. Bei einem Patienten erfolgte keine Auswertung zum Therapieansprechen, da der Patient die Therapie vor Erhebung des Endpunkts abgebrochen hatte. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studienmedikation war eine Krankheitsprogression (drei Patienten). Als weitere Gründe wurden klinische Progression oder die Entscheidung des Arztes angegeben (jeweils ein Patient). Detaillierte Informationen zum Patientenfluss Kohorten-übergreifend in der Studie KEYNOTE 051 sind dem Anhang 4-E zu entnehmen.

Aufgrund des Studiendesigns erfolgte keine Stratifizierung.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 051 lassen sich aufgrund der Charakteristika des untersuchten Patientenkollektivs, des Studiendesigns und der zulassungskonformen Anwendung von Pembrolizumab auf den deutschen Versorgungskontext grundsätzlich übertragen. Jedoch ist hervorzuheben, dass die fünf Patienten eine hoch aggressive und schnell fortschreitende Erkrankung aufwiesen, und somit auch nur für dieses Patientenkollektiv als repräsentativ angesehen werden können.

4.3.2.3.2 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 4-37: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
KEYNOTE 051	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Da es sich bei der Studie KEYNOTE 051 um eine offene, einarmige, nicht randomisierte Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

Somit wird das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 051 auf Studienebene als hoch eingestuft.

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 4-38: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität	Nebenwirkungen
KEYNOTE 051	nein	nein	nein

Aufgrund der begrenzten vorliegenden Evidenz und der Tatsache, dass nur fünf Patienten für das vorliegende Anwendungsgebiet in die Studie KEYNOTE 051 eingeschlossen wurden, ist eine dem Standard des AMNOG-Verfahrens entsprechende vollständige Auswertung einzelner Endpunkte nicht möglich bzw. nicht zielführend. Es wird lediglich eine Übersicht zum Therapieansprechen und zu den Nebenwirkungen aus Gründen der Transparenz gezeigt.

4.3.2.3.3.1 Therapieansprechen – 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 4-39: Operationalisierung des Therapieansprechens – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	Gemäß Protokoll war eine Auswertung des Therapieansprechens alle 8 Wochen (± 7 Tage) nach Zyklus 1 Tag 1 bis Woche 24 (6 Monate) geplant, sowie anschließend alle 12 Wochen (± 7 Tage). Die Erhebung erfolgte durch den Prüfarzt gemäß RECIST 1.1. Für die Übersicht zum Therapieansprechen wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet.
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

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.

Da für die Bewertung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ausschließlich eine nicht randomisierte Studie verfügbar und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend, zumal lediglich eine Übersichtstabelle zum Therapieansprechen dargestellt wird (siehe Abbildung 3). Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird somit ebenfalls verzichtet.

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.

KEYNOTE-051 Melanoma Cohort – Summary of Individual Efficacy Response Data
(APaT Population - Parts I and II)

Age (Years)	Sex	Histology	Site	Treatment Assessment Visit(s)	Treatment Response at Visit(s)	Reason for Treatment Discontinuation
PPD		Melanoma (spitzoid) BRAFmut	Skin, liver, lung	Cycle 3 Day 1	PD	PD
		Melanoma (cutaneous) BRAFwt	Skin, lung, LNs	Cycle 3 Day 1 Cycle 5 Day 1 Discontinuation visit	PD PD PD	PD
		Melanoma (nodular)	CNS	Cycle 1 Day 15 through Cycle 3 Day 1	PD	PD
		Melanoma (ulcerated nodular) BRAFmut	Lung, LNs, bone, liver	Cycle 1 Day 1 through Cycle 1 Day 15	No data	Clinical progression
		Melanoma (nodular) BRAFwt	LNs	Cycle 3 Day 1 through Cycle 8 Day 1	SD	Physician decision
		Melanoma (nodular): metastatic melanoma - primary lesion on natal cleft (intergluteal region)	LNs	Cycle 3 Day 1 through Cycle 28 Day 1	PD	PD
		Melanoma: melanocytic neoplasm (cutaneous origin of melanoma)	Bone, LNs	Discontinuation visit	PD	PD
		Melanoma: epithelioid cell melanoma - disease arose from a preexisting congenital nevus (cutaneous)	Lung, liver, LNs	Discontinuation visit	PD	PD
		Melanoma (nodular) BRAFwt	Lung, LNs	Cycle 1 Day 1 through Cycle 3 Day 8	No data	Withdrawal by parent/guardian (Clinical PD noted)

BRAFmut=BRAF mutant; BRAFwt=BRAF wild type; CNS=central nervous system; LN=lymph node; PD=progressive disease; SD=stable disease.
Database Cutoff Date: 04DEC2020

Source: [P051V02MK3475: adam-adsl; adex] [P051V02MK3475: sdtm-cm; suppcm; sdtm-ds; suplds; sdtm-lb; supplb; sdtm-rs; supprs; vs; supprvs; supprdm; dm; supprmh; mh]

Abbildung 3: Zusammenfassung zum Therapieansprechen in der Melanom-Kohorte der Studie KEYNOTE 051 – weitere Untersuchungen

In der Studie KEYNOTE 051 wurden insgesamt neun Patienten mit einem Melanom eingeschlossen, wovon vier Patienten unter 12 Jahre alt waren und fünf Patienten ≥ 12 Jahre alt.

Quelle: (27)

Von den fünf Patienten in der KEYNOTE 051 kam es bei drei Patienten zu einer Krankheitsprogression. Kein Patient zeigte ein Ansprechen per RECIST 1.1. Ein Patient zeigte eine stabile Erkrankung und ein Patient war diesbezüglich nicht auswertbar (siehe Abbildung 3). Hierbei ist hervorzuheben, dass es sich bei den eingeschlossenen Patienten um Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einer hoch aggressiven und schnell fortschreitenden Erkrankung handelt. Eine Aussage aufgrund dieser wenigen Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit bzw. des Ansprechens ist demnach nicht möglich.

4.3.2.3.3.2 Nebenwirkungen – 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 4-40: Operationalisierung Nebenwirkungen– weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	<p>In der Übersicht zu den Nebenwirkungen sind folgende unerwünschte Ereignisse enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse gesamt • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5) • Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse <p><u>Unerwünschte Ereignisse gesamt</u> Ein unerwünschtes Ereignis ist definiert als jedes unvorhergesehene medizinische Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in kausalem Zusammenhang zur Therapie stehen muss. Ein unerwünschtes Ereignis kann daher jedes nachteilige und unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich z. B. abnormer Laborergebnisse), Symptom oder jede Krankheit sein, die in zeitlichem Zusammenhang mit der Verwendung des Arzneimittels steht - unabhängig von seinem Zusammenhang mit dem Arzneimittel.</p> <p><u>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</u> Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis ist jegliches unerwünschtes Ereignis, das mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es ist tödlich • Es ist lebensbedrohlich • Es führt zur Hospitalisierung des Patienten oder zur Verlängerung eines bereits bestehenden stationären Aufenthalts • Es führt zu anhaltender oder bedeutender Einschränkung oder Behinderung • Es zieht eine angeborene Anomalie oder einen Geburtsfehler nach sich • Es ist aus einem anderen Grund ein medizinisch bedeutsames Ereignis <p><u>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)</u> Der Schweregrad der unerwünschten Ereignisse wird nach CTCAE-Grad 3-5 (Version 4.03) definiert.</p> <p><u>Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</u> Hierbei wird jegliches Unerwünschtes Ereignis erfasst, welches zum Therapieabbruch führt. Die Nachbeobachtung der Patienten umfasst 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patienten, die auf eine onkologische Folgetherapie nach Therapieabbruch gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren. Für die Übersicht wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet. Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>

Studie	Operationalisierung
KEYNOTE 051	<p>In der Übersicht zu den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) sind gelistet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwerwiegende AEOSI • Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5) <p>Einteilung in Schweregrade bzw. Klassifizierung als Schwerwiegend: siehe Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Die AEOSI wurden anhand einer prädefinierten Liste von PT ermittelt. Diese Liste wird kontinuierlich anhand wachsender Sicherheitsdaten zu Pembrolizumab aktualisiert. Eine Auflistung dieser PT befindet sich in Anhang 4-G.</p> <p>Die Nachbeobachtung der Patienten umfasst 30 Tage zur Erhebung von unerwünschten Ereignissen bzw. 90 Tage zur Erhebung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen. Bei Patienten, die auf eine onkologische Folgetherapie nach Therapieabbruch gewechselt haben, kann sich die Nachbeobachtungszeit auf 30 Tage reduzieren.</p> <p>Für die Übersicht wurde der Datenschnitt vom 10. Januar 2020 verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgen auf Grundlage der APaT-Population und wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA, Version 22.1) kodiert. Die MedDRA Begriffe ‚Progression einer Neubildung‘, ‚Progression einer bösartigen Neubildung‘ und ‚Progression einer Erkrankung‘ wurden ausgeschlossen.</p>
<p>AEOSI: Immunvermittelte unerwünschte Ereignisse; APaT: All-Participants-as-Treated; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Terms</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.

Da für die Bewertung von Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren ausschließlich eine nicht randomisierte Studie verfügbar und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend, zumal lediglich eine Übersichtstabelle der Nebenwirkungen und Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse dargestellt wird. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird somit ebenfalls verzichtet.

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.

Tabelle 4-41: Übersicht zu den Nebenwirkungen in der Studie KEYNOTE 051 – Weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)
Unerwünschte Ereignisse	5	5 (100,0)
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	5	1 (20,0)
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad 3-5)	5	2 (40,0)
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse	5	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 10. Januar 2020
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population der Melanom-Patienten >= 12 Jahre
Es werden nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis miteinbezogen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event

In der Studie KEYNOTE 051 wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10.01.2020 für alle der fünf Patienten (100 %) ein unerwünschtes Ereignis berichtet. Ein Patient (20 %) berichtete ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und 2 Patienten (40 %) ein schweres unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad 3-5). Bei keinem Patienten kam es zum Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse.

Tabelle 4-42: Übersicht zu den Immunvermittelten unerwünschten Ereignissen (AEOSI) in der Studie KEYNOTE 051 – Weitere Untersuchungen

Studie: KEYNOTE 051 ^a	Pembrolizumab ^b	
	N ^c	Patienten mit Ereignis n (%)
Schwerwiegende AEOSI	5	0 (0,0)
Schwere AEOSI (CTCAE-Grad 3-5)	5	0 (0,0)

a: Datenschnitt: 10. Januar 2020
b: Dosierung für pädiatrische Patienten 2 mg/kg (maximal 200 mg) alle 3 Wochen
c: Anzahl der Patienten: All-Participants-as-Treated Population der Melanom-Patienten >= 12 Jahre
Es werden nicht-schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis zu 30 Tage und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis miteinbezogen
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event

In der Studie KEYNOTE 051 zeigte zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 10.01.2020 kein Patient ein schwerwiegendes AEOSI und kein Patient ein schweres AEOSI (CTCAE-Grad 3-5).

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 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Es werden keine Subgruppenanalysen für weitere Untersuchungen gezeigt, da dies für die einzige in diesem Abschnitt präsentierte Studie (KEYNOTE 051) sowohl inhaltlich als auch methodisch nicht als sinnvoll erachtet wird. Für die pädiatrische Studie KEYNOTE 051 sind im Rahmen der geplanten statistischen Auswertung a priori keine Subgruppenanalysen vorgesehen. Aufgrund des Studiendesigns der KEYNOTE 051, einer einarmigen Studie, ist die Untersuchung von potenziellen Effektmotifikatoren für den Behandlungseffekt anhand von Interaktionstests nicht möglich. Insgesamt waren außerdem lediglich 5 Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom in die Studie eingeschlossen, jedoch werden Subgruppenanalysen nur dann regelhaft durchgeführt, wenn für einen Endpunkt in jeder Subgruppe mindestens zehn Ereignisse oder Ergebnisse von mindestens zehn Personen vorliegen (4).

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).

KEYNOTE 051

Publikation

Georger, B., Kang, H. J., Yalon-Oren, M., Marshall, L. V., Vezina, C., Pappo, A., et al 2020. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol*, 21(1), 121-33 (23).

Studienberichte

Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V01MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051) (24).

Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V02MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051) (25).

Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V03MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051) (26).

Studienregistereinträge

ClinicalTrials.gov

NCT02332668 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051) (19). Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02332668>

EU Clinical Trials Register

2014-002950-38 - A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051) (20). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38

ICTRP Search Portal

NCT02332668 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051) (21). Verfügbar unter: <https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332668>

EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA - A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma (22). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA>

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.

Für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom liegt keine RCT vor. Daher wird dem Vorgehen der EMA gefolgt, die im Rahmen des Zulassungsprozesses die verfügbare Evidenz aus weiteren Studien mit Pembrolizumab bewertet und somit auch die vorliegende Evidenz aus der Studie KEYNOTE 051 zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren heranzieht. Mit der multizentrischen, offenen, einarmigen, nicht randomisierten Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 liegt eine Studie mit geringerer Evidenzstufe vor, die sehr begrenzte Evidenz zu Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom zeigt. Des Weiteren stehen klinische Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab bei erwachsenen Melanom-Patienten mit den Studien KEYNOTE 006 (G-BA Vorgangsnummer 2015-08-15-D-

186) und KEYNOTE 054 (G-BA Vorgangsnummer 2019-04-01-D-446) zur Verfügung, sowie mit der in Anwendungsgebiet A betrachteten KEYNOTE 716 (siehe Modul 4A).

Ein Evidenztransfer erlaubt es gemäß EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 und in Anlehnung an das „Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics“ der EMA, Erkenntnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche zu übertragen (5, 6). Auch im Rahmen der Nutzenbewertung ist die Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Kinder und Jugendliche in der AM-NutzenV verankert (7).

In diesem Fall kann ein sachgerechter Evidenztransfer, der rein formal den Ansprüchen des G-BA gerecht wird, nicht vorgelegt werden, obwohl die Vergleichbarkeit hinsichtlich des Wirkmechanismus des Arzneimittels (siehe Modul 2B) und des Erkrankungsbildes (siehe Modul 3B) zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom und Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom gegeben ist und im Rahmen der Zulassung ebenfalls diskutiert wurde. Grund hierfür ist die zusätzliche Anforderung des G-BA, die Daten von Kindern und Jugendlichen sowie von Erwachsenen hinsichtlich derselben zVT zu vergleichen. Da für Kinder und Jugendliche mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom keine RCT identifiziert wurde, nur begrenzte einarmige Evidenz vorliegt und zusätzlich MSD keine vergleichende Studie mit Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom mit der vom G-BA festgelegten zVT für Kinder und Jugendliche bekannt ist, kann rein formal gemäß den Kriterien des G-BA kein sachgerechter Evidenztransfer durchgeführt werden. Auf eine Suche nach RCT mit Erwachsenen im Anwendungsgebiet B gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT für Kinder und Jugendliche wurde verzichtet, da dies aufgrund der äußerst eingeschränkten Evidenzlage bei Kindern und Jugendlichen im Anwendungsgebiet B nicht als sinnvoll erachtet wurde.

Um dennoch dem ungedeckten therapeutischen Bedarf gerecht zu werden und insbesondere den Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen, wurde die Zulassung für diese Patientenpopulation unter Heranziehen der vorliegenden Evidenz bei erwachsenen Melanom-Patienten sowie pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen erteilt. Insgesamt erlaubt diese besondere Situation und das Vorliegen einer Studie mit geringerer Evidenzstufe der Vorgehensweise der EMA zu folgen und somit die Aussagesicherheit des Zusatznutzens für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom als Anhaltspunkt einzustufen.

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.

Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, wird von einer Vergleichbarkeit hinsichtlich des Wirkmechanismus des Arzneimittels (siehe Modul 2B) und des Erkrankungsbildes (siehe Modul 3B) zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom und Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom ausgegangen, und auch die vorhandenen klinischen Daten stützen eine Extrapolation. Jedoch kann ein sachgerechter Evidenztransfer, der den formalen Ansprüchen des G-BA gerecht wird, nicht vorgelegt werden. Grund hierfür ist die zusätzliche Anforderung des G-BA, die Daten von Kindern und Jugendlichen sowie von Erwachsenen hinsichtlich derselben zVT zu vergleichen. Jedoch liegen für Kinder und Jugendliche mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom nur äußerst begrenzte Daten aus der einarmigen Studie KEYNOTE 051 und für Erwachsene keine entsprechenden vergleichenden Daten gegenüber der zVT für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren vor.

Um dennoch dem ungedeckten therapeutischen Bedarf gerecht zu werden und insbesondere den Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen, wurde die Zulassung für diese Patientenpopulation unter Heranziehen der oben beschriebenen vorliegenden Evidenz bei erwachsenen Melanom-Patienten sowie pädiatrischen Patienten mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom bzw. mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen in der KEYNOTE 051 erteilt.

Die verfügbaren Daten aus der Studie KEYNOTE 051 zeigen, dass das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab als Monotherapie bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenen Krebserkrankungen als vergleichbar angesehen werden kann. Von den fünf Kindern und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom aus der KEYNOTE 051, zu denen eine Auswertung vorliegt, kam es bei drei Patienten zu einer Krankheitsprogression. Ein Patient zeigte eine stabile Erkrankung und ein Patient war diesbezüglich nicht auswertbar. Hierbei ist hervorzuheben, dass es sich um Patienten mit einer hoch aggressiven und schnell fortschreitenden Erkrankung handelt. Eine Aussage aufgrund dieser wenigen Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit bzw. des Ansprechens ist demnach nicht möglich. Darüber hinaus hat die Studie KEYNOTE 051 die Wirksamkeit bei einer Kohorte pädiatrischer rrcHL-Patienten gezeigt, was zur Zulassung für die pädiatrischen Patienten ab 3 Jahren mit rrcHL nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation (auto-SZT) oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine auto-SZT nicht in Frage kommt, geführt hat (1). Aufgrund der Ähnlichkeit der Erkrankung von Erwachsenen und Kindern und Jugendlichen sowie der Vergleichbarkeit des Wirkmechanismus wird die Wirksamkeit von Pembrolizumab bei Patienten ab 12 Jahren mit fortgeschrittenem Melanom durch Extrapolation angenommen.

Durch die Zulassung ist in dieser besonderen Situation ein Nutzen durch die Verfügbarkeit einer zugelassenen Behandlungsoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom gegeben. Bei der Beratung 2021-B-274 zur zVT mit dem G-BA wurden die Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften (ADO der DKG, DDG und DGHO) zu den möglichen Therapieoptionen besprochen. Hierbei wurden die Therapieoptionen genannt, die letztendlich auch in der zVT des G-BA zu finden sind. Darüber hinaus wurde von den medizinischen Fachgesellschaften auch Pembrolizumab als eine adäquate Therapieoption für Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom genannt. Somit stellt Pembrolizumab unter Berücksichtigung des therapeutischen Bedarfs und der Stellungnahmen der medizinischen Fachgesellschaften in der patientenindividuellen Abwägung bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom eine relevante Therapieoption dar. Da Pembrolizumab als Monotherapie nicht als zVT für sich selbst gelistet werden kann, scheidet es als zVT hinsichtlich der Fragestellung der vorliegenden Nutzenbewertung aus.

Fazit

Insgesamt wird aufgrund dieser besonderen Situation und dem Vorliegen einer Studie mit geringerer Evidenzstufe, der Vorgehensweise der EMA sowie den medizinischen Fachgesellschaften gefolgt und Pembrolizumab als relevante Therapieoption gewertet. Aus den beschriebenen Gründen kann der Zusatznutzen nicht quantifiziert werden, weswegen ein **Anhaltspunkt** für einen **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** abgeleitet wird.

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 4-43: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom	Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen

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.

Nicht zutreffend.

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.

Für die vorliegende Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren konnte zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine RCT identifiziert werden (siehe Abschnitt 4.3.1.1).

Bei Studien mit besonders schutzbedürftigen Kindern und Jugendlichen unterliegen das Studiendesign und die Patientenzahl einigen Limitationen. Für die Beantwortung der Fragestellung wurde daher nach nicht randomisierten kontrollierten Studien, einarmigen Studien, Beobachtungsstudien und prospektiven Studien gesucht, die Kinder und Jugendliche ab 12 Jahren einschlossen, um Evidenz der höchsten verfügbaren Evidenzstufe zu Pembrolizumab im zu bewertenden Anwendungsgebiet zu identifizieren.

Die multizentrische, offene, einarmige, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 ist zum Zeitpunkt der Einreichung die einzige Studie, die für die Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren identifiziert wurde.

Das Design der Studie KEYNOTE 051 ist im *Paediatric Investigation Plan for Pembrolizumab* (EMA-001474-PIP01-13-M01) festgelegt (28). Gemäß der EU-Kinderverordnung (EG) Nr. 1901/2006 ist, „weltweit eine unnötige Wiederholung pädiatrischer Studien, die nichts zum allgemeinen pädiatrischen Wissen beitragen, zu vermeiden“ (6). Daher ist es das Ziel bei neuen, bzw. erweiterten Anwendungsgebieten auf vorhandene Evidenz, wie z. B. Studien bei Erwachsenen, zurückzugreifen und wenn möglich einen Evidenztransfer vorzunehmen.

Die EMA zieht in ihrer Bewertung auch vorhandene klinische Evidenz zu Melanom-Patienten heran, die nicht im vorliegenden Anwendungsgebiet B liegen. Die Zulassung des hier diskutierten Anwendungsgebietes von Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren basiert zum einen auf der pädiatrischen, multizentrischen, offenen, einarmigen, nicht randomisierte Phase-I/II-Studie KEYNOTE 051 und wird zum anderen durch die Übertragbarkeit der Wirksamkeit und Sicherheit von der erwachsenen Patientenpopulation auf die pädiatrische/adoleszente Population begründet.

Wie in Abschnitt 4.4.1 beschrieben, kann ein sachgerechter Evidenztransfer, der den formalen Ansprüchen des G-BA gerecht wird, nicht vorgelegt werden, auch wenn die Vergleichbarkeit hinsichtlich des Wirkmechanismus des Arzneimittels (siehe Modul 2B) und dem Erkrankungsbild (siehe Modul 3B) zwischen Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom und Erwachsenen mit einem fortgeschrittenen (nicht resezierbaren oder metastasierenden) Melanom gegeben ist.

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:

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.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, 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. Merck Sharp & Dohme B.V. NL-Haarlem. Fachinformation KEYTRUDA® (Pembrolizumab) 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juni 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung vom 21. Oktober 2021: 2021-B-274 Pembrolizumab zur Behandlung des fortgeschrittenen Melanoms bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen. 2021.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsames Bundesausschusses, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Januar 2022, in Kraft getreten am 11. Mai 2022. 2022.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.1 vom 24. Januar. 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>. [Zugriff am: 27.01.2022]
5. European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the use of extrapolation in the development of medicines for paediatrics. 2018. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/adopted-reflection-paper-use-extrapolation-development-medicines-paediatrics-revision-1_en.pdf. [Zugriff am: 19.01.2022]
6. Europäische Union (EU). Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004. Stand: 27.12.2006. Amtsblatt

- der Europäischen Union L 378/1. 2006. Verfügbar unter: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2006:378:0001:0019:DE:PDF>. [Zugriff am: 25.01.2022]
7. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach §35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130bSGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV). Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel13 des Gesetzes vom 9. August 2019 (BGBl. I S. 1202) geändert worden ist. 2010. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>. [Zugriff am: 11.05.2022]
 8. Wong SS, 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):451-5.
 9. Garbe C, Peris K, Hauschild A, Saiag P, Middleton M, Bastholt L, et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline–Update 2016. *European Journal of Cancer.* 2016;63:201-17.
 10. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19-21.
 11. European Medicines Agency (EMA). Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Rev.5. 2017. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf. [Zugriff am: 09.02.2021]
 12. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society.* 2006;106(3):494-504.
 13. Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO). Vemurafenib – Stellungnahme zur Nutzenbewertung des IQWiG. 2012. Verfügbar unter: <https://hautkrebs.wordpress.com/2012/07/06/vemurafenib-stellungnahme-zur-nutzenbewertung-des-iqwig/>. [Zugriff am: 13.05.2022]
 14. Georger B, Fox E, Pappo AS, Oren MY, Marshall LV, Heath K, et al. KEYNOTE-051: Phase 1/2 study of Pembrolizumab in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1-Positive Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumor or Lymphoma 2016.
 15. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo AS, et al. Phase 1/2 KEYNOTE-051 Study of Pembrolizumab in Pediatric Patients With Advanced Melanoma or a PD-L1+ Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumor or Lymphoma. 2017.
 16. Georger B FE, Pappo A, Yalon-Oren M, Marshall L, Vézina C, et al., Pembrolizumab in Pediatric Patients With Advanced Melanoma or a PD-L1–Positive Advanced, Relapsed, or Refractory Solid Tumor or Lymphoma: Phase 1/2 KEYNOTE-051 Study. 2016.
 17. Georger B KH, Yalon-Oren M, Marshall L, Vezina C, Pappo A, et al., KEYNOTE-051: An Update on the Phase 2 Results of Pembrolizumab in Pediatric Patients With Advanced Melanoma or a PD-L1–Positive, Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma. . 2018.
 18. Georger B, Kang H, Yalon-Oren M, Marshall L, Vezina C, Pappo A, et al. KEYNOTE-051: an update on the phase 2 results of pembrolizumab (pembro) in pediatric patients (pts) with advanced melanoma or a PD-L1–positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018;36(15_suppl):10525-.

19. ClinicalTrials.gov. NCT02332668 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). 2022.
20. EU-CTR. 2014-002950-38 - A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051) 0000.
21. ICTRP Search Portal. NCT02332668 - A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051) 2022.
22. ICTRP Search Portal. EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA - A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051) - A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma 2014.
23. Georger B, Kang HJ, Yalon-Oren M, Marshall LV, Vezina C, Pappo A, et al. Pembrolizumab in paediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumour or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *The Lancet Oncology*. 2020;21(1):121-33.
24. Merck & Co. Inc. Kenilworth. NJ. USA. Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V01MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051). 2019.
25. Merck & Co. Inc. Kenilworth. NJ. USA. Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V02MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051). 2020.
26. Merck & Co. Inc. Kenilworth. NJ. USA. Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V03MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-051). 2022.
27. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report Keytruda. Procedure No. EMEA/H/C/003820/II/0111. 2022.
28. European Medicines Agency (EMA). European Medicines Agency decision (P/0008/2018) on the acceptance of a modification of an agreed paediatric investigation plan for pembrolizumab (Keytruda), (EMEA-001474-PIP02-16-M01) in accordance with Regulation (EC) No 1901/2006 of the European Parliament and of the Council. 2021. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/pip-decision/p/0008/2018-ema-decision-30-january-2018-acceptance-modification-agreed-paediatric-investigation-plan_en.pdf. [Zugriff am: 19.01.2022]
29. Inman BA, Sebo TJ, Frigola X, Dong H, Bergstrahl EJ, Frank I, et al. PD-L1 (B7-H1) expression by urothelial carcinoma of the bladder and BCG-induced granulomata: associations with localized stage progression. *Cancer*. 2007;109(8):1499-505.
30. Ji Y, Liu P, Li Y, Bekele BN. A modified toxicity probability interval method for dose-finding trials. *Clin Trials*. 2010;7(6):653-63.

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**Embase**

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 May 06	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	1947 bis 09.05.2022	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin tumor/ OR exp skin neoplasms/ OR exp skin cancer/ OR exp skin carcinoma/ OR exp melanocarcinoma/ OR exp naevocarcinoma/	376.264
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumo* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomatos* OR Malignant melanoma).mp.	316.024
3	1 OR 2	426.819
4	exp pembrolizumab/ OR exp Lambrolizumab/ OR exp Keytruda/ OR exp MK-3475	26.459
5	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475*).mp.	27.866
6	1374853-91-4.rn.	25.418
7	4 OR 5 OR 6	27.866
8	random*.tw. OR placebo*.mp. OR double-blind*.tw.	2.077.417
9	3 AND 7 AND 8	897

Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 09, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 09.05.2022	
Suchfilter	Wong	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin neoplasms/	200.752
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumo* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomatos* OR Malignant melanoma).mp.	245.273
3	1 OR 2	251.129

4	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475* OR 1374853-91-4).mp.	7.215
5	randomi?ed controlled trial.pt. OR randomi?ed.mp. OR placebo.mp.	1.063.871
6	3 AND 4 AND 5	167

Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	April 2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin neoplasms/	2.927
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumo* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomatos* OR Malignant melanoma).mp.	8.598
3	1 OR 2	8.611
4	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475* OR 1374853-91-4).mp.	2.397
5	3 AND 4	446

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

Embase

Datenbankname	Embase Classic+Embase 1947 to 2022 May 06
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	10.05.2022

Zeitsegment	1947 bis 09.05.2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin tumor/ OR exp skin neoplasms/ OR exp skin cancer/ OR exp skin carcinoma/ OR exp melanocarcinoma/ OR exp naevocarcinoma/	376.264
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumo* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomatos* OR Malignant melanoma).mp.	316.024
3	1 OR 2	426.819
4	exp pembrolizumab/ OR exp Lambrolizumab/ OR exp Keytruda/ OR exp MK-3475	26.459
5	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475*).mp.	27.866
7	1374853-91-4.rn.	25.418
7	4 OR 5 OR 6	27.866
8	exp child/ OR exp adolescent/ OR exp infant/ OR exp pediatrics/	4.229.075
9	(child* OR adolescen* OR infan* OR p?ediatric* OR young*).mp.	5.615.296
10	7 OR 8	4.256.579
11	3 AND 6 AND 9	322

Medline

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to May 09, 2022	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	1946 bis 09.05.2022	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin neoplasms/	200.752
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumo* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomatos* OR Malignant melanoma).mp.	245.273
3	1 OR 2	251.129
4	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475* OR 1374853-91-4).mp.	7.215
5	exp child/ OR exp adolescent/ OR exp infant/ OR exp pediatrics/	3.868.744
7	(child* OR adolescen* OR infan* OR p?ediatric* OR young*).mp	5.237.544
7	5 OR 6	5.238.656
8	3 AND 4 AND 7	123

Cochrane

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials April 2022; EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews 2005 to May 5, 2022; EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effects 1st Quarter 2016; EBM Reviews - Health Technology Assessment 4th Quarter 2016; EBM Reviews - NHS Economic Evaluation Database 1st Quarter 2016	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	10.05.2022	
Zeitsegment	April 2022; 2005 to May 5, 2022; 1st Quarter 2016; 4th Quarter 2016; 1st Quarter 2016	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp melanoma/ OR exp skin neoplasms/	3.100
2	(Melanom* OR Skin neoplas* OR Skin cancer* OR Skin tumo* OR Skin carcinom* OR Skin malig* OR Cancer of skin OR Melanocytoblastom* OR Melanoblastom* OR Melanocarcinom* OR N*evocarcinom* OR Melanomalignom* OR Melanomatos* OR Malignant melanoma).mp.	9.205
3	1 OR 2	9.219

4	(Pembrolizumab* OR Lambrolizumab* OR Keytruda* OR MK-3475* OR MK3475* OR SCH-900475* OR SCH900475* OR 1374853-91-4).mp.	2.436
5	exp child/ OR exp adolescent/ OR exp infant/ OR exp pediatrics/	163.665
6	(child* OR adolescen* OR infan* OR p?ediatric* OR young*).mp.	413.739
7	5 OR 6	413.748
8	3 AND 4 AND 7	40

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](http://www.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://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	03.05.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Melanoma OR Skin Tumor OR Skin Neoplasms OR Skin Cancer OR Skin Carcinoma OR Melanocarcinoma OR Nevocarcinoma) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)
Treffer	470

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	((Melanoma OR "Skin Tumor" OR "Skin Neoplasms" OR "Skin Cancer" OR "Skin Carcinoma" OR Melanocarcinoma OR Nevocarcinoma) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR "MK-3475" OR "MK 3475" OR MK3475 OR "SCH-900475" OR "SCH 900475" OR SCH900475))
Treffer	76

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.05.2022
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Pembrolizumab AND Melanoma OR Lambrolizumab AND Melanoma OR Keytruda AND Melanoma OR MK-3475 AND Melanoma OR MK 3475 AND Melanoma OR MK3475 AND Melanoma OR SCH-900475 AND Melanoma OR SCH 900475 AND Melanoma OR SCH900475 AND Melanoma
Treffer	395 Treffer für 275 Studien

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://clinicaltrials.gov/ct2/search
Datum der Suche	03.05.2022
Eingabeoberfläche	Advanced Search
Suchstrategie	Melanoma OR Skin Tumor OR Skin Neoplasms OR Skin Cancer OR Skin Carcinoma OR Melanocarcinoma OR Nevocarcinoma) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR MK-3475 OR MK 3475 OR MK3475 OR SCH-900475 OR SCH 900475 OR SCH900475)
Treffer	470

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	03.05.2022
Suchstrategie	((Melanoma OR "Skin Tumor" OR "Skin Neoplasms" OR "Skin Cancer" OR "Skin Carcinoma" OR Melanocarcinoma OR Nevocarcinoma) AND (Pembrolizumab OR Lambrolizumab OR Keytruda OR "MK-3475" OR "MK 3475" OR MK3475 OR "SCH-900475" OR "SCH 900475" OR SCH900475))
Treffer	76

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	WHO ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	03.05.2022
Eingabeoberfläche	Basic Search
Suchstrategie	Pembrolizumab AND Melanoma OR Lambrolizumab AND Melanoma OR Keytruda AND Melanoma OR MK-3475 AND Melanoma OR MK 3475 AND Melanoma OR MK3475 AND Melanoma OR SCH-900475 AND Melanoma OR SCH 900475 AND Melanoma OR SCH900475 AND Melanoma
Treffer	395 Treffer für 275 Studien

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

Es wurden keine Volltexte gesichtet.

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.	Quelle	Ausschlussgrund
1.	Aboudaram A, Modesto A, Chaltiel L, Gomez-Roca C, Boulinguez S, Sibaud V, Delord JP, Chira C, Delannes M, Moyal E, Meyer N, (et al.), 2017, Concurrent radiotherapy for patients with metastatic melanoma and receiving anti-programmed-death 1 therapy: a safe and effective combination., Melanoma Research. , 27(5):485-491	Nicht E1
2.	Ali AK, Watson DE, (et al.), 2017, Pharmacovigilance Assessment of Immune-Mediated Reactions Reported for Checkpoint Inhibitor Cancer Immunotherapies., Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology & Drug Therapy. , 37(11):1383-1390	Nicht E1
3.	Bastholt L., Schmidt H., Bjerregaard J.K., Herrstedt J., Svane I.M., (et al.), 2019, Age favoured overall survival in a large population-based Danish patient cohort treated with anti-PD1 immune checkpoint inhibitor for metastatic melanoma., European Journal of Cancer. , 119 (pp 122-131)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
4.	Buder-Bakhaya K., Benesova K., Schulz C., Anwar H., Dimitrakopoulou-Strauss A., Weber T.F., Enk A., Lorenz H.-M., Hassel J.C., (et al.), 2018, Characterization of arthralgia induced by PD-1 antibody treatment in patients with metastasized cutaneous malignancies., <i>Cancer Immunology, Immunotherapy.</i> , 67(2) (pp 175-182)	Nicht E7
5.	Cimminiello C, Indini A, Di Guardo L, Prisciandaro M, Randon G, Tolomio E, De Braud F, Del Vecchio M, (et al.), 2019, Pembrolizumab in the treatment of advanced/metastatic melanoma: a single-center institution experience., <i>Melanoma Research.</i> , 29(3):289-294	Nicht E7
6.	Davila-Dupont D., Motola-Kuba D., Dorantes-Heredia R., Gonzalez-Alonso B.K., Alcantara-Velarde T., Garcia-Santisteban R., Martinez-Samano J.E., Grimaldo-Roque H.J., Ruiz-Morales J.M., (et al.), 2019, Risk of Pneumonitis with the Use of Different Immune Checkpoint Inhibitors in a Mexican Population., <i>Oncology (Switzerland).</i> 96(5) (pp 268-272), 2019. Date of Publication: 01 May 2019., (Switzerland)96(5) (pp 268-272)	Nicht E7
7.	Decaux J., Magremanne M., (et al.), 2020, Medication-related osteonecrosis of the jaw related to epacadostat and pembrolizumab., <i>Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery.</i> , 121(6) (pp 740-742)	Nicht E1
8.	Failing JJ, Yan Y, Porrata LF, Markovic SN, (et al.), 2017, Lymphocyte-to-monocyte ratio is associated with survival in pembrolizumab-treated metastatic melanoma patients., <i>Melanoma Research.</i> , 27(6):596-600	Nicht E1
9.	Gangadhar T.C., Hwu W.-J., Postow M.A., Hamid O., Daud A., Dronca R., Joseph R., O'Day S.J., Hodi F.S., Pavlick A.C., Kluger H., Oxborough R.P., Yang A., Gazdoui M., Kush D.A., Ebbinghaus S., Salama A.K.S., (et al.), 2017, Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Patients Enrolled in KEYNOTE-030 in the United States: An Expanded Access Program., <i>Journal of Immunotherapy.</i> , 40(9) (pp 334-340)	Nicht E7
10.	Garon-Czmil J, Petitpain N, Rouby F, Sassier M, Babai S, Yelehe-Okouma M, Weryha G, Klein M, Gillet P, (et al.), 2019, Thyroiditis and immune check point inhibitors: the post-marketing experience using the French National Pharmacovigilance database., <i>Fundamental & Clinical Pharmacology.</i> , 33(2):241-249	Nicht E1
11.	Hernando-Calvo A., Garcia-Alvarez A., Villacampa G., Ortiz C., Bodet D., Garcia-Patos V., Recio J.A., Dienstmann R., Munoz-Couselo E., (et al.), 2021, Dynamics of clinical biomarkers as predictors of immunotherapy benefit in metastatic melanoma patients., <i>Clinical and Translational Oncology.</i> , 23(2) (pp 311-317)	Nicht E7
12.	Huffman BM, Kottschade LA, Kamath PS, Markovic SN, (et al.), 2018, Hepatotoxicity After Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Melanoma: Natural Progression and Management., <i>American Journal of Clinical Oncology.</i> , 41(8):760-765	Nicht E1
13.	Hwang SJE, Park JJW, Wakade D, Chou S, Byth K, Fernandez-Penas P, (et al.), 2019, Cutaneous adverse events of anti-programmed death 1 antibodies combined with anti-cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 therapy use in patients with metastatic melanoma., <i>Melanoma Research.</i> , 29(2):172-177	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
14.	Kirchberger MC, Ugurel S, Mangana J, Heppt MV, Eigentler TK, Berking C, Schadendorf D, Schuler G, Dummer R, Heinzerling L, (et al.), 2018, MEK inhibition may increase survival of NRAS-mutated melanoma patients treated with checkpoint blockade: Results of a retrospective multicentre analysis of 364 patients., European Journal of Cancer. , 98:10-16	Nicht E1
15.	Moreira A, Loquai C, Pfohler C, Kahler KC, Knauss S, Heppt MV, Gutzmer R, Dimitriou F, Meier F, Mitzel-Rink H, Schuler G, Terheyden P, Thoms KM, Turk M, Dummer R, Zimmer L, Schroder R, Heinzerling L, (et al.), 2019, Myositis and neuromuscular side-effects induced by immune checkpoint inhibitors., European Journal of Cancer. , 106:12-23	Nicht E1
16.	Narvaez J., Juarez-Lopez P., LLuch J., Narvaez J.A., Palmero R., Garcia del Muro X., Nolla J.M., Domingo-Domenech E., (et al.), 2018, Rheumatic immune-related adverse events in patients on anti-PD-1 inhibitors: Fasciitis with myositis syndrome as a new complication of immunotherapy., Autoimmunity Reviews. , 17(10) (pp 1040-1045)	Nicht E2
17.	Patrinely J.R., Young A.C., Quach H., Williams G.R., Ye F., Fan R., Horn L., Beckermann K.E., Gillaspie E.A., Sosman J.A., Friedman D.L., Moslehi J.J., Johnson D.B., (et al.), 2020, Survivorship in immune therapy: Assessing toxicities, body composition and health-related quality of life among long-term survivors treated with antibodies to programmed death-1 receptor and its ligand., European Journal of Cancer. , 135 (pp 211-220)	Nicht E7
18.	Presotto EM, Rastrelli G, Desideri I, Scotti V, Gunnella S, Pimpinelli N, Vaccher E, Bearz A, Di Costanzo F, Bruggia M, Mini E, Maggi M, Peri A, (et al.), 2020, Endocrine toxicity in cancer patients treated with nivolumab or pembrolizumab: results of a large multicentre study., Journal of Endocrinological Investigation. , 43(3):337-345	Nicht E1
19.	Salomon G., Maza A., Boulinguez S., Paul C., Lamant L., Tournier E., Mazereeuw-Hautier J., Meyer N., (et al.), 2018, Efficacy of anti-programmed cell death-1 immunotherapy for skin carcinomas and melanoma metastases in a patient with xeroderma pigmentosum., British Journal of Dermatology. , 178(5) (pp 1199-1203)	Nicht E1
20.	Shi S, Jaube JA, Kanwar R, Jin MC, Amarin A, Varanasi V, Eisinger E, Thomas R, Moore JM, (et al.), 2020, Neurological adverse effects due to programmed death 1 (PD-1) inhibitors., Journal of Neuro-Oncology. , 148(2):291-297	Nicht E7
21.	Sloot S., Chen Y.A., Zhao X., Weber J.L., Benedict J.J., Mule J.J., Smalley K.S., Weber J.S., Zager J.S., Forsyth P.A., Sondak V.K., Gibney G.T., (et al.), 2018, Improved survival of patients with melanoma brain metastases in the era of targeted BRAF and immune checkpoint therapies., Cancer. , 124(2) (pp 297-305)	Nicht E7
22.	Warda F., Richter A., Wehmeier K., Shahla L., (et al.), 2021, Severe recurrent hypoglycaemia in a patient with aggressive melanoma., BMJ Case Reports. , 14(8) (no pagination)	Nicht E1

Nr.	Quelle	Ausschlussgrund
23.	Warner A.B., Palmer J.S., Shoushtari A.N., Goldman D.A., Panageas K.S., Hayes S.A., Bajwa R., Momtaz P., Callahan M.K., Wolchok J.D., Postow M.A., Chapman P.B., (et al.), 2020, Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade., Journal of Clinical Oncology. , 38(15) (pp 1655-1663)	Nicht E7
24.	Xu Y., Wen N., Sonis S.T., Villa A., (et al.), 2021, Oral side effects of immune checkpoint inhibitor therapy (ICIT): An analysis of 4683 patients receiving ICIT for malignancies at Massachusetts General Hospital, Brigham & Women's Hospital, and the Dana-Farber Cancer Institute, 2011 to 2019., Cancer. , 127(11) (pp 1796-1804)	Nicht E7

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

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-7
clinicaltrials.gov	470	470 (Position 1-470)	0
EU-CTR	76	76 (Position 471-546)	0
ICTRP	275	275 (Position 547-821)	0
Summe	$\Sigma=821$	$\Sigma=821$	$\Sigma=0$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT05282901	Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal MELanoma Patients (PLUME). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05282901	Nicht E1
(2)	NCT05308901	Lenvatinib Plus Pembrolizumab In Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Naïve Metastatic Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05308901	Nicht E1
(3)	NCT05034536	Pembrolizumab + Infliximab for Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05034536	Nicht E2
(4)	NCT04622566	Lenvatinib and Pembrolizumab in Resectable Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622566	Nicht E2
(5)	NCT04834973	A Trial of Tigilanol Tiglate in Combination With Pembrolizumab in Stage IIIB to IV M1c-melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04834973	Nicht E2
(6)	NCT04633902	Phase II Study of Olaparib and Pembrolizumab in Advanced Melanoma With Homologous Recombination (HR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633902	Nicht E2
(7)	NCT05105100	Peripheral T Cell Determinants of Response and Resistance to Pembrolizumab in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05105100	Nicht E2
(8)	NCT04207086	A Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab & Lenvatinib for Resectable Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207086	Nicht E2
(9)	NCT05309421	Study of EVX-01 Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Adults With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05309421	Nicht E1
(10)	NCT04700072	Substudy 02D: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma Brain Metastasis (MK-3475-02D/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700072	Nicht E2
(11)	NCT05176470	Neoadj Admin Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes & Pembrolizumab for Treatment of Adv Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05176470	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(12)	NCT04657991	A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657991	Nicht E2
(13)	NCT04581382	Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581382	Nicht E2
(14)	NCT04305054	Substudy 02B: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With First Line (1L) Advanced Melanoma (MK-3475-02B/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305054	Nicht E1
(15)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773744	Nicht E2
(16)	NCT04068181	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab in Melanoma Following Progression on Prior Anti-PD-1 Based Therapy (MASTERKEY-115) (Mk-3475-A07/KEYNOTE-A07).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068181	Nicht E2
(17)	NCT04305041	Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305041	Nicht E2
(18)	NCT04303169	Substudy 02C: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Stage III Melanoma Who Are Candidates for Neoadjuvant Therapy (MK-3475-02C/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303169	Nicht E1
(19)	NCT05155254	IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma (IOB-013 / KN-D18). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155254	Nicht E1
(20)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765229	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(21)	NCT04971499	A Study of Dapansutrile Plus Pembrolizumab in Patients With PD-1 Refractory Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04971499	Nicht E2
(22)	NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04129515	Nicht E6
(23)	NCT04570332	BO-112 With Pembrolizumab in Unresectable Malignant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570332	Nicht E6
(24)	NCT04079166	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079166	Nicht E2
(25)	NCT05304546	Overcoming Primary Resistance to Immunotherapy in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05304546	Nicht E1
(26)	NCT04995094	Study of Neoadjuvant Imprime PGG and Pembrolizumab for Stage III, Resectable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995094	Nicht E1
(27)	NCT04768881	Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768881	Nicht E2
(28)	NCT03897881	An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Participants With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897881	Nicht E1
(29)	NCT04889118	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advanced Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04889118	Nicht E1
(30)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131908	Nicht E2
(31)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205	Nicht E1
(33)	NCT04546074	Imatinib Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546074	Nicht E2
(34)	NCT03698019	A Study to Compare the Administration of Pembrolizumab After Surgery Versus Administration Both Before and After Surgery for High-Risk Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698019	Nicht E1
(35)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384836	Nicht E2
(36)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476174	Nicht E2
(37)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816021	Nicht E2
(38)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858921	Nicht E1
(39)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636	Nicht E2
(40)	NCT03553836	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553836	Nicht E1
(41)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197636	Nicht E1
(42)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155033	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(43)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901	Nicht E2
(44)	NCT05352672	Clinical Study of Fianlimab in Combination With Cemiplimab in Adolescent and Adult Patients With Previously Untreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05352672	Nicht E7
(45)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149029	Nicht E2
(46)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757689	Nicht E1
(47)	NCT04513028	Beta Glucan's Effect on Pembrolizumab Immunologic Response in Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513028	Nicht E2
(48)	NCT04318717	Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318717	Nicht E2
(49)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706353	Nicht E2
(50)	NCT03957551	Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03957551	Nicht E2
(51)	NCT03620019	Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620019	Nicht E2
(52)	NCT03842943	Neoadjuvant Combination Immunotherapy for Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842943	Nicht E2
(53)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161431	Nicht E2
(54)	NCT03089606	Pembrolizumab TX-naive Distant Mets Melanoma and Use of (C11-AMT) PET at Baseline as Imaging Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089606	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(55)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901	Nicht E1
(56)	NCT03815058	A Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of RO7198457 In Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone In Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815058	Nicht E1
(57)	NCT04152863	Efficacy, Safety, and Tolerability of V937 Administered Intravenously or Intratumorally With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants With Advanced/Metastatic Melanoma (V937-011). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152863	Nicht E1
(58)	NCT03776136	Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Advanced Melanoma in Anti-Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/L1)-Exposed Participants (MK-7902-004/E7080-G000-225/LEAP-004). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776136	Nicht E2
(59)	NCT03820986	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820986	Nicht E2
(60)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epcadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752074	Nicht E1
(61)	NCT04708418	A Study Evaluating Whether Pembrolizumab Alone or in Combination With CMP-001 Improves Efficacy in Patients With Operable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04708418	Nicht E2
(62)	NCT04017897	The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017897	Nicht E2
(63)	NCT03666325	Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666325	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(64)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595683	Nicht E2
(65)	NCT04987996	GR-MD-02 + Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Melanoma and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04987996	Nicht E2
(66)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823405	Nicht E2
(67)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665597	Nicht E3
(68)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241927	Nicht E1
(69)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697630	Nicht E2
(70)	NCT02562625	Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562625	Nicht E1
(71)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621021	Nicht E2
(72)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981303	Nicht E1
(73)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675	Nicht E2
(74)	NCT03875079	A Study To Evaluate Safety And Therapeutic Activity Of RO6874281 In Combination With Pembrolizumab, In Participants With Advanced Or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875079	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(75)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407170	Nicht E1
(76)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872259	Nicht E1
(77)	NCT03538314	UV1 Vaccine With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538314	Nicht E6
(78)	NCT02600169	Retrospective Analysis of Response Markers and Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600169	Nicht E1
(79)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990416	Nicht E2
(80)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180061	Nicht E1
(81)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434354	Nicht E1
(82)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276832	Nicht E2
(83)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448666	Nicht E1
(84)	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870	Nicht E2
(85)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112032	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(86)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361	Nicht E2
(87)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565992	Nicht E2
(88)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719015	Nicht E2
(89)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617849	Nicht E2
(90)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273153	Nicht E1
(91)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143	Nicht E2
(92)	NCT03873818	Low Dose Ipilimumab With Pembrolizumab in Treating Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873818	Nicht E2
(93)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791594	Nicht E1
(94)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902042	Nicht E1
(95)	NCT03084640	Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084640	Nicht E2
(96)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311308	Nicht E2
(97)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875132	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(98)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362594	Nicht E1
(99)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821000	Nicht E1
(100)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663258	Nicht E1
(101)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818023	Nicht E2
(102)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	Nicht E1
(103)	NCT04990479	Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990479	Nicht E2
(104)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775851	Nicht E1
(105)	NCT04074096	Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074096	Nicht E2
(106)	NCT02740920	Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920	Nicht E1
(107)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396952	Nicht E2
(108)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278665	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(109)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325101	Nicht E2
(110)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812693	Nicht E2
(111)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676869	Nicht E2
(112)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967	Nicht E2
(113)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557321	Nicht E1
(114)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676	Nicht E2
(115)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	Nicht E1
(116)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520	Nicht E1
(117)	NCT02500576	Pembrolizumab, Standard Chemotherapy, Tumor Infiltrating Lymphocytes, and High- or Low-Dose Aldesleukin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500576	Nicht E2
(118)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574533	Nicht E2
(120)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Nicht E2
(121)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965716	Nicht E2
(122)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591654	Nicht E2
(123)	NCT04703426	Sargramostim (GM-CSF) + PD-1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703426	Nicht E2
(124)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748564	Nicht E2
(125)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819	Nicht E2
(126)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719	Nicht E1
(127)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130466	Nicht E2
(128)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E2
(129)	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(130)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392	Nicht E2
(131)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200847	Nicht E2
(132)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827	Nicht E1
(133)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359851	Nicht E1
(134)	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153	Nicht E1
(135)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	Nicht E2
(136)	NCT01704287	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-002/P08719/KEYNOTE-002). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704287	Nicht E1
(137)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	Nicht E2
(138)	NCT04462406	Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462406	Nicht E2
(139)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(140)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744209	Nicht E1
(141)	NCT05341349	Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05341349	Nicht E1
(142)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850	Nicht E1
(143)	NCT02263508	Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec or Talimogene Laherparepvec Placebo in Unresected Melanoma (KEYNOTE-034). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263508	Nicht E1
(144)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083484	Nicht E6
(145)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515227	Nicht E2
(146)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02680184	Nicht E2
(147)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	Nicht E1
(148)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611868	Nicht E2
(149)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	Nicht E2
(150)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(151)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E1
(152)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339324	Nicht E2
(153)	NCT04169321	Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169321	Nicht E2
(154)	NCT02625337	Study Comparing Pembrolizumab With Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625337	Nicht E1
(155)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771	Nicht E2
(156)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729	Nicht E1
(157)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158935	Nicht E2
(158)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716077	Nicht E1
(159)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909348	Nicht E1
(160)	NCT04993677	A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993677	Nicht E2
(161)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123	Nicht E1
(162)	NCT02964559	Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964559	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(163)	NCT04157517	A Study of Modakafusp Alfa (TAK-573) Given by Itself and Together With Pembrolizumab in Adults With Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157517	Nicht E2
(164)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313206	Nicht E2
(165)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332668	Nicht E6
(166)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534635	Nicht E1
(167)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542	Nicht E1
(168)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E2
(169)	NCT04904185	ImmPACT Expanded Multiple Antigen Specific Endogenously Derived T Cells (MASE-T) to Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904185	Nicht E2
(170)	NCT04697576	Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I, II, and IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697576	Nicht E2
(171)	NCT03772899	Fecal Microbial Transplantation in Combination With Immunotherapy in Melanoma Patients (MIMic). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772899	Nicht E2
(172)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	Nicht E1
(173)	NCT05280314	Phase II Trial of Neoadjuvant and Adjuvant IO102-IO103 and Pembrolizumab in Patients With Resectable Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05280314	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(174)	NCT02581228	Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228	Nicht E1
(175)	NCT04386967	OH2 Injection in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386967	Nicht E2
(176)	NCT02922283	IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283	Nicht E2
(177)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
(178)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092453	Nicht E2
(179)	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05091346	Nicht E2
(180)	NCT03348891	TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891	Nicht E2
(181)	NCT04860076	Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860076	Nicht E6
(182)	NCT04869137	Neoadjuvant Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869137	Nicht E2
(183)	NCT04387084	Short-term Fasting Prior to PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy for of Advanced or Metastatic Skin Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387084	Nicht E1
(184)	NCT02690948	Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690948	Nicht E1
(185)	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol®. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423863	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(186)	NCT05229614	Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05229614	Nicht E1
(187)	NCT04130516	Study Assessing MTD, Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Effects of LNS8801 alone and With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130516	Nicht E2
(188)	NCT04473027	BLood Groups as Biomarker to Optimize Odds of Response to Anti-PD-1 Drugs. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473027	Nicht E1
(189)	NCT02302339	A Study of Glematumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339	Nicht E2
(190)	NCT04645680	Effect of Diet on the Immune System in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy, DIET Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04645680	Nicht E1
(191)	NCT02796352	A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy: Efficacy and Biomarker Study. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796352	Nicht E2
(192)	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452214	Nicht E2
(193)	NCT02939651	A Study of Pembrolizumab in Patients With Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939651	Nicht E1
(194)	NCT04516122	Bone Loss in Melanoma Survivors Receiving Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04516122	Nicht E1
(195)	NCT03426891	Pembrolizumab and Vorinostat Combined With Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426891	Nicht E2
(196)	NCT02731729	Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729	Nicht E2
(197)	NCT03843593	A Study To See Why Patients Agree To or Decline To Have Treatment After Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843593	Nicht E6

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(198)	NCT05047094	A Safety and Efficacy Study for Combinational Treatment of DaRT and Check Point Inhibitor for Recurrent Unresectable or mHNSCC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047094	Nicht E2
(199)	NCT04370587	A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370587	Nicht E2
(200)	NCT04382664	UV1 Vaccination Plus Nivolumab and Ipilimumab in Treatment of Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382664	Nicht E2
(201)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090	Nicht E1
(202)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998	Nicht E1
(203)	NCT03029403	Phase 2 Study of Pembrolizumab, DPX-Survivac Vaccine and Cyclophosphamide in Advanced Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029403	Nicht E2
(204)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143	Nicht E1
(205)	NCT03153202	Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153202	Nicht E2
(206)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220	Nicht E1
(207)	NCT02501096	A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096	Nicht E2
(208)	NCT02883556	Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883556	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(209)	NCT03684785	Intratumoral Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab in Patients With Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785	Nicht E2
(210)	NCT04021420	Safety and Efficacy of Sonocloud Device Combined With Nivolumab in Brain Metastases From Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021420	Nicht E2
(211)	NCT03627026	Evaluation of Sphingolipids as Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627026	Nicht E1
(212)	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145	Nicht E2
(213)	NCT03979651	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable Neuroblastoma RAS (NRAS) Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979651	Nicht E2
(214)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E2
(215)	NCT04205227	ENB003 Plus Pembrolizumab Phase 1b/2a in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205227	Nicht E2
(216)	NCT04133948	Multicenter Phase 1b Trial Testing the Neoadjuvant Combination of Domatinostat, Nivolumab and Ipilimumab in IFN-gamma Signature-low and IFN-gamma Signature-high RECIST 1.1-measurable Stage III Cutaneous or Unknown Primary Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133948	Nicht E2
(217)	NCT04158544	Immune Monitoring in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158544	Nicht E1
(218)	NCT02938728	Definition of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 (Programmed Death-1) Antibody in the Treatment of Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728	Nicht E1
(219)	NCT03818893	Combination Therapy With GEN0101 and Pembrolizumab in Advanced Melanoma Patients PIb/PII. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818893	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(220)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E2
(221)	NCT05303493	Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05303493	Nicht E1
(222)	NCT04609566	Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609566	Nicht E2
(223)	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E2
(224)	NCT02673970	Biomarkers for the Activity of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673970	Nicht E1
(225)	NCT04562129	IL2 With Ipilimumab Followed by Nivolumab in Stage 3 or 4 Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562129	Nicht E2
(226)	NCT03356470	Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470	Nicht E2
(227)	NCT04913025	REduced Frequency ImmUNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913025	Nicht E1
(228)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E2
(229)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725331	Nicht E2
(230)	NCT03171064	Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03171064	Nicht E2
(231)	NCT04951583	Fecal Microbial Transplantation Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951583	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(232)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E2
(233)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766	Nicht E2
(234)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E2
(235)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168	Nicht E2
(236)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E1
(237)	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613	Nicht E1
(238)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110	Nicht E2
(239)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624	Nicht E2
(240)	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265080	Nicht E2
(241)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
(242)	NCT02303990	RADVAX: A Stratified Phase I Trial of Pembrolizumab With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced and Metastatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303990	Nicht E2
(243)	NCT02509507	Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected Into Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab MK-3475-611/Keynote-611. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509507	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(244)	NCT04543071	Chemo4METPANC Combination Chemokine Inhibitor, Immunotherapy, and Chemotherapy in Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04543071	Nicht E2
(245)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095	Nicht E1
(246)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014	Nicht E2
(247)	NCT03767465	Treatment With Immunological Checkpoint Inhibitors of HIV-infected Subjects With Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767465	Nicht E6
(248)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348916	Nicht E2
(249)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959	Nicht E2
(250)	NCT02837042	Trial of Pembrolizumab for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837042	Nicht E1
(251)	NCT05255302	De-escalation Immunotherapy mAintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255302	Nicht E1
(252)	NCT02755272	A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755272	Nicht E1
(253)	NCT04594187	Nodal Radiation Therapy for Sentinel Lymph Node Positive Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594187	Nicht E3
(254)	NCT04740996	Study of Pembrolizumab in the First Line Therapy for R/M HNSCC in China. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04740996	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(255)	NCT03140137	Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137	Nicht E6
(256)	NCT04857164	Study of Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in the First Line Therapy for R/M HNSCC in China. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04857164	Nicht E2
(257)	NCT02530502	Radiation Therapy With Temozolomide and Pembrolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530502	Nicht E2
(258)	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381	Nicht E1
(259)	NCT03405792	Study Testing The Safety and Efficacy of Adjuvant Temozolomide Plus TTFIELDS (Optune®) Plus Pembrolizumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (2-THE-TOP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405792	Nicht E2
(260)	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777385	Nicht E1
(261)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht E1
(262)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E2
(263)	NCT03226249	PET-Directed Therapy With Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226249	Nicht E2
(264)	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077828	Nicht E1
(265)	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine/Oxaliplatin (CapeOx) -HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(266)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177	Nicht E1
(267)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05039801	Nicht E2
(268)	NCT03065400	PD-1 Inhibition in Advanced Myeloproliferative Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065400	Nicht E1
(269)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E2
(270)	NCT02305186	Safety and Immunological Effect of Pembrolizumab in Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305186	Nicht E1
(271)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952	Nicht E2
(272)	NCT05197322	NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
(273)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744	Nicht E2
(274)	NCT03879174	Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879174	Nicht E2
(275)	NCT02595866	Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E1
(276)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(277)	NCT05061017	Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05061017	Nicht E2
(278)	NCT02600143	Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143	Nicht E1
(279)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E1
(280)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2
(281)	NCT05094804	A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05094804	Nicht E2
(282)	NCT03966456	Real World Study of Four PD-1 Agents in China. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966456	Nicht E2
(283)	NCT02886585	Pembrolizumab In Central Nervous System Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886585	Nicht E2
(284)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426	Nicht E2
(285)	NCT05313243	Pembrolizumab and Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed/Refractory T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05313243	Nicht E1
(286)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644369	Nicht E1
(287)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Nicht E2
(288)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(289)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
(290)	NCT05060432	Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060432	Nicht E2
(291)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
(292)	NCT04999800	Study of Pembrolizumab Combined With Anlotinib in the First Line Therapy for R/M HNSCC With CPS \geq 1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04999800	Nicht E2
(293)	NCT05338580	Clinical Trial of TJ271 Injection Combined With Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338580	Nicht E1
(294)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040	Nicht E2
(295)	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837263	Nicht E1
(296)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E2
(297)	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083599	Nicht E2
(298)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Nicht E1
(299)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(300)	NCT02346955	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E2
(301)	NCT04554030	Impact of Immunotherapy on the Sperm Count of Patients With Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554030	Nicht E2
(302)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2
(303)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495	Nicht E2
(304)	NCT04268368	Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368	Nicht E1
(305)	NCT04146064	Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064	Nicht E1
(306)	NCT03040791	Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040791	Nicht E2
(307)	NCT03589339	NBTRX3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E1
(308)	NCT03982004	Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982004	Nicht E2
(309)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947	Nicht E2
(310)	NCT04896697	XTX101 Monotherapy and XTX101 and Pembrolizumab Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04896697	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(311)	NCT04939701	Study of ASP0739 Alone and With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors With NY-ESO-1 Expression Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939701	Nicht E2
(312)	NCT04381650	A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381650	Nicht E2
(313)	NCT03179436	Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179436	Nicht E2
(314)	NCT03681951	First-time-in-human (FTIH) Study of GSK3145095 Alone and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03681951	Nicht E6
(315)	NCT04135352	A Study of Intratumoral/Intralesional Administration of V938 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic or Recurrent Malignancies (V938-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135352	Nicht E2
(316)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
(317)	NCT05259696	Glycan Mediated Immune Regulation With a Bi-Sialidase Fusion Protein (GLIMMER-01). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05259696	Nicht E1
(318)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2
(319)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739	Nicht E1
(320)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
(321)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(322)	NCT03458455	Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458455	Nicht E2
(323)	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618	Nicht E1
(324)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574	Nicht E1
(325)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453	Nicht E6
(326)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E2
(327)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
(328)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht E2
(329)	NCT05220748	RM-1995 Photoimmunotherapy, as Monotherapy or Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced CuSCC and HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220748	Nicht E1
(330)	NCT04548752	Testing the Addition of Pembrolizumab, an Immunotherapy Cancer Drug to Olaparib Alone as Therapy for Patients With Pancreatic Cancer That Has Spread With Inherited BRCA Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548752	Nicht E2
(331)	NCT04164082	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Pembrolizumab, to the Usual Intravesical Chemotherapy Treatment (Gemcitabine) for the Treatment of BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164082	Nicht E2
(332)	NCT04533451	Testing the Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) With or Without the Usual Chemotherapy Treatment for Patients 70 Years of Age and Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533451	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(333)	NCT03793179	Testing the Timing of Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy as First Line Treatment and Maintenance in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179	Nicht E1
(334)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E2
(335)	NCT03138889	Bempegaldesleukin and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht E2
(336)	NCT03244384	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384	Nicht E1
(337)	NCT04267848	Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267848	Nicht E2
(338)	NCT03712605	Testing Pembrolizumab Versus Observation in Patients With Merkel Cell Carcinoma After Surgery, STAMP Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712605	Nicht E2
(339)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E2
(340)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epcadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E2
(341)	NCT03009058	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058	Nicht E2
(342)	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003	Nicht E2
(343)	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Nicht E2
(344)	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(345)	NCT02783300	An Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Participants With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783300	Nicht E2
(346)	NCT02922764	A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764	Nicht E2
(347)	NCT04541108	Phase 0 Master Protocol for CIVO Intratumoral Microdosing of Anti-Cancer Therapies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541108	Nicht E2
(348)	NCT04148937	A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937	Nicht E2
(349)	NCT02194738	Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738	Nicht E1
(350)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E2
(351)	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935	Nicht E2
(352)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535	Nicht E1
(353)	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	Nicht E1
(354)	NCT04659629	NL-201 in Patients With Relapsed or Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659629	Nicht E1
(355)	NCT03783078	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma (MK-3475-913). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783078	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(356)	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E1
(357)	NCT03486873	Long-term Safety and Efficacy Extension Study for Participants With Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab (MK-3475) Study (MK-3475-587/KEYNOTE-587). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486873	Nicht E1
(358)	NCT04898751	Analysis of Reporting of Cutaneous Toxicities Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04898751	Nicht E6
(359)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Nicht E2
(360)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
(361)	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741	Nicht E2
(362)	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731	Nicht E4
(363)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484	Nicht E2
(364)	NCT04701918	Pembrolizumab And Cryoablation In Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701918	Nicht E2
(365)	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466	Nicht E2
(366)	NCT03988647	Palliative RT & Anti-PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988647	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(367)	NCT03058289	A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289	Nicht E2
(368)	NCT04115410	PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115410	Nicht E1
(369)	NCT02449837	Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449837	Nicht E1
(370)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930	Nicht E2
(371)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732	Nicht E1
(372)	NCT04418219	Breast Cancer Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418219	Nicht E2
(373)	NCT02658097	Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097	Nicht E2
(374)	NCT04960618	Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine in People With Advanced Mycosis Fungoides or Sézary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960618	Nicht E2
(375)	NCT05159778	Phase 2 Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Patients With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (mBCA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159778	Nicht E1
(376)	NCT03289819	Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289819	Nicht E2
(377)	NCT03591276	Phase 1b Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Pembrolizumab in Endocrine-resistant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591276	Nicht E1
(378)	NCT03012230	Pembrolizumab and Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Metastatic Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012230	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(379)	NCT04305795	An Open-label Study Using ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Anti-PD1 Therapy in EGFR Expressing Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305795	Nicht E6
(380)	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051659	Nicht E2
(381)	NCT03617224	Pembrolizumab and Total Skin Electron Beam Radiotherapy in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617224	Nicht E2
(382)	NCT04454528	BreastVax: Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04454528	Nicht E1
(383)	NCT05033756	Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPRENDO. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033756	Nicht E2
(384)	NCT03237572	Focused Ultrasound and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237572	Nicht E2
(385)	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977468	Nicht E1
(386)	NCT03366844	Breast Cancer Study of Preoperative Pembrolizumab + Radiation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366844	Nicht E2
(387)	NCT03121352	Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121352	Nicht E2
(388)	NCT04443348	Pre-op Pembro + Radiation Therapy in Breast Cancer (P-RAD). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443348	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(389)	NCT04251169	Pembrolizumab + Paclitaxel in Hormone Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative (HER2-) Non-luminal (by PAM50) Advanced Breast Cancer After Cyclin-dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors Progression. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251169	Nicht E2
(390)	NCT05286437	Phase II Lenvatinib and Pembrolizumab in Endocrine Resistant Breast Cancer With Letrozole. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05286437	Nicht E1
(391)	NCT03632941	A Study to Evaluate Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632941	Nicht E2
(392)	NCT03051672	Phase II PEMBROLIZUMAB + PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN BC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051672	Nicht E2
(393)	NCT04683679	A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683679	Nicht E2
(394)	NCT03225547	Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225547	Nicht E2
(395)	NCT02999477	A Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999477	Nicht E1
(396)	NCT03734809	NEO-SPACE Trial: Pembrolizumab and Chemoradiation in Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734809	Nicht E2
(397)	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804944	Nicht E2
(398)	NCT02971748	Pembrolizumab in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, Localized Inflammatory Breast Cancer Who Are Receiving Hormone Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response to Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971748	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(399)	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447003	Nicht E1
(400)	NCT05203445	A Study of Olaparib and Pembrolizumab in People With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05203445	Nicht E1
(401)	NCT03599453	Chemokine Modulation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599453	Nicht E1
(402)	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752685	Nicht E1
(403)	NCT04373031	Pembrolizumab, IRX-2, and Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373031	Nicht E1
(404)	NCT03393845	Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393845	Nicht E2
(405)	NCT04095689	Docetaxel Chemotherapy and Pembrolizumab Plus Interleukin-12 Gene Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095689	Nicht E2
(406)	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032107	Nicht E2
(407)	NCT04468061	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04468061	Nicht E2
(408)	NCT03546426	Pembrolizumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Patients With PD-L1 Negative Advanced Mesothelioma Who Have Failed Prior Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546426	Nicht E2
(409)	NCT03989089	Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients With APOBEC3B Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989089	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(410)	NCT03988036	A Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype (Keyriched-1). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988036	Nicht E2
(411)	NCT03725059	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725059	Nicht E2
(412)	NCT03362060	PVX-410 Vaccine Plus Pembrolizumab in HLA-A2+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362060	Nicht E2
(413)	NCT03095352	Pembrolizumab With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095352	Nicht E1
(414)	NCT01676753	Phase 1b Trial of Dinaciclib With Pembrolizumab for Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676753	Nicht E1
(415)	NCT02622074	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-173/KEYNOTE-173). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622074	Nicht E1
(416)	NCT02768701	Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768701	Nicht E1
(417)	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639948	Nicht E2
(418)	NCT03139851	Evaluation of Pembrolizumab in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139851	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(419)	NCT04024800	Establishing the Recommended Biological Dose for AE37 Peptide Vaccine in Combination With Pembrolizumab That Will Enhance the Tumor-specific Immune Response and Demonstrate Efficacy in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024800	Nicht E2
(420)	NCT04683445	Efficacy and Safety of Eribulin in the Treatment of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683445	Nicht E1
(421)	NCT04191135	Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191135	Nicht E2
(422)	NCT04990921	Study of Palliative Radiation Combined With Pembrolizumab in Unresectable Metastatic Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990921	Nicht E1
(423)	NCT05318469	Ivermectin and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05318469	Nicht E1
(424)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129556	Nicht E1
(425)	NCT02778685	Pembrolizumab, Endocrine Therapy, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	Nicht E1
(426)	NCT02734290	Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734290	Nicht E1
(427)	NCT03145961	A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145961	Nicht E1
(428)	NCT04427293	Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427293	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(429)	NCT03841747	Paclitaxel Plus Pembrolizumab vs. Paclitaxel Weekly in ER+ Luminal B Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841747	Nicht E2
(430)	NCT04895358	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for HR+/HER2- Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Breast Cancer (MK-3475-B49/KEYNOTE-B49). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895358	Nicht E2
(431)	NCT05112536	Trilaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, in Patients With Early-Stage Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05112536	Nicht E1
(432)	NCT03492918	Pembrolizumab in Combination With Paclitaxel in the Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden Selected by Whole Exome Sequencing: Korean Cancer Study Group Trial (KCSG BR20-16). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492918	Nicht E1
(433)	NCT03025035	Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025035	Nicht E2
(434)	NCT03036488	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036488	Nicht E2
(435)	NCT02730130	Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730130	Nicht E1
(436)	NCT03272334	Her2-BATS and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272334	Nicht E1
(437)	NCT04946227	Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATed Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exOme sequenCing (,MUTATION2'). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04946227	Nicht E2
(438)	NCT03732391	Phase 2 Study of Pembrolizumab+Carboplatin in Breast Related Cancer Antigens-related Metastatic Breast Cancer (PEMBRACA). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732391	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(439)	NCT03971045	Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971045	Nicht E2
(440)	NCT05163223	Therapeutic Cancer Vaccine (AST-301, pNGVL3-hICD) in Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05163223	Nicht E1
(441)	NCT04448886	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab In HR+ / HER2 - MBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448886	Nicht E2
(442)	NCT04190056	Pembrolizumab and Tamoxifen With or Without Vorinostat for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04190056	Nicht E2
(443)	NCT03515798	Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515798	Nicht E2
(444)	NCT02996474	Pembrolizumab and Decitabine for Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996474	Nicht E1
(445)	NCT02990845	Pembrolizumab and Exemestane/ Leuprolide in Premenopausal HR+/ HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990845	Nicht E1
(446)	NCT03310957	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310957	Nicht E2
(447)	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789096	Nicht E2
(448)	NCT02971761	Pembrolizumab and Enobosarm in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971761	Nicht E1
(449)	NCT02819518	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819518	Nicht E1
(450)	NCT03106415	Pembrolizumab and Binimetinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106415	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(451)	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers in Early Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197389	Nicht E1
(452)	NCT05174832	Induction of Cisplatin/Nab-paclitaxel/Pembrolizumab Followed by Olaparib/Pembrolizumab Maintenance in mTNBC Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174832	Nicht E1
(453)	NCT02648477	Pembrolizumab and Doxorubicin Hydrochloride or Anti-Estrogen Therapy in Treating Patients With Triple-Negative or Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648477	Nicht E1
(454)	NCT02513472	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513472	Nicht E1
(455)	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555657	Nicht E1
(456)	NCT03644589	Effect of Pembrolizumab and Cisplatin on Metastatic, Locally Recurrent or Inoperable Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644589	Nicht E2
(457)	NCT03025880	Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in HER2-negative ABC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025880	Nicht E2
(458)	NCT03720431	TTAC-0001 and Pembrolizumab Phase Ib Combination Trial in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720431	Nicht E1
(459)	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120	Nicht E2
(460)	NCT05082259	ASTEROID: A Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082259	Nicht E2
(461)	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395627	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(462)	NCT03184558	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184558	Nicht E1
(463)	NCT02303366	Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303366	Nicht E2
(464)	NCT04265872	Bortezomib Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in metTNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265872	Nicht E2
(465)	NCT03018080	Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018080	Nicht E2
(466)	NCT03222856	Ph II Study of Pembrolizumab & Eribulin in Patients With HR+/HER2- MBC Previously Treated With Anthracyclines & Taxanes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222856	Nicht E2
(467)	NCT03954067	A Study of an Intratumoral Oncolytic Virus in Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954067	Nicht E1
(468)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Triple-Negative MBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2-Negative MBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952325	Nicht E2
(469)	NCT04571632	Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab +Dendritic Cells in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571632	Nicht E1
(470)	NCT03260322	A Multiple-dose Study of ASP8374, an Immune Checkpoint Inhibitor, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260322	Nicht E2
EU-CTR			
(471)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(472)	2012-004907-10	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
(473)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22	Nicht E1
(474)	2014-002950-38	A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children with advanced melanoma or a PD-L1 positive advanced, relapsed or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002950-38	Nicht E6
(475)	2014-004065-25	Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004065-25	Nicht E1
(476)	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37	Nicht E1
(477)	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E1
(478)	2015-000417-44	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.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(479)	2015-000681-55	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55	Nicht E1
(480)	2015-003120-31	Phase 2 Study Comparing Pembrolizumab with Intermittent/Short-term Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in patients harboring the BRAFV600 mutation (IMPemBra). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31	Nicht E2
(481)	2015-003153-18	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	Nicht E1
(482)	2015-004991-31	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 [...]). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004991-31	Nicht E2
(483)	2016-001925-15	Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant me [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	Nicht E1
(484)	2016-002076-28	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28	Nicht E1
(485)	2016-002114-50	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(486)	2016-003832-19	A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19	Nicht E1
(487)	2016-004154-15	A phase II, multicentric, open label, non-randomized, interventional study of Pembrolizumab in combination with Electrochemotherapy in patients with unresectable melanoma with superficial or superf [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004154-15	Nicht E1
(488)	2016-004289-25	A Phase ½ 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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E1
(489)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E1
(490)	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED AD [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18	Nicht E1
(491)	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastati [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47	Nicht E1
(492)	2016-005197-35	A Phase III Randomized Trial Comparing Physician/Patient Choice of Either High Dose Interferon or Ipilimumab to MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients with High Risk Resected Melanoma.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(493)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E2
(494)	2017-000433-30	Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Cutaneous T cell lymphoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000433-30	Nicht E1
(495)	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37	Nicht E1
(496)	2017-001050-33	An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-res [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	Nicht E1
(497)	2017-002435-42	DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	Nicht E1
(498)	2017-002454-36	A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36	Nicht E2
(499)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E1
(500)	2017-003038-98	An evaluation of the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003038-98	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(501)	2017-003556-23	A Phase 2, single arm study on dacarbazine (DTIC) followed by immunotherapy re-challenge in unresectable or metastatic melanoma with primary resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA4 Blockade Pre [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23	Nicht E1
(502)	2017-003634-93	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Mel [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93	Nicht E1
(503)	2017-003765-10	Immunotherapy Followed By EGFR Inhibitor In Locally Advanced Or Metastatic Squamous Cell Cancer Of The Skin: Tackling Primary And Secondary Resistance. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003765-10	Nicht E1
(504)	2018-000610-38	A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38	Nicht E1
(505)	2018-000669-35	Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000669-35	Nicht E1
(506)	2018-000759-41	A PHASE II TWO COHORT STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZU [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	Nicht E2
(507)	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(508)	2018-001360-39	A Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab with Radiotherapy and Adjuvant Pembrolizumab in Patients with High-Risk, Localized Soft Tissue Sarcoma of the Extremity. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001360-39	Nicht E1
(509)	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Nicht E1
(510)	2018-001773-24	A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RO7198457 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED M [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001773-24	Nicht E1
(511)	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76	Nicht E1
(512)	2018-002518-10	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced Melanoma Previousl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10	Nicht E1
(513)	2018-002520-16	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002520-16	Nicht E1
(514)	2018-002601-57	A Phase 3 Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy in Participants With Advanced Merkel Cell Carcinoma (KEYNOTE-913)). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(515)	2018-002844-10	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients with Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002844-10	Nicht E1
(516)	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	Nicht E2
(517)	2018-003616-49	The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49	Nicht E2
(518)	2018-003716-47	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003716-47	Nicht E1
(519)	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	Nicht E1
(520)	2019-000132-25	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Relatlimab Administered in Combination with Ipilimumab or Ipilimumab Alone in Participants with Unresectable or Metastatic [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25	Nicht E1
(521)	2019-001399-13	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13	Nicht E1
(522)	2019-001409-26	A Multicenter Phase 2, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (tavo, pIL-12) plus Electroporation in Combination with Intravenous Pembrolizumab in Patients with Stage III/IV Mel [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(523)	2019-001879-37	A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37	Nicht E1
(524)	2019-001906-61	Phase 2 Study of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Unresectable/Metastatic Stage IIIB-IVM1d Melanoma Who Have Progressed on Prior Anti PD-1 Based Therapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001906-61	Nicht E1
(525)	2019-001923-11	Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001923-11	Nicht E1
(526)	2019-001998-90	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001998-90	Nicht E1
(527)	2019-002034-36	A Phase 2, Randomized Clinical Study of Intravenous or Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants with Advanced/Metas [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002034-36	Nicht E1
(528)	2019-003703-35	A Phase ½ Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003703-35	Nicht E1
(529)	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(530)	2019-003956-35	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02A. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003956-35	Nicht E1
(531)	2019-003977-24	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02B. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003977-24	Nicht E1
(532)	2019-003978-22	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02C. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003978-22	Nicht E1
(533)	2019-004046-16	A Phase ½ 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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht E1
(534)	2019-004233-16	INDUCING REMISSION IN MELANOMA PATIENTS WITH CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY USING FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004233-16	Nicht E1
(535)	2020-000505-80	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80	Nicht E1
(536)	2020-002626-86	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lun [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(537)	2020-003742-36	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma (KEYMAKER-U02): Substudy 02D. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003742-36	Nicht E1
(538)	2020-004426-36	A Phase II single-arm study of pembrolizumab plus lenvatinib in previously treated classic Kaposi sarcoma (CKS). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004426-36	Nicht E1
(539)	2020-004850-31	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ENCORAFFENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PLACEBO PLUS PEMBROLIZUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE METASTATIC OR UNRES [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004850-31	Nicht E2
(540)	2021-000058-24	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24	Nicht E4
(541)	2021-001329-29	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001329-29	Nicht E1
(542)	2021-001557-31	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Cohort Study of Nemvaleukin Alfa (ALKS 4230) Monotherapy Administered Subcutaneously in Patients With Advanced Cutaneous Melanoma or Intravenously in Patients Wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001557-31	Nicht E1
(543)	2021-001568-10	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001568-10	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(544)	2021-001722-21	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21	Nicht E1
(545)	2021-002037-42	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42	Nicht E1
(546)	2021-004594-32	An open-label, randomized, Phase 3 clinical trial of IO102-IO103 in combination with pembrolizumab versus pembrolizumab alone in patients with previously untreated, unresectable, or metastatic (adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004594-32	Nicht E1
ICTRP			
(547)	ACTRN12616001637437	Phase I Study of Complete Freund's Adjuvant (CFA) in Patients with Refractory and Relapsed Solid Tumours. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001637437	Nicht E2
(548)	ACTRN12617001621303	Novel Triple Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303	Nicht E1
(549)	ChiCTR1900024899	A case records based retrospective study for Patients With Multiple Liver Metastases of Melanoma Treated by Cryoablation combined with Transarterial Infusion of Pembrolizumab (CATAP). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024899	Nicht E1
(550)	CTRI/2018/12/016591	Safety of Pembrolizumab in advanced lung cancer or melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016591	Nicht E1
(551)	DRKS00008771	Adjuvant Immunotherapy With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK- 3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage III Melanoma: A Randomized, Double- Blind Phase 3 Trial of the EORTC Melanoma Group. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008771	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(552)	DRKS00014063	Case register study to capture the efficacy of Ipilimumab and other therapies after treatment with Nivolumab or Pembrolizumab in Ipilimumab naive patients with stage IV or non-resectable stage III metastatic melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014063	Nicht E1
(553)	DRKS00016064	Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00016064	Nicht E1
(554)	EUCTR2012-003030-17-ES	Estudio del fármaco MK-3475 frente a la quimioterapia de uso común para el tratamiento del melanoma avanzado (cáncer de piel que se ha extendido a otras partes del cuerpo). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003030-17-ES	Nicht E1
(555)	EUCTR2012-004907-10-GB	MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB	Nicht E1
(556)	EUCTR2014-000185-22-SE	MK 3475 With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000185-22-SE	Nicht E1
(557)	EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	A Phase I/II trial of MK-3475 (pembrolizumab) in children's solid tumors and lymphoma. ICTRP. 2014. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-002950-38-Outside-EU/EEA	Nicht E6
(558)	EUCTR2014-004065-25-GB	A Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in the treatment of advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004065-25-GB	Nicht E1
(559)	EUCTR2014-004944-37-DK	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in melanoma patients at high risk of recurrence after complete surgical resection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004944-37-DK	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(560)	EUCTR2015-000417-44-GB	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000417-44-GB	Nicht E1
(561)	EUCTR2015-003120-31-NL	Study in which melanoma patients are treated with pembrolizumab combined with dabrafenib and trametinib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003120-31-NL	Nicht E2
(562)	EUCTR2015-003153-18-DE	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). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003153-18-DE	Nicht E1
(563)	EUCTR2015-004991-31-SE	Phase 3 Study of Epcadostat and Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004991-31-SE	Nicht E2
(564)	EUCTR2016-001925-15-DE	Effects of a treatment with Denosumab, applied together with either Nivolumab oder Pembrolizumab, in patients with skin cancer and bone metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001925-15-DE	Nicht E1
(565)	EUCTR2016-002114-50-SE	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002114-50-SE	Nicht E2
(566)	EUCTR2016-004154-15-IT	Pembrolizumab in combination with Electrochemotherapy in patients with unresectable melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004154-15-IT	Nicht E1
(567)	EUCTR2016-004461-47-DE	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and Head and Neck Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004461-47-DE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(568)	EUCTR2016-005197-35-IE	A clinical trial to compare the effects, good and/or bad, of the experimental drug MK-3475 (also called pembrolizumab) to the usual treatment of either interferon alfa-2b or ipilimumab for patients with melanoma that has been successfully treated with surgery but has a high probability of coming back. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005197-35-IE	Nicht E1
(569)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E2
(570)	EUCTR2017-001050-33-DE	Eine offene, multizentrische Phase Ib/II Studie mit 4SC-202 in Kombination mit Pembrolizumab bei Patienten mit einem Melanom der Haut im nicht-resezierbaren Stadium III oder metastasierten Stadium IV, primär refraktär oder ohne Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1 Antikörper. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001050-33-DE	Nicht E1
(571)	EUCTR2017-002435-42-GB	DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002435-42-GB	Nicht E1
(572)	EUCTR2017-003038-98-IT	To evaluate the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma in focal progression with first-line combined vemurafenib and cobimetinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003038-98-IT	Nicht E1
(573)	EUCTR2017-003556-23-DE	Preconditioning of Tumor, Tumor Microenvironment and the Immune System to Immunotherapy (PROMIT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003556-23-DE	Nicht E1
(574)	EUCTR2017-003634-93-GB	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003634-93-GB	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(575)	EUCTR2018-000875-34-DK	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000875-34-DK	Nicht E1
(576)	EUCTR2018-002518-10-ES	Phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma in anti-PD-1/L1-exposed participants. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002518-10-ES	Nicht E1
(577)	EUCTR2018-002518-10-SE	Phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma in anti-PD-1/L1-exposed participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002518-10-SE	Nicht E1
(578)	EUCTR2018-002520-16-ES	Pembrolizumab plus Lenvatinib as First-line Intervention for Advanced Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002520-16-ES	Nicht E1
(579)	EUCTR2018-002844-10-GB	Study of SCIB1 in melanoma (skin cancer) patients receiving pembrolizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002844-10-GB	Nicht E1
(580)	EUCTR2018-003616-49-FI	The effect and influence of seasonal prophylactic influenza vaccination to the immunesystem in patients receiving PD-1 melanoma treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003616-49-FI	Nicht E2
(581)	EUCTR2018-003716-47-DK	GEN1042 safety trial in patients with malignant solid tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK	Nicht E1
(582)	EUCTR2019-001409-26-IT	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001409-26-IT	Nicht E1
(583)	EUCTR2019-001409-26-PL	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001409-26-PL	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(584)	EUCTR2019-001998-90-ES	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001998-90-ES	Nicht E1
(585)	EUCTR2019-002034-36-GB	A Phase 2, Randomized Clinical Study of Intravenous or Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembro. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002034-36-GB	Nicht E1
(586)	EUCTR2019-003956-35-FR	Ph ½ Substudy of Oncological Treatment(s) in PD-1 Refractory MEL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003956-35-FR	Nicht E1
(587)	EUCTR2019-004046-16-GB	Phase ½ Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht E1
(588)	EUCTR2020-000505-80-BE	A phase I/IIa clinical study of BT-001 in the treatment of patients with metastatic or advanced solid cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-BE	Nicht E1
(589)	EUCTR2020-003742-36-FR	Ph ½ Substudy of Oncological Treatment(s) in PD-1 naïve or PD-1 exposed participants with MBM. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003742-36-FR	Nicht E1
(590)	EUCTR2021-000058-24-NL	Patient preference for administration of cancer immunotherapy via an elastomeric pump. A patient preference study and an economic analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL	Nicht E1
(591)	EUCTR2021-002037-42-SE	A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-SE	Nicht E1
(592)	ISRCTN80472712	Testing IMM60 in combination with pembrolizumab in melanoma and non-small cell lung cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80472712	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(593)	JPRN-JMA-IIA00410	Phase1b/2 investigator-initiated safety and efficacy clinical trial of combination therapy of intracutaneous GEN0101 with intravenous Pembrolizumab in patients who have advanced melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00410	Nicht E2
(594)	JPRN-jRCT2031210417	A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210417	Nicht E1
(595)	JPRN-jRCT2051190009	GEN0101 and pembrolizumab combination therapy in patients with advanced melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190009	Nicht E2
(596)	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120	Nicht E1
(597)	JPRN-jRCTs031190202	Imatinib and Pembrolizumab combination therapy for advanced KIT-mutant melanoma: a phase I/II trial (IMPAKT trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190202	Nicht E2
(598)	JPRN-UMIN000026925	Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925	Nicht E6
(599)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E6
(600)	KCT0004145	Anti-PD-1 agent with radiotherapy in previously untreated, surgically unresectable metastatic melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004145	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(601)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827	Nicht E1
(602)	NCT01704287	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-002/P08719/KEYNOTE-002). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704287	Nicht E1
(603)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789827	Nicht E1
(604)	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866319	Nicht E1
(605)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	Nicht E2
(606)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993719	Nicht E2
(607)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E2
(608)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(609)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123	Nicht E1
(610)	NCT02083484	Program for Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Metastatic Melanoma Who Have Failed Standard of Care Therapy Including Ipilimumab (MK-3475-030). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02083484	Nicht E6
(611)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht E1
(612)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685	Nicht E2
(613)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112032	Nicht E2
(614)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130466	Nicht E2
(615)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
(616)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180061	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(617)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959	Nicht E2
(618)	NCT02302339	A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339	Nicht E2
(619)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306850	Nicht E1
(620)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771	Nicht E2
(621)	NCT02332668	A Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Pediatric Participants With an Advanced Solid Tumor or Lymphoma (MK-3475-051/KEYNOTE-051). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02332668	Nicht E6
(622)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339324	Nicht E2
(623)	NCT02346955	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E2
(624)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359851	Nicht E1
(625)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362594	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(626)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E2
(627)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171	Nicht E2
(628)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	Nicht E2
(629)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E2
(630)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02434354	Nicht E1
(631)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Eentinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E2
(632)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E2
(633)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E2
(634)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493361	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(635)	NCT02500576	Pembrolizumab, Standard Chemotherapy, Tumor Infiltrating Lymphocytes, and High- or Low-Dose Aldesleukin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500576	Nicht E2
(636)	NCT02501096	A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096	Nicht E2
(637)	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153	Nicht E1
(638)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02515227	Nicht E2
(639)	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521870	Nicht E2
(640)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557321	Nicht E1
(641)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565992	Nicht E2
(642)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574533	Nicht E2
(643)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(644)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591654	Nicht E2
(645)	NCT02595866	Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E2
(646)	NCT02600169	Retrospective Analysis of Response Markers and Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600169	Nicht E1
(647)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02617849	Nicht E2
(648)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621021	Nicht E2
(649)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369	Nicht E1
(650)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644967	Nicht E2
(651)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
(652)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(653)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663258	Nicht E1
(654)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02676869	Nicht E2
(655)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680184	Nicht E2
(656)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht E2
(657)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697630	Nicht E2
(658)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706353	Nicht E2
(659)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716077	Nicht E1
(660)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719015	Nicht E2
(661)	NCT02740920	Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740920	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(662)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743819	Nicht E2
(663)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744209	Nicht E1
(664)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748564	Nicht E2
(665)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epcadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752074	Nicht E2
(666)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E1
(667)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775851	Nicht E6
(668)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791594	Nicht E1
(669)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799095	Nicht E2
(670)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02812693	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(671)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02816021	Nicht E2
(672)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818023	Nicht E2
(673)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821000	Nicht E1
(674)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823405	Nicht E2
(675)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht E2
(676)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858921	Nicht E1
(677)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02872259	Nicht E1
(678)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875132	Nicht E1
(679)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902042	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(680)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909348	Nicht E1
(681)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965716	Nicht E2
(682)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981303	Nicht E2
(683)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990416	Nicht E2
(684)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003676	Nicht E2
(685)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021460	Nicht E2
(686)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht E2
(687)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070392	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(688)	NCT03084640	A Multicenter, Two Part, Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084640	Nicht E2
(689)	NCT03089606	Pembrolizumab in Systemic Treatment-Naïve Distant Metastatic Melanoma and Exploration of Use of Baseline 11C-methyl-L-tryptophan (C11-AMT) PET Imaging as a Predictive Imaging Biomarker of Antitumor Response. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089606	Nicht E1
(690)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092453	Nicht E2
(691)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901	Nicht E2
(692)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131908	Nicht E2
(693)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132675	Nicht E2
(694)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149029	Nicht E2
(695)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158935	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(696)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161431	Nicht E2
(697)	NCT03179436	Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179436	Nicht E2
(698)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197636	Nicht E2
(699)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200847	Nicht E2
(700)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E2
(701)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E2
(702)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E2
(703)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241927	Nicht E1
(704)	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(705)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273153	Nicht E1
(706)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276832	Nicht E2
(707)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278665	Nicht E2
(708)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636	Nicht E2
(709)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311308	Nicht E2
(710)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311542	Nicht E1
(711)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313206	Nicht E2
(712)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325101	Nicht E2
(713)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(714)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341143	Nicht E2
(715)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384836	Nicht E2
(716)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396952	Nicht E2
(717)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407170	Nicht E1
(718)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448666	Nicht E1
(719)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E2
(720)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476174	Nicht E2
(721)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E2
(722)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(723)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534635	Nicht E6
(724)	NCT03538314	UV1 Vaccine With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538314	Nicht E6
(725)	NCT03553836	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03553836	Nicht E1
(726)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729	Nicht E2
(727)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E2
(728)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595683	Nicht E2
(729)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611868	Nicht E2
(730)	NCT03620019	Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620019	Nicht E2
(731)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(732)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	Nicht E2
(733)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E2
(734)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht E2
(735)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665597	Nicht E4
(736)	NCT03684785	Intratumoral Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab in Patients With Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785	Nicht E2
(737)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	Nicht E2
(738)	NCT03698019	A Study to Compare the Administration of Pembrolizumab After Surgery Versus Administration Both Before and After Surgery for High-Risk Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03698019	Nicht E1
(739)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(740)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739	Nicht E6
(741)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757689	Nicht E6
(742)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765229	Nicht E2
(743)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773744	Nicht E2
(744)	NCT03776136	Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Advanced Melanoma in Anti-Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/L1)-Exposed Participants (MK-7902-004/E7080-G000-225/LEAP-004). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776136	Nicht E2
(745)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624	Nicht E2
(746)	NCT03815058	A Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of RO7198457 In Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone In Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815058	Nicht E1
(747)	NCT03820986	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820986	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(748)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E2
(749)	NCT03842943	Neoadjuvant Combination Immunotherapy for Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03842943	Nicht E2
(750)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2
(751)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E2
(752)	NCT03873818	Low Dose Ipilimumab With Pembrolizumab in Treating Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873818	Nicht E2
(753)	NCT03875079	A Study To Evaluate Safety And Therapeutic Activity Of RO6874281 In Combination With Pembrolizumab, In Participants With Advanced Or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875079	Nicht E2
(754)	NCT03897881	An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Participants With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03897881	Nicht E1
(755)	NCT03957551	Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03957551	Nicht E2
(756)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(757)	NCT04017897	The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017897	Nicht E2
(758)	NCT04068181	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab in Melanoma Following Progression on Prior Anti-PD-1 Based Therapy (MASTERKEY-115) (Mk-3475-A07/KEYNOTE-A07). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068181	Nicht E2
(759)	NCT04074096	Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074096	Nicht E2
(760)	NCT04079166	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079166	Nicht E2
(761)	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083599	Nicht E1
(762)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107168	Nicht E2
(763)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	Nicht E1
(764)	NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129515	Nicht E6
(765)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E2

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

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(766)	NCT04152863	Efficacy, Safety, and Tolerability of V937 Administered Intravenously or Intratumorally With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants With Advanced/Metastatic Melanoma (V937-011). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152863	Nicht E1
(767)	NCT04157517	A Study of Modakafusp Alfa (TAK-573) Given by Itself and Together With Pembrolizumab in Adults With Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157517	Nicht E2
(768)	NCT04169321	Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169321	Nicht E2
(769)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht E2
(770)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766	Nicht E2
(771)	NCT04205227	ENB003 Plus Pembrolizumab Phase 1b/2a in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205227	Nicht E2
(772)	NCT04207086	A Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab & Lenvatinib for Resectable Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04207086	Nicht E2
(773)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht E2
(774)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(775)	NCT04303169	Substudy 02C: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Stage III Melanoma Who Are Candidates for Neoadjuvant Therapy (MK-3475-02C/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04303169	Nicht E2
(776)	NCT04305041	Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305041	Nicht E2
(777)	NCT04305054	Substudy 02B: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With First Line (1L) Advanced Melanoma (MK-3475-02B/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305054	Nicht E1
(778)	NCT04318717	Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04318717	Nicht E2
(779)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916	Nicht E2
(780)	NCT04370587	A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370587	Nicht E2
(781)	NCT04386967	OH2 Injection in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04386967	Nicht E2
(782)	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04452214	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(783)	NCT04462406	Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462406	Nicht E2
(784)	NCT04513028	Beta Glucan's Effect on Pembrolizumab Immunologic Response in Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513028	Nicht E2
(785)	NCT04570332	BO-112 With Pembrolizumab in Unresectable Malignant Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570332	Nicht E6
(786)	NCT04581382	Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581382	Nicht E2
(787)	NCT04609566	Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609566	Nicht E2
(788)	NCT04622566	Lenvatinib and Pembrolizumab in Resectable Mucosal Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622566	Nicht E2
(789)	NCT04633902	Phase II Study of Olaparib and Pembrolizumab in Advanced Melanoma With Homologous Recombination (HR) Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633902	Nicht E2
(790)	NCT04657991	A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657991	Nicht E2
(791)	NCT04697576	Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I, II, and IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04697576	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(792)	NCT04700072	Substudy 02D: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma Brain Metastasis (MK-3475-02D/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04700072	Nicht E2
(793)	NCT04703426	Sargramostim (GM-CSF) + PD-1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703426	Nicht E2
(794)	NCT04708418	A Study Evaluating Whether Pembrolizumab Alone or in Combination With CMP-001 Improves Efficacy in Patients With Operable Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04708418	Nicht E2
(795)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331	Nicht E2
(796)	NCT04768881	Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768881	Nicht E2
(797)	NCT04834973	A Trial of Tigilanol Tiglate in Combination With Pembrolizumab in Stage IIIB to IV M1c-melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04834973	Nicht E2
(798)	NCT04860076	Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860076	Nicht E6
(799)	NCT04889118	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advanced Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003)-China Extension Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04889118	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(800)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040	Nicht E2
(801)	NCT04904185	ImmPACT Expanded Multiple Antigen Specific Endogenously Derived T Cells (MASE-T) to Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04904185	Nicht E2
(802)	NCT04913025	REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913025	Nicht E2
(803)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E2
(804)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04955743	Nicht E2
(805)	NCT04971499	A Study of Dapansutrile Plus Pembrolizumab in Patients With PD-1 Refractory Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04971499	Nicht E2
(806)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453	Nicht E6
(807)	NCT04987996	GR-MD-02 + Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Melanoma and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04987996	Nicht E2
(808)	NCT04990479	Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04990479	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(809)	NCT04993677	A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993677	Nicht E2
(810)	NCT04995094	Study of Neoadjuvant Imprime PGG and Pembrolizumab for Stage III, Resectable Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04995094	Nicht E1
(811)	NCT05034536	Pembrolizumab + Infliximab for Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034536	Nicht E2
(812)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05039801	Nicht E2
(813)	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091346	Nicht E1
(814)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132	Nicht E1
(815)	NCT05105100	Peripheral T Cell Determinants of Response and Resistance to Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05105100	Nicht E1
(816)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155033	Nicht E1
(817)	NCT05155254	IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma (IOB-013 / KN-D18). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155254	Nicht E1
(818)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(819)	NCT05229614	Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05229614	Nicht E1
(820)	NL9473	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9473	Nicht E1
(821)	NTR7502	Safe Stop Onderzoek: het eerder staken van nivolumab of pembrolizumab bij patiënten met gevorderd melanoom die goed reageren op deze behandeling. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7502	Nicht E6

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend. Anhang 4-B4Anhang 4-B4Anhang 4-B4Anhang 4-B4

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Anhang 4-B4Anhang 4-B4

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Register	Trefferzahl Anhang 4-B4	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D4	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-31
clinicaltrials.gov	470	468 (Position 1-468)	2
EU-CTR	76	75 (Position 469-543)	1
ICTRP	275	272 (Position 544-815)	3
Summe	$\Sigma=821$	$\Sigma=815$	$\Sigma=6$

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
(1)	NCT05282901	Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal MELanoma Patients (PLUME). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05282901	Nicht E1
(2)	NCT05308901	Lenvatinib Plus Pembrolizumab In Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Naïve Metastatic Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05308901	Nicht E1
(3)	NCT05034536	Pembrolizumab + Infliximab for Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05034536	Nicht E2
(4)	NCT04622566	Lenvatinib and Pembrolizumab in Resectable Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04622566	Nicht E2
(5)	NCT04834973	A Trial of Tigilanol Tiglate in Combination With Pembrolizumab in Stage IIIB to IV M1c-melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04834973	Nicht E2
(6)	NCT04633902	Phase II Study of Olaparib and Pembrolizumab in Advanced Melanoma With Homologous Recombination (HR) Mutation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04633902	Nicht E2
(7)	NCT05105100	Peripheral T Cell Determinants of Response and Resistance to Pembrolizumab in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05105100	Nicht E2
(8)	NCT04207086	A Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab & Lenvatinib for Resectable Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04207086	Nicht E2
(9)	NCT05309421	Study of EVX-01 Vaccine in Combination With Pembrolizumab in Adults With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05309421	Nicht E1
(10)	NCT04700072	Substudy 02D: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma Brain Metastasis (MK-3475-02D/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700072	Nicht E2
(11)	NCT05176470	Neoadj Admin Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes & Pembrolizumab for Treatment of Adv Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05176470	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(12)	NCT04657991	A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04657991	Nicht E2
(13)	NCT04581382	Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581382	Nicht E2
(14)	NCT04305054	Substudy 02B: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With First Line (1L) Advanced Melanoma (MK-3475-02B/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305054	Nicht E1
(15)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773744	Nicht E2
(16)	NCT04068181	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab in Melanoma Following Progression on Prior Anti-PD-1 Based Therapy (MASTERKEY-115) (Mk-3475-A07/KEYNOTE-A07).. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04068181	Nicht E2
(17)	NCT04305041	Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305041	Nicht E2
(18)	NCT04303169	Substudy 02C: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Stage III Melanoma Who Are Candidates for Neoadjuvant Therapy (MK-3475-02C/KEYMAKER-U02). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303169	Nicht E1
(19)	NCT05155254	IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma (IOB-013 / KN-D18). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155254	Nicht E1
(20)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03765229	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(21)	NCT04971499	A Study of Dapansutrile Plus Pembrolizumab in Patients With PD-1 Refractory Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04971499	Nicht E2
(22)	NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04129515	Nicht E1
(23)	NCT04570332	BO-112 With Pembrolizumab in Unresectable Malignant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04570332	Nicht E1
(24)	NCT04079166	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079166	Nicht E2
(25)	NCT05304546	Overcoming Primary Resistance to Immunotherapy in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05304546	Nicht E1
(26)	NCT04995094	Study of Neoadjuvant Imprime PGG and Pembrolizumab for Stage III, Resectable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04995094	Nicht E1
(27)	NCT04768881	Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04768881	Nicht E2
(28)	NCT03897881	An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Participants With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03897881	Nicht E1
(29)	NCT04889118	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advanced Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003)-China Extension Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04889118	Nicht E1
(30)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03131908	Nicht E2
(31)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955743	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(32)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03715205	Nicht E1
(33)	NCT04546074	Imatinib Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04546074	Nicht E2
(34)	NCT03698019	A Study to Compare the Administration of Pembrolizumab After Surgery Versus Administration Both Before and After Surgery for High-Risk Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698019	Nicht E1
(35)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384836	Nicht E2
(36)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03476174	Nicht E2
(37)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02816021	Nicht E2
(38)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858921	Nicht E1
(39)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636	Nicht E2
(40)	NCT03553836	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03553836	Nicht E1
(41)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197636	Nicht E1
(42)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05155033	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(43)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03111901	Nicht E2
(44)	NCT05352672	Clinical Study of Fianlimab in Combination With Cemiplimab in Adolescent and Adult Patients With Previously Untreated Unresectable Locally Advanced or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05352672	Nicht E7
(45)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149029	Nicht E2
(46)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03757689	Nicht E1
(47)	NCT04513028	Beta Glucan's Effect on Pembrolizumab Immunologic Response in Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04513028	Nicht E2
(48)	NCT04318717	Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04318717	Nicht E2
(49)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02706353	Nicht E2
(50)	NCT03957551	Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03957551	Nicht E2
(51)	NCT03620019	Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620019	Nicht E2
(52)	NCT03842943	Neoadjuvant Combination Immunotherapy for Stage III Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03842943	Nicht E2
(53)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161431	Nicht E2
(54)	NCT03089606	Pembrolizumab TX-naive Distant Mets Melanoma and Use of (C11-AMT) PET at Baseline as Imaging Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089606	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(55)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901	Nicht E1
(56)	NCT03815058	A Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of RO7198457 In Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone In Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma.. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815058	Nicht E1
(57)	NCT04152863	Efficacy, Safety, and Tolerability of V937 Administered Intravenously or Intratumorally With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants With Advanced/Metastatic Melanoma (V937-011). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04152863	Nicht E1
(58)	NCT03776136	Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Advanced Melanoma in Anti-Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/L1)-Exposed Participants (MK-7902-004/E7080-G000-225/LEAP-004). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776136	Nicht E2
(59)	NCT03820986	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03820986	Nicht E2
(60)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epacadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752074	Nicht E2
(61)	NCT04708418	A Study Evaluating Whether Pembrolizumab Alone or in Combination With CMP-001 Improves Efficacy in Patients With Operable Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04708418	Nicht E2
(62)	NCT04017897	The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017897	Nicht E2
(63)	NCT03666325	Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666325	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(64)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03595683	Nicht E2
(65)	NCT04987996	GR-MD-02 + Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Melanoma and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04987996	Nicht E2
(66)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02823405	Nicht E2
(67)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665597	Nicht E1
(68)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241927	Nicht E1
(69)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697630	Nicht E2
(70)	NCT02562625	Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02562625	Nicht E1
(71)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621021	Nicht E2
(72)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02981303	Nicht E1
(73)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675	Nicht E2
(74)	NCT03875079	A Study To Evaluate Safety And Therapeutic Activity Of RO6874281 In Combination With Pembrolizumab, In Participants With Advanced Or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875079	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(75)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407170	Nicht E1
(76)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02872259	Nicht E1
(77)	NCT03538314	UV1 Vaccine With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538314	Nicht E1
(78)	NCT02600169	Retrospective Analysis of Response Markers and Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600169	Nicht E1
(79)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990416	Nicht E2
(80)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02180061	Nicht E1
(81)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02434354	Nicht E1
(82)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276832	Nicht E2
(83)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448666	Nicht E1
(84)	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870	Nicht E2
(85)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112032	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(86)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02493361	Nicht E2
(87)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565992	Nicht E2
(88)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02719015	Nicht E2
(89)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617849	Nicht E2
(90)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273153	Nicht E1
(91)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143	Nicht E2
(92)	NCT03873818	Low Dose Ipilimumab With Pembrolizumab in Treating Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03873818	Nicht E2
(93)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02791594	Nicht E1
(94)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902042	Nicht E1
(95)	NCT03084640	Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03084640	Nicht E2
(96)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311308	Nicht E2
(97)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875132	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(98)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362594	Nicht E1
(99)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02821000	Nicht E1
(100)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663258	Nicht E1
(101)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02818023	Nicht E2
(102)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02407171	Nicht E2
(103)	NCT04990479	Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990479	Nicht E2
(104)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02775851	Nicht E1
(105)	NCT04074096	Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074096	Nicht E2
(106)	NCT02740920	Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740920	Nicht E1
(107)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396952	Nicht E2
(108)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03278665	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(109)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325101	Nicht E2
(110)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02812693	Nicht E2
(111)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02676869	Nicht E2
(112)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644967	Nicht E2
(113)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557321	Nicht E1
(114)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003676	Nicht E2
(115)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085070	Nicht E1
(116)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520	Nicht E1
(117)	NCT02500576	Pembrolizumab, Standard Chemotherapy, Tumor Infiltrating Lymphocytes, and High- or Low-Dose Aldesleukin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500576	Nicht E2
(118)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437136	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(119)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574533	Nicht E2
(120)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03021460	Nicht E2
(121)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965716	Nicht E2
(122)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02591654	Nicht E2
(123)	NCT04703426	Sargramostim (GM-CSF) + PD-1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04703426	Nicht E2
(124)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748564	Nicht E2
(125)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743819	Nicht E2
(126)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719	Nicht E2
(127)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130466	Nicht E2
(128)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02575404	Nicht E2
(129)	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01866319	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(130)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03070392	Nicht E2
(131)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03200847	Nicht E2
(132)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01789827	Nicht E1
(133)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359851	Nicht E1
(134)	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506153	Nicht E1
(135)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060	Nicht E2
(136)	NCT01704287	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-002/P08719/KEYNOTE-002). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704287	Nicht E1
(137)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681549	Nicht E2
(138)	NCT04462406	Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462406	Nicht E2
(139)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02089685	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(140)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02744209	Nicht E1
(141)	NCT05341349	Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05341349	Nicht E1
(142)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306850	Nicht E1
(143)	NCT02263508	Pembrolizumab With or Without Talimogene Laherparepvec or Talimogene Laherparepvec Placebo in Unresected Melanoma (KEYNOTE-034). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263508	Nicht E1
(144)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02515227	Nicht E2
(145)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02680184	Nicht E2
(146)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295827	Nicht E1
(147)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03611868	Nicht E2
(148)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02858869	Nicht E2
(149)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452424	Nicht E2
(150)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760225	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(151)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339324	Nicht E2
(152)	NCT04169321	Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169321	Nicht E2
(153)	NCT02625337	Study Comparing Pembrolizumab With Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02625337	Nicht E1
(154)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771	Nicht E2
(155)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729	Nicht E1
(156)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03158935	Nicht E2
(157)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716077	Nicht E1
(158)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909348	Nicht E1
(159)	NCT04993677	A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04993677	Nicht E2
(160)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123	Nicht E1
(161)	NCT02964559	Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964559	Nicht E1
(162)	NCT04157517	A Study of Modakafusp Alfa (TAK-573) Given by Itself and Together With Pembrolizumab in Adults With Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157517	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(163)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313206	Nicht E2
(164)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03534635	Nicht E1
(165)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03311542	Nicht E1
(166)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02475213	Nicht E2
(167)	NCT04904185	ImmPACT Expanded Multiple Antigen Specific Endogenously Derived T Cells (MASE-T) to Patients With Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04904185	Nicht E2
(168)	NCT04697576	Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I, II, and IV Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697576	Nicht E2
(169)	NCT03772899	Fecal Microbial Transplantation in Combination With Immunotherapy in Melanoma Patients (MIMic). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772899	Nicht E2
(170)	NCT02122861	Phase 1 Study of Intradermal LV305 in Patients With Locally Advanced, Relapsed or Metastatic Cancer Expressing NY-ESO-1. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02122861	Nicht E1
(171)	NCT05280314	Phase II Trial of Neoadjuvant and Adjuvant IO102-IO103 and Pembrolizumab in Patients With Resectable Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05280314	Nicht E1
(172)	NCT02581228	Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228	Nicht E2
(173)	NCT04386967	OH2 Injection in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04386967	Nicht E2
(174)	NCT02922283	IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(175)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236935	Nicht E2
(176)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092453	Nicht E2
(177)	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05091346	Nicht E2
(178)	NCT03348891	TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891	Nicht E2
(179)	NCT04860076	Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860076	Nicht E1
(180)	NCT04869137	Neoadjuvant Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04869137	Nicht E2
(181)	NCT04387084	Short-term Fasting Prior to PD-1/PD-L1 Inhibitor Therapy for of Advanced or Metastatic Skin Malignancy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04387084	Nicht E1
(182)	NCT02690948	Pembrolizumab With or Without Vismodegib in Treating Metastatic or Unresectable Basal Cell Skin Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02690948	Nicht E1
(183)	NCT02423863	In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol®. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423863	Nicht E2
(184)	NCT05229614	Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05229614	Nicht E1
(185)	NCT04130516	Study Assessing MTD, Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Effects of LNS8801 alone and With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04130516	Nicht E2
(186)	NCT04473027	BLood Groups as Biomarker to Optimize Odds of Response to Anti-PD-1 Drugs. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473027	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(187)	NCT02302339	A Study of Glematumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339	Nicht E2
(188)	NCT04645680	Effect of Diet on the Immune System in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy, DIET Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04645680	Nicht E2
(189)	NCT02796352	A Phase II Study of High Dose Bolus IL2 in Patients With Inoperable Stage III or Stage IV Melanoma Who Have Failed Prior Anti-PD1 Immunotherapy: Efficacy and Biomarker Study. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796352	Nicht E2
(190)	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04452214	Nicht E2
(191)	NCT02939651	A Study of Pembrolizumab in Patients With Neuroendocrine Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939651	Nicht E1
(192)	NCT04516122	Bone Loss in Melanoma Survivors Receiving Immunotherapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04516122	Nicht E2
(193)	NCT03426891	Pembrolizumab and Vorinostat Combined With Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03426891	Nicht E2
(194)	NCT02731729	Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729	Nicht E2
(195)	NCT03843593	A Study To See Why Patients Agree To or Decline To Have Treatment After Surgery. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843593	Nicht E1
(196)	NCT05047094	A Safety and Efficacy Study for Combinational Treatment of DaRT and Check Point Inhibitor for Recurrent Unresectable or mHNSCC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05047094	Nicht E2
(197)	NCT04370587	A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04370587	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(198)	NCT04382664	UV1 Vaccination Plus Nivolumab and Ipilimumab in Treatment of Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382664	Nicht E2
(199)	NCT02638090	Pembro and Vorinostat for Patients With Stage IV Non-small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02638090	Nicht E1
(200)	NCT02987998	Neoadjuvant Chemoradiation Plus Pembrolizumab Followed By Consolidation Pembrolizumab in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02987998	Nicht E1
(201)	NCT03029403	Phase 2 Study of Pembrolizumab, DPX-Survivac Vaccine and Cyclophosphamide in Advanced Ovarian, Primary Peritoneal or Fallopian Tube Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029403	Nicht E2
(202)	NCT02808143	Pembrolizumab and BCG Solution in Treating Patients With Recurrent Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808143	Nicht E1
(203)	NCT03153202	Study to Evaluate the Safety and Preliminary Efficacy of Ibrutinib and Pembrolizumab in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL) or Mantle Cell Lymphoma (MCL). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03153202	Nicht E2
(204)	NCT03574220	Pembrolizumab After Lung SBRT for Medically Inoperable Early Stage Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574220	Nicht E1
(205)	NCT02501096	A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02501096	Nicht E2
(206)	NCT02883556	Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883556	Nicht E1
(207)	NCT03684785	Intratumoral Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab in Patients With Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785	Nicht E2
(208)	NCT04021420	Safety and Efficacy of Sonocloud Device Combined With Nivolumab in Brain Metastases From Patients With Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021420	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(209)	NCT03627026	Evaluation of Sphingolipids as Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627026	Nicht E1
(210)	NCT03239145	Pembrolizumab (Anti-PD-1) and AMG386 (Angiopoietin-2 (Ang-2) in Patients With Advanced Solid Tumor. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03239145	Nicht E2
(211)	NCT03979651	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable Neuroblastoma RAS (NRAS) Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979651	Nicht E2
(212)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928	Nicht E2
(213)	NCT04205227	ENB003 Plus Pembrolizumab Phase 1b/2a in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205227	Nicht E2
(214)	NCT04133948	Multicenter Phase 1b Trial Testing the Neoadjuvant Combination of Domatinostat, Nivolumab and Ipilimumab in IFN-gamma Signature-low and IFN-gamma Signature-high RECIST 1.1-measurable Stage III Cutaneous or Unknown Primary Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133948	Nicht E2
(215)	NCT04158544	Immune Monitoring in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158544	Nicht E1
(216)	NCT02938728	Definition of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 (Programmed Death-1) Antibody in the Treatment of Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728	Nicht E1
(217)	NCT03818893	Combination Therapy With GEN0101 and Pembrolizumab in Advanced Melanoma Patients P1b/P1I. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818893	Nicht E2
(218)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03474497	Nicht E2
(219)	NCT05303493	Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05303493	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(220)	NCT04609566	Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04609566	Nicht E2
(221)	NCT04301011	Study of TBio-6517 Given Alone or in Combination With Pembrolizumab in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301011	Nicht E2
(222)	NCT02673970	Biomarkers for the Activity of Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients With Advanced Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02673970	Nicht E1
(223)	NCT04562129	IL2 With Ipilimumab Followed by Nivolumab in Stage 3 or 4 Melanoma Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562129	Nicht E2
(224)	NCT03356470	Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470	Nicht E2
(225)	NCT04913025	REduced Frequency ImmUNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913025	Nicht E2
(226)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391	Nicht E2
(227)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04725331	Nicht E2
(228)	NCT03171064	Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03171064	Nicht E2
(229)	NCT04951583	Fecal Microbial Transplantation Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951583	Nicht E1
(230)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03637803	Nicht E2
(231)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04198766	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(232)	NCT03006887	Phase 1b Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006887	Nicht E2
(233)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168	Nicht E2
(234)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136	Nicht E1
(235)	NCT03057613	The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613	Nicht E2
(236)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110	Nicht E2
(237)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03809624	Nicht E2
(238)	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03265080	Nicht E2
(239)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembro in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04234113	Nicht E2
(240)	NCT02303990	RADVAX: A Stratified Phase I Trial of Pembrolizumab With Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Advanced and Metastatic Cancers. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303990	Nicht E2
(241)	NCT02509507	Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected Into Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab MK-3475-611/Keynote-611. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02509507	Nicht E1
(242)	NCT04543071	Chemo4METPANC Combination Chemokine Inhibitor, Immunotherapy, and Chemotherapy in Pancreatic Adenocarcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04543071	Nicht E2
(243)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799095	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(244)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014	Nicht E2
(245)	NCT03767465	Treatment With Immunological Checkpoint Inhibitors of HIV-infected Subjects With Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767465	Nicht E1
(246)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04348916	Nicht E2
(247)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298959	Nicht E2
(248)	NCT02837042	Trial of Pembrolizumab for Advanced Penile Squamous Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837042	Nicht E1
(249)	NCT05255302	De-escalation Immunotherapy mAintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255302	Nicht E1
(250)	NCT02755272	A Study of Pembrolizumab With Carboplatin and Gemcitabine in Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02755272	Nicht E1
(251)	NCT04594187	Nodal Radiation Therapy for Sentinel Lymph Node Positive Melanoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594187	Nicht E1
(252)	NCT04740996	Study of Pembrolizumab in the First Line Therapy for R/M HNSCC in China. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04740996	Nicht E1
(253)	NCT03140137	Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137	Nicht E1
(254)	NCT04857164	Study of Pembrolizumab Combined With Chemotherapy in the First Line Therapy for R/M HNSCC in China. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04857164	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(255)	NCT02530502	Radiation Therapy With Temozolomide and Pembrolizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530502	Nicht E2
(256)	NCT05269381	Personalized Neoantigen Peptide-Based Vaccine in Combination With Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors, The PNeoVCA Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05269381	Nicht E1
(257)	NCT03405792	Study Testing The Safety and Efficacy of Adjuvant Temozolomide Plus TTFIELDS (Optune®) Plus Pembrolizumab in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma (2-THE-TOP). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405792	Nicht E2
(258)	NCT02777385	Pembrolizumab in Combination With Cisplatin and Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) in Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02777385	Nicht E2
(259)	NCT02043665	CVA21 and Pembrolizumab in NSCLC & Bladder Cancer (VLA-009 STORM/ KEYNOTE-200). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043665	Nicht E1
(260)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278	Nicht E2
(261)	NCT03226249	PET-Directed Therapy With Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Previously Untreated Classical Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226249	Nicht E2
(262)	NCT03077828	Pembrolizumab and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Relapsed or Refractory Hodgkin Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03077828	Nicht E2
(263)	NCT04249739	Pembrolizumab + Capecitabine / Oxaliplatin (CapeOx) -HER2 Negative and Pembrolizumab + Trastuzumab + Cisplatin/Capecitabine HER2 Positive. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249739	Nicht E1
(264)	NCT03245177	Pembrolizumab in Combination With Radiotherapy in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245177	Nicht E2
(265)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05039801	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(266)	NCT03065400	PD-1 Inhibition in Advanced Myeloproliferative Neoplasms. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03065400	Nicht E1
(267)	NCT02959437	Azacitidine Combined With Pembrolizumab and Epcadostat in Subjects With Advanced Solid Tumors (ECHO-206). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02959437	Nicht E2
(268)	NCT02305186	Safety and Immunological Effect of Pembrolizumab in Resectable or Borderline Resectable Pancreatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02305186	Nicht E1
(269)	NCT03435952	Pembrolizumab With Intratumoral Injection of Clostridium Novyi-NT. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435952	Nicht E2
(270)	NCT05197322	NEOadjuvant Pembrolizumab In Stratified Medicine - ColoRectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05197322	Nicht E1
(271)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007744	Nicht E2
(272)	NCT03879174	Pembrolizumab And Tamoxifen Among Women With Advanced Hormone Receptor Positive Breast Cancer And Esr1 Mutation. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879174	Nicht E2
(273)	NCT02595866	Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595866	Nicht E1
(274)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054	Nicht E2
(275)	NCT05061017	Pixatimod (PG545) Plus Nivolumab in PD-1 Relapsed/Refractory Metastatic Melanoma and NSCLC and With Nivolumab and Low-dose Cyclophosphamide in MSS Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05061017	Nicht E2
(276)	NCT02600143	Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(277)	NCT01174121	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174121	Nicht E1
(278)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03849469	Nicht E2
(279)	NCT05094804	A Study of OR2805, a Monoclonal Antibody Targeting CD163, Alone and in Combination With a PD-1 Inhibitor. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05094804	Nicht E2
(280)	NCT03966456	Real World Study of Four PD-1 Agents in China. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966456	Nicht E2
(281)	NCT02886585	Pembrolizumab In Central Nervous System Metastases. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02886585	Nicht E2
(282)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986426	Nicht E2
(283)	NCT05313243	Pembrolizumab and Brentuximab Vedotin in Patients With Relapsed/Refractory T-cell Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05313243	Nicht E1
(284)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644369	Nicht E1
(285)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04140526	Nicht E2
(286)	NCT03277352	INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03277352	Nicht E2
(287)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667	Nicht E2
(288)	NCT05060432	Study of EOS-448 With Standard of Care and/or Investigational Therapies in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05060432	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(289)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110	Nicht E2
(290)	NCT04999800	Study of Pembrolizumab Combined With Anlotinib in the First Line Therapy for R/M HNSCC With CPS \geq 1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04999800	Nicht E2
(291)	NCT05338580	Clinical Trial of TJ271 Injection Combined With Pembrolizumab in the Treatment of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338580	Nicht E1
(292)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040	Nicht E2
(293)	NCT02837263	PI Pembro in Combination With Stereotactic Body Radiotherapy for Liver Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02837263	Nicht E2
(294)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02661100	Nicht E2
(295)	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04083599	Nicht E2
(296)	NCT02963610	Phase I/II Study of Lenalidomide Plus Pembrolizumab in Patients With Solid Tumors With Expansion in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02963610	Nicht E1
(297)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04244552	Nicht E2
(298)	NCT02346955	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). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02346955	Nicht E2
(299)	NCT04554030	Impact of Immunotherapy on the Sperm Count of Patients With Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554030	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(300)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098132	Nicht E2
(301)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495	Nicht E2
(302)	NCT04268368	Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368	Nicht E1
(303)	NCT04146064	Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064	Nicht E1
(304)	NCT03040791	Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040791	Nicht E2
(305)	NCT03589339	NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339	Nicht E1
(306)	NCT03982004	Epicutaneous Cryoimmunotherapy Combined With Pembrolizumab for Cutaneous Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03982004	Nicht E2
(307)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947	Nicht E2
(308)	NCT04896697	XTX101 Monotherapy and XTX101 and Pembrolizumab Combination Therapy in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04896697	Nicht E2
(309)	NCT04939701	Study of ASP0739 Alone and With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors With NY-ESO-1 Expression Participants. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939701	Nicht E2
(310)	NCT04381650	A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04381650	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(311)	NCT03179436	Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179436	Nicht E2
(312)	NCT03681951	First-time-in-human (FTIH) Study of GSK3145095 Alone and in Combination With Other Anticancer Agents in Adults With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03681951	Nicht E1
(313)	NCT04135352	A Study of Intratumoral/Intralesional Administration of V938 in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced/Metastatic or Recurrent Malignancies (V938-001). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04135352	Nicht E2
(314)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187872	Nicht E2
(315)	NCT05259696	Glycan Mediated Immune Regulation With a Bi-Sialidase Fusion Protein (GLIMMER-01). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05259696	Nicht E1
(316)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329950	Nicht E2
(317)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03755739	Nicht E1
(318)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02646748	Nicht E2
(319)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913337	Nicht E2
(320)	NCT03458455	Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458455	Nicht E2
(321)	NCT05311618	Study of NGM438 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05311618	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(322)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05215574	Nicht E1
(323)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04977453	Nicht E1
(324)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02432963	Nicht E2
(325)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02178722	Nicht E2
(326)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621982	Nicht E2
(327)	NCT05220748	RM-1995 Photoimmunotherapy, as Monotherapy or Combined With Pembrolizumab, in Patients With Advanced CuSCC and HNSCC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05220748	Nicht E1
(328)	NCT04548752	Testing the Addition of Pembrolizumab, an Immunotherapy Cancer Drug to Olaparib Alone as Therapy for Patients With Pancreatic Cancer That Has Spread With Inherited BRCA Mutations. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04548752	Nicht E2
(329)	NCT04164082	Testing the Addition of an Anti-cancer Drug, Pembrolizumab, to the Usual Intravesical Chemotherapy Treatment (Gemcitabine) for the Treatment of BCG-Unresponsive Non-muscle Invasive Bladder Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164082	Nicht E2
(330)	NCT04533451	Testing the Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) With or Without the Usual Chemotherapy Treatment for Patients 70 Years of Age and Older With Advanced Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04533451	Nicht E2
(331)	NCT03793179	Testing the Timing of Pembrolizumab Alone or With Chemotherapy as First Line Treatment and Maintenance in Non-small Cell Lung Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793179	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(332)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02376699	Nicht E2
(333)	NCT03138889	Bempegaldesleukin and Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138889	Nicht E2
(334)	NCT03244384	Testing MK-3475 (Pembrolizumab) After Surgery for Localized Muscle-Invasive Bladder Cancer and Locally Advanced Urothelial Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03244384	Nicht E1
(335)	NCT04267848	Testing the Addition of a Type of Drug Called Immunotherapy to the Usual Chemotherapy Treatment for Non-small Cell Lung Cancer, ALCHEMIST Chemo-IO Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267848	Nicht E2
(336)	NCT03712605	Testing Pembrolizumab Versus Observation in Patients With Merkel Cell Carcinoma After Surgery, STAMP Study. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03712605	Nicht E2
(337)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449	Nicht E2
(338)	NCT03361228	A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Antitumor Activity of INCB001158 Plus Epcadostat, With or Without Pembrolizumab, in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361228	Nicht E2
(339)	NCT03009058	Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058	Nicht E2
(340)	NCT03799003	A Study of ASP1951 in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03799003	Nicht E2
(341)	NCT04485013	TTX-080 HLA-G Antagonist in Subjects With Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485013	Nicht E2
(342)	NCT02635672	Phase I Dose Escalation Study for VIP152 in Patients With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02635672	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(343)	NCT02783300	An Open-label, Dose Escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Clinical Activity of GSK3326595 in Participants With Solid Tumors and Non-Hodgkin's Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02783300	Nicht E2
(344)	NCT02922764	A Study of RGX-104 in Patients With Advanced Solid Malignancies and Lymphoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922764	Nicht E2
(345)	NCT04541108	Phase 0 Master Protocol for CIVO Intratumoral Microdosing of Anti-Cancer Therapies. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04541108	Nicht E2
(346)	NCT04148937	A Study of the CD73 Inhibitor LY3475070 Alone or in Combination With Pembrolizumab in Participants With Advanced Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04148937	Nicht E2
(347)	NCT02194738	Genetic Testing in Screening Patients With Stage IB-III A Non-small Cell Lung Cancer That Has Been or Will Be Removed by Surgery (The ALCHEMIST Screening Trial). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738	Nicht E1
(348)	NCT02903914	Arginase Inhibitor INCB001158 as a Single Agent and in Combination With Immune Checkpoint Therapy in Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02903914	Nicht E2
(349)	NCT05069935	FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935	Nicht E2
(350)	NCT02693535	TAPUR: Testing the Use of Food and Drug Administration (FDA) Approved Drugs That Target a Specific Abnormality in a Tumor Gene in People With Advanced Stage Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535	Nicht E1
(351)	NCT04157985	Evaluation of the Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitors in Patients With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985	Nicht E1
(352)	NCT04659629	NL-201 in Patients With Relapsed or Refractory Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659629	Nicht E1
(353)	NCT03783078	Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy for Advanced Merkel Cell Carcinoma (MK-3475-913). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03783078	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(354)	NCT03544723	Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723	Nicht E1
(355)	NCT03486873	Long-term Safety and Efficacy Extension Study for Participants With Advanced Tumors Who Are Currently on Treatment or in Follow-up in a Pembrolizumab (MK-3475) Study (MK-3475-587/KEYNOTE-587). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03486873	Nicht E1
(356)	NCT04898751	Analysis of Reporting of Cutaneous Toxicities Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04898751	Nicht E7
(357)	NCT02890368	Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368	Nicht E2
(358)	NCT04116320	Focused Ultrasound Ablation and PD-1 Antibody Blockade in Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04116320	Nicht E2
(359)	NCT03432741	Direct Tumor Microinjection and FDG-PET in Testing Drug Sensitivity in Patients With Relapsed or Refractory Non-Hodgkin Lymphoma, Hodgkin Lymphoma, or Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432741	Nicht E2
(360)	NCT04631731	Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731	Nicht E4
(361)	NCT03747484	Gene-Modified Immune Cells (FH-MCVA2TCR) in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747484	Nicht E2
(362)	NCT04701918	Pembrolizumab And Cryoablation In Urothelial Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04701918	Nicht E2
(363)	NCT04847466	Immunotherapy Combination: Irradiated PD-L1 CAR-NK Cells Plus Pembrolizumab Plus N-803 for Subjects With Recurrent/Metastatic Gastric or Head and Neck Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04847466	Nicht E2
(364)	NCT03988647	Palliative RT & Anti-PD-1/PD-L1 Checkpoint Blockade in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988647	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(365)	NCT03058289	A Phase ½ Safety Study of Intratumorally Dosed INT230-6. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03058289	Nicht E2
(366)	NCT04115410	PD-1 Immune Checkpoint Inhibitors and Immune-Related Adverse Events: a Cohort Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04115410	Nicht E1
(367)	NCT02449837	Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449837	Nicht E1
(368)	NCT02451930	A Study of the Combination of Necitumumab (LY3012211) and Pembrolizumab (MK3475) in Participants With NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451930	Nicht E2
(369)	NCT02721732	Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732	Nicht E1
(370)	NCT04418219	Breast Cancer Vaccine in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Persistent, Recurrent, or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04418219	Nicht E2
(371)	NCT02658097	Pembrolizumab Alone or Sequentially Following Single Fraction Non-ablative Radiation to One of the Target Lesions, in Previously Treated Patients With Stage IV NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658097	Nicht E2
(372)	NCT04960618	Pembrolizumab in Combination With Gemcitabine in People With Advanced Mycosis Fungoides or Sézary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04960618	Nicht E2
(373)	NCT05159778	Phase 2 Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Patients With HR+/HER2- Metastatic Breast Cancer (mBCA). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159778	Nicht E1
(374)	NCT03289819	Neoadjuvant Pembrolizumab(Pbr)/Nab-Paclitaxel Followed by Pbr/Epirubicin/Cyclophosphamide in TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03289819	Nicht E2
(375)	NCT03591276	Phase 1b Study of Pegylated Liposomal Doxorubicin and Pembrolizumab in Endocrine-resistant Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591276	Nicht E1
(376)	NCT03012230	Pembrolizumab and Ruxolitinib Phosphate in Treating Patients With Metastatic Stage IV Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012230	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(377)	NCT04305795	An Open-label Study Using ASP-1929 Photoimmunotherapy in Combination With Anti-PD1 Therapy in EGFR Expressing Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04305795	Nicht E1
(378)	NCT03051659	A Randomized Phase II Study Of Eribulin Mesylate With or Without Pembrolizumab For Metastatic Hormone Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051659	Nicht E2
(379)	NCT03617224	Pembrolizumab and Total Skin Electron Beam Radiotherapy in Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03617224	Nicht E2
(380)	NCT04454528	BreastVax: Radiation Boost to Enhance Effectiveness of Immune Checkpoint Blockade Therapy in Operable Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04454528	Nicht E1
(381)	NCT05033756	Comprehensive Analysis of Predictors of the Treatment With Pembrolizumab and Olaparib in Patients With Unresectable or Metastatic HER2 Negative Breast Cancer and a Deleterious Germline Mutation or a Homologous Recombination Deficiency (COMPRENDO. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05033756	Nicht E2
(382)	NCT03237572	Focused Ultrasound and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237572	Nicht E2
(383)	NCT02977468	Effects of MK-3475 (Pembrolizumab) on the Breast Tumor Microenvironment in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977468	Nicht E1
(384)	NCT03366844	Breast Cancer Study of Preoperative Pembrolizumab + Radiation. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03366844	Nicht E2
(385)	NCT03121352	Carboplatin, Nab-Paclitaxel and Pembrolizumab for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03121352	Nicht E2
(386)	NCT04443348	Pre-op Pembro + Radiation Therapy in Breast Cancer (P-RAD). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04443348	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(387)	NCT04251169	Pembrolizumab + Paclitaxel in Hormone Receptor-positive (HR+)/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-negative (HER2-) Non-luminal (by PAM50) Advanced Breast Cancer After Cyclin-dependent Kinase 4/6 (CDK4/6) Inhibitors Progression. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04251169	Nicht E2
(388)	NCT05286437	Phase II Lenvatinib and Pembrolizumab in Endocrine Resistant Breast Cancer With Letrozole. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05286437	Nicht E1
(389)	NCT03632941	A Study to Evaluate Concurrent VRP-HER2 Vaccination and Pembrolizumab for Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632941	Nicht E2
(390)	NCT03051672	Phase II PEMBROLIZUMAB + PALLIATIVE RADIOTHERAPY IN BC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03051672	Nicht E2
(391)	NCT04683679	A Study of Radiation Therapy With Pembrolizumab and Olaparib in Women Who Have Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683679	Nicht E2
(392)	NCT03225547	Study of Pembrolizumab and Mifepristone in Patients With Advanced HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225547	Nicht E2
(393)	NCT02999477	A Study Of Changes In PD-L1 Expression During Preoperative Treatment With Nab-Paclitaxel And Pembrolizumab In Hormone Receptor-Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999477	Nicht E1
(394)	NCT03734809	NEO-SPACE Trial: Pembrolizumab and Chemoradiation in Nasopharyngeal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734809	Nicht E2
(395)	NCT03804944	Converting HR+ Breast Cancer Into an Individualized Vaccine. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03804944	Nicht E2
(396)	NCT02971748	Pembrolizumab in Treating Patients With Hormone Receptor Positive, Localized Inflammatory Breast Cancer Who Are Receiving Hormone Therapy and Did Not Achieve a Pathological Complete Response to Chemotherapy. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971748	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(397)	NCT02447003	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Monotherapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (MK-3475-086/KEYNOTE-086). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02447003	Nicht E1
(398)	NCT05203445	A Study of Olaparib and Pembrolizumab in People With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) or Hormone Receptor-positive HER2-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05203445	Nicht E1
(399)	NCT03599453	Chemokine Modulation Therapy and Pembrolizumab in Treating Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03599453	Nicht E2
(400)	NCT02752685	Phase II Study of Pembrolizumab and Nab-paclitaxel in HER-2 Negative Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02752685	Nicht E1
(401)	NCT04373031	Pembrolizumab, IRX-2, and Chemotherapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04373031	Nicht E1
(402)	NCT03393845	Study of Pembrolizumab Plus Fulvestrant in Hormone Receptor Positive, HER-2 Negative Advanced/Metastatic Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03393845	Nicht E2
(403)	NCT04095689	Docetaxel Chemotherapy and Pembrolizumab Plus Interleukin-12 Gene Therapy in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04095689	Nicht E2
(404)	NCT03032107	A Study Of Pembrolizumab In Combination With Trastuzumab-DM1. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03032107	Nicht E2
(405)	NCT04468061	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab in Metastatic TNBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04468061	Nicht E2
(406)	NCT03546426	Pembrolizumab Plus Autologous Dendritic Cell Vaccine in Patients With PD-L1 Negative Advanced Mesothelioma Who Have Failed Prior Therapies. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546426	Nicht E2
(407)	NCT03989089	Study of Pembrolizumab in Metastatic HER2-negative Breast Cancer Patients With APOBEC3B Mutation. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03989089	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(408)	NCT03988036	A Study With Pembrolizumab in Combination With Dual Anti-HER2 Blockade With Trastuzumab and Pertuzumab in Early Breast Cancer Patients With Molecular HER2-enriched Intrinsic Subtype (Keyriched-1). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988036	Nicht E2
(409)	NCT03725059	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo in Combination With Neoadjuvant Chemotherapy & Adjuvant Endocrine Therapy in the Treatment of Early-Stage Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative (ER+/HER2-) Breast Cancer (MK-3475-756/KEYNOTE-756). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03725059	Nicht E2
(410)	NCT03362060	PVX-410 Vaccine Plus Pembrolizumab in HLA-A2+ Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03362060	Nicht E2
(411)	NCT03095352	Pembrolizumab With Carboplatin Compared to Carboplatin Alone in Breast Cancer Patients With Chest Wall Disease. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095352	Nicht E2
(412)	NCT01676753	Phase 1b Trial of Dinaciclib With Pembrolizumab for Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01676753	Nicht E1
(413)	NCT02622074	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Chemotherapy as Neoadjuvant Treatment for Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-173/KEYNOTE-173). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622074	Nicht E1
(414)	NCT02768701	Study Of Single-dose Cyclophosphamide +Pembrolizumab In Patients With Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02768701	Nicht E1
(415)	NCT03639948	Neoadjuvant Phase II Study of Pembrolizumab And Carboplatin Plus Docetaxel in Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03639948	Nicht E2
(416)	NCT03139851	Evaluation of Pembrolizumab in Lymphopenic Metastatic Breast Cancer Patients Treated With Metronomic Cyclophosphamide. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03139851	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(417)	NCT04024800	Establishing the Recommended Biological Dose for AE37 Peptide Vaccine in Combination With Pembrolizumab That Will Enhance the Tumor-specific Immune Response and Demonstrate Efficacy in Patients With Advanced Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04024800	Nicht E2
(418)	NCT04683445	Efficacy and Safety of Eribulin in the Treatment of Advanced Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04683445	Nicht E2
(419)	NCT04191135	Study of Olaparib Plus Pembrolizumab Versus Chemotherapy Plus Pembrolizumab After Induction With First-Line Chemotherapy Plus Pembrolizumab in Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-7339-009/KEYLYNK-009). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04191135	Nicht E2
(420)	NCT04990921	Study of Palliative Radiation Combined With Pembrolizumab in Unresectable Metastatic Stage IV Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990921	Nicht E2
(421)	NCT05318469	Ivermectin and Pembrolizumab for the Treatment of Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05318469	Nicht E1
(422)	NCT02129556	Anti-PD-1 Monoclonal Antibody in Advanced, Trastuzumab-resistant, HER2-positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129556	Nicht E1
(423)	NCT02778685	Pembrolizumab, Endocrine Therapy, and Palbociclib in Treating Postmenopausal Patients With Newly Diagnosed Metastatic Stage IV Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02778685	Nicht E2
(424)	NCT02734290	Standard of Care Chemotherapy Plus Pembrolizumab for Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02734290	Nicht E2
(425)	NCT03145961	A Trial Using ctDNA Blood Tests to Detect Cancer Cells After Standard Treatment to Trigger Additional Treatment in Early Stage Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03145961	Nicht E1
(426)	NCT04427293	Preoperative Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (TNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427293	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(427)	NCT03841747	Paclitaxel Plus Pembrolizumab vs. Paclitaxel Weekly in ER+ Luminal B Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841747	Nicht E2
(428)	NCT04895358	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy Versus Placebo Plus Chemotherapy for HR+/HER2- Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Breast Cancer (MK-3475-B49/KEYNOTE-B49). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895358	Nicht E2
(429)	NCT05112536	Trilaciclib, a CDK4/6 Inhibitor, in Patients With Early-Stage Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05112536	Nicht E1
(430)	NCT03492918	Pembrolizumab in Combination With Paclitaxel in the Hormone Receptor-positive Metastatic Breast Cancer With High Tumor Mutational Burden Selected by Whole Exome Sequencing: Korean Cancer Study Group Trial (KCSG BR20-16). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492918	Nicht E1
(431)	NCT03025035	Pembrolizumab in Combination With Olaparib in Advanced BRCA-mutated or HDR-defect Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025035	Nicht E2
(432)	NCT03036488	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs Placebo Plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy in Participants With Triple Negative Breast Cancer (TNBC) (MK-3475-522/KEYNOTE-522). ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03036488	Nicht E2
(433)	NCT02730130	Study to Assess the Efficacy of Pembrolizumab Plus Radiotherapy in Metastatic Triple Negative Breast Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02730130	Nicht E1
(434)	NCT03272334	Her2-BATS and Pembrolizumab in Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272334	Nicht E1
(435)	NCT04946227	Pembrolizumab and Paclitaxel in Hormone Receptor-positive, hyperMUTATED Metastatic Breast Cancer Identified by Whole exome sequencing (MUTATION2 ⁺). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04946227	Nicht E2
(436)	NCT03732391	Phase 2 Study of Pembrolizumab+Carboplatin in Breast Related Cancer Antigen-related Metastatic Breast Cancer (PEMBRACA). ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732391	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(437)	NCT03971045	Pembrolizumab and Oral Metronomic Cyclophosphamide in Patients With Chest Wall Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03971045	Nicht E2
(438)	NCT05163223	Therapeutic Cancer Vaccine (AST-301, pNGVL3-hICD) in Patients With Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05163223	Nicht E1
(439)	NCT04448886	Sacituzumab Govitecan +/- Pembrolizumab In HR+ / HER2 - MBC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04448886	Nicht E2
(440)	NCT04190056	Pembrolizumab and Tamoxifen With or Without Vorinostat for the Treatment of Estrogen Receptor Positive Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04190056	Nicht E2
(441)	NCT03515798	Study of Immunotherapy in Combination With Chemotherapy in HER2-negative Inflammatory Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515798	Nicht E2
(442)	NCT02996474	Pembrolizumab and Decitabine for Refractory or Relapsed Acute Myeloid Leukemia. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996474	Nicht E1
(443)	NCT02990845	Pembrolizumab and Exemestane/ Leuprolide in Premenopausal HR+/ HER2- Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990845	Nicht E1
(444)	NCT03310957	Safety and Efficacy of SGN-LIV1A Plus Pembrolizumab for Patients With Locally-Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03310957	Nicht E2
(445)	NCT04789096	Tucatinib Together With Pembrolizumab and Trastuzumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04789096	Nicht E2
(446)	NCT02971761	Pembrolizumab and Enobosarm in Treating Patients With Androgen Receptor Positive Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971761	Nicht E1
(447)	NCT02819518	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Plus Chemotherapy vs. Placebo Plus Chemotherapy for Previously Untreated Locally Recurrent Inoperable or Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-355/KEYNOTE-355). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02819518	Nicht E2
(448)	NCT03106415	Pembrolizumab and Binimetinib in Treating Patients With Locally Advanced or Metastatic Triple Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106415	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(449)	NCT03197389	Effect of Pembrolizumab (Keytruda®) on Biomarkers in Early Breast Cancer.. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03197389	Nicht E1
(450)	NCT05174832	Induction of Cisplatin/Nab-paclitaxel/Pembrolizumab Followed by Olaparib/Pembrolizumab Maintenance in mTNBC Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05174832	Nicht E1
(451)	NCT02648477	Pembrolizumab and Doxorubicin Hydrochloride or Anti-Estrogen Therapy in Treating Patients With Triple-Negative or Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02648477	Nicht E1
(452)	NCT02513472	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Eribulin Mesylate in Combination With Pembrolizumab in Participants With Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (mTNBC). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02513472	Nicht E1
(453)	NCT02555657	Study of Single Agent Pembrolizumab (MK-3475) Versus Single Agent Chemotherapy for Metastatic Triple Negative Breast Cancer (MK-3475-119/KEYNOTE-119). ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02555657	Nicht E1
(454)	NCT03644589	Effect of Pembrolizumab and Cisplatin on Metastatic, Locally Recurrent or Inoperable Triple-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03644589	Nicht E2
(455)	NCT03025880	Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Pembrolizumab and Gemcitabine in HER2-negative ABC. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025880	Nicht E2
(456)	NCT03720431	TTAC-0001 and Pembrolizumab Phase Ib Combination Trial in Metastatic Triple-negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03720431	Nicht E1
(457)	NCT03747120	Neoadjuvant Her2-targeted Therapy and Immunotherapy With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747120	Nicht E2
(458)	NCT05082259	ASTEROID: A Trial of ASTX660 in Combination With Pembrolizumab. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082259	Nicht E2
(459)	NCT02395627	Reversing Therapy Resistance With Epigenetic-Immune Modification. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395627	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(460)	NCT03184558	Bemcentinib (BGB324) in Combination With Pembrolizumab in Patients With TNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03184558	Nicht E2
(461)	NCT02303366	Pilot Study of Stereotactic Ablation for Oligometastatic Breast Neoplasia in Combination With the Anti-PD-1 Antibody MK-3475. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303366	Nicht E2
(462)	NCT04265872	Bortezomib Followed by Pembrolizumab and Cisplatin in metTNBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04265872	Nicht E2
(463)	NCT03018080	Pilot Study of Paclitaxel Plus Pembrolizumab in Metastatic HER2-Negative Breast Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03018080	Nicht E2
(464)	NCT03222856	Ph II Study of Pembrolizumab & Eribulin in Patients With HR+/HER2- MBC Previously Treated With Anthracyclines & Taxanes. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222856	Nicht E2
(465)	NCT03954067	A Study of an Intratumoral Oncolytic Virus in Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954067	Nicht E1
(466)	NCT03952325	Tesetaxel Plus 3 Different PD-(L)1 Inhibitors in Patients With Triple-Negative MBC and Tesetaxel Monotherapy in Patients With HER2-Negative MBC. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03952325	Nicht E2
(467)	NCT04571632	Clinical Trial of SBRT and Systemic Pembrolizumab With or Without Avelumab/Ipilimumab +Dendritic Cells in NSCLC. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04571632	Nicht E1
(468)	NCT03260322	A Multiple-dose Study of ASP8374, an Immune Checkpoint Inhibitor, as a Single Agent and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Solid Tumors. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03260322	Nicht E2
EU-CTR			
(469)	2012-003030-17	Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(470)	2012-004907-10	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10	Nicht E1
(471)	2014-000185-22	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Trial of Talimogene Laherparepvec in Combination With MK-3475 for Treatment of Previously Untreated, Unresected, Stage IIIB to IVM1c Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000185-22	Nicht E1
(472)	2014-004065-25	Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004065-25	Nicht E1
(473)	2014-004944-37	Adjuvant immunotherapy with anti-PD-1 monoclonal antibody Pembrolizumab (MK-3475) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, double-blind Phase 3 trial o [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004944-37	Nicht E1
(474)	2014-005386-67	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label, Basket Trial to Evaluate the Safety of Talimogene Laherparepvec Injected into Liver Tumors Alone and in Combination With Systemic Pembrolizumab in Phase 1b an [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005386-67	Nicht E1
(475)	2015-000417-44	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.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44	Nicht E1
(476)	2015-000681-55	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. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(477)	2015-003120-31	Phase 2 Study Comparing Pembrolizumab with Intermittent/Short-term Dual MAPK Pathway Inhibition Plus Pembrolizumab in patients harboring the BRAFV600 mutation (IPemBra). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003120-31	Nicht E2
(478)	2015-003153-18	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18	Nicht E1
(479)	2015-004991-31	A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Epacadostat or Placebo in Subjects with Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004991-31	Nicht E2
(480)	2016-001925-15	Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant me [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15	Nicht E1
(481)	2016-002076-28	Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28	Nicht E1
(482)	2016-002114-50	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50	Nicht E2
(483)	2016-003832-19	A Phase II, Open Study to Assess Efficacy and Safety of Rigosertib in Patients with Recessive Dystrophic Epidermolysis bullosa associated Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(484)	2016-004154-15	A phase II, multicentric, open label, non-randomized, interventional study of Pembrolizumab in combination with Electrochemotherapy in patients with unresectable melanoma with superficial or superf [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004154-15	Nicht E1
(485)	2016-004289-25	A Phase ½ 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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25	Nicht E1
(486)	2016-004372-22	A Phase 1-2 Study of Ti-061 Alone and in combination with other anti-cancer agents in Patients with Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004372-22	Nicht E2
(487)	2016-004387-18	A PHASE III, OPEN-LABEL, MULTICENTER, TWO ARM, RANDOMIZED STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY AND SAFETY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED AD [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004387-18	Nicht E1
(488)	2016-004461-47	A Phase 1b/2, Open-label, Multicenter, Dose-escalation and Expansion Trial of Intratumoral SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastati [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004461-47	Nicht E1
(489)	2016-005197-35	A Phase III Randomized Trial Comparing Physician/Patient Choice of Either High Dose Interferon or Ipilimumab to MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients with High Risk Resected Melanoma.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35	Nicht E1
(490)	2017-000300-26	A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(491)	2017-000433-30	Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in Cutaneous T cell lymphoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000433-30	Nicht E1
(492)	2017-000594-37	A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37	Nicht E1
(493)	2017-001050-33	An open-label Phase Ib/ II, multi-center study of 4SC-202 in Combination with Pembrolizumab in Patients with Unresectable Stage III/Metastatic Stage IV Cutaneous Melanoma primary refractory/non-res [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33	Nicht E1
(494)	2017-002435-42	DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42	Nicht E1
(495)	2017-002454-36	A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36	Nicht E2
(496)	2017-002474-39	An open-label first-in-human phase 1/2a study to evaluate safety, feasibility and efficacy of multiple dosing with individualised VB10.NEO or VB10.NEO and bempegaldesleukin (NKTR-214) immunotherapy [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39	Nicht E1
(497)	2017-003038-98	An evaluation of the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003038-98	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(498)	2017-003556-23	A Phase 2, single arm study on dacarbazine (DTIC) followed by immunotherapy re-challenge in unresectable or metastatic melanoma with primary resistance to PD-1/PD-L1 or PD-1 + CTLA4 Blockade Pre [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23	Nicht E1
(499)	2017-003634-93	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Mel [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93	Nicht E1
(500)	2017-003765-10	Immunotherapy Followed By EGFR Inhibitor In Locally Advanced Or Metastatic Squamous Cell Cancer Of The Skin: Tackling Primary And Secondary Resistance. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003765-10	Nicht E1
(501)	2018-000610-38	A randomized, open-label, phase II open platform study evaluating the efficacy and safety of novel spartalizumab (PDR001) combinations in previously treated unresectable or metastatic melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38	Nicht E1
(502)	2018-000669-35	Adjuvant Therapy with Pembrolizumab versus Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma: A Randomized, Double-blind Phase 3 Study (KEYNOTE 716). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000669-35	Nicht E1
(503)	2018-000759-41	A PHASE II TWO COHORT STUDY EVALUATING THE SAFETY AND EFFICACY OF COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZUMAB IN BRAFV600 WILD-TYPE MELANOMA WITH CENTRAL NERVOUS SYSTEM METASTASES AND COBIMETINIB PLUS ATEZOLIZU [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41	Nicht E2
(504)	2018-000875-34	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(505)	2018-001360-39	A Phase II Randomized Controlled Trial of Neoadjuvant Pembrolizumab with Radiotherapy and Adjuvant Pembrolizumab in Patients with High-Risk, Localized Soft Tissue Sarcoma of the Extremity. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001360-39	Nicht E1
(506)	2018-001608-12	A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12	Nicht E1
(507)	2018-001773-24	A PHASE II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF RO7198457 IN COMBINATION WITH PEMBROLIZUMAB VERSUS PEMBROLIZUMAB IN PATIENTS WITH PREVIOUSLY UNTREATED ADVANCED M [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001773-24	Nicht E1
(508)	2018-001974-76	A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76	Nicht E1
(509)	2018-002518-10	A Multicenter, Open-label, Phase 2 Trial to Assess the Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) in Participants with Advanced Melanoma Previousl [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002518-10	Nicht E1
(510)	2018-002520-16	A Phase 3 Randomized, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) and Lenvatinib (E7080/MK-7902) Versus Pembrolizumab Alone as First-line Intervention in [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002520-16	Nicht E1
(511)	2018-002601-57	A Phase 3 Open-label, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) as First-line Therapy in Participants With Advanced Merkel Cell Carcinoma (KEYNOTE-913)). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002601-57	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(512)	2018-002844-10	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients with Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002844-10	Nicht E1
(513)	2018-003352-20	An open label, multicenter extension study in patients previously enrolled in a Genentech and/or F. Hoffmann-La Roche Ltd sponsored atezolizumab study (IMBRELLA B). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003352-20	Nicht E2
(514)	2018-003616-49	The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49	Nicht E2
(515)	2018-003716-47	A first-in-human, open-label, dose-escalation trial with expansion cohorts to evaluate safety of GEN1042 in subjects with malignant solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003716-47	Nicht E1
(516)	2018-004003-39	A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39	Nicht E1
(517)	2019-000132-25	A Phase 1/2a Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Relatlimab Administered in Combination with Ipilimumab or Ipilimumab Alone in Participants with Unresectable or Metastatic [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25	Nicht E1
(518)	2019-001399-13	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable NRAS Melanoma: A Phase Ib/II Trial of Trametinib plus Hydroxychloroquine in Patients with NRAS Melanoma. CHLORO TRAM MEL. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13	Nicht E1
(519)	2019-001409-26	A Multicenter Phase 2, Open-Label Study of Intratumoral Tavokinogene Telseplasmid (tavo, pIL-12) plus Electroporation in Combination with Intravenous Pembrolizumab in Patients with Stage III/IV Mel [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(520)	2019-001879-37	A Phase ½, First-in-Human, Open-label, Dose Escalation Study of GB1275 Monotherapy and in Combination with an Anti-PD-1 Antibody in Patients with Specified Advanced Solid Tumors or in Combination [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001879-37	Nicht E1
(521)	2019-001906-61	Phase 2 Study of Talimogene Laherparepvec in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Unresectable/Metastatic Stage IIIB-IVM1d Melanoma Who Have Progressed on Prior Anti PD-1 Based Therapy. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001906-61	Nicht E1
(522)	2019-001923-11	Phase 1/2a Clinical Trial of BI-1206, a Monoclonal Antibody to CD32b (FcγRIIB), in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors Previously Treated with Anti-PD1 or Anti-PDL [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001923-11	Nicht E1
(523)	2019-001998-90	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001998-90	Nicht E1
(524)	2019-002034-36	A Phase 2, Randomized Clinical Study of Intravenous or Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants with Advanced/Metas [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002034-36	Nicht E1
(525)	2019-003703-35	A Phase ½ Open Label, Multi-Arm, Multicenter Study of MK-1308 in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003703-35	Nicht E1
(526)	2019-003847-31	A first-in-human, two-part, open-label, clinical study to assess the safety, tolerability and activity of intravenous doses of ICT01 as monotherapy and in combination with an immune checkpoint inhi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003847-31	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(527)	2019-003956-35	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02A. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003956-35	Nicht E1
(528)	2019-003977-24	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02B. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003977-24	Nicht E1
(529)	2019-003978-22	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants with Melanoma (KEYNOTE-U02): Substudy 02C. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003978-22	Nicht E1
(530)	2019-004046-16	A Phase ½ 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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16	Nicht E1
(531)	2019-004233-16	INDUCING REMISSION IN MELANOMA PATIENTS WITH CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY USING FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004233-16	Nicht E1
(532)	2020-000505-80	A phase I/IIa study of intra-tumoral BT-001 (TG6030) administered alone and in combination with pembrolizumab in patients with cutaneous or, subcutaneous lesions or easily injectable lymph nodes of [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000505-80	Nicht E1
(533)	2020-002626-86	A randomized, open-label, controlled phase III trial comparing the pembrolizumab platinum based chemotherapy combination with pembrolizumab monotherapy in first line treatment of non small-cell lun [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002626-86	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(534)	2020-003742-36	A Phase ½ Open-Label Rolling-Arm Umbrella Platform Design of Investigational Agents With or Without Pembrolizumab or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma (KEYMAKER-U02): Substudy 02D. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003742-36	Nicht E1
(535)	2020-004426-36	A Phase II single-arm study of pembrolizumab plus lenvatinib in previously treated classic Kaposi sarcoma (CKS). EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004426-36	Nicht E1
(536)	2020-004850-31	A PHASE 3, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF ENCORA FENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS PLACEBO PLUS PEMBROLIZUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE METASTATIC OR UNRES [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004850-31	Nicht E2
(537)	2021-000058-24	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis.. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24	Nicht E1
(538)	2021-001329-29	A Multicenter, Open-Label, Phase I/II Study of EOS884448 in combination with standard of care and/or investigational therapies in participants with advanced solid tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001329-29	Nicht E1
(539)	2021-001557-31	A Phase 2, Open-label, Multicenter, Cohort Study of Nemvaleukin Alfa (ALKS 4230) Monotherapy Administered Subcutaneously in Patients With Advanced Cutaneous Melanoma or Intravenously in Patients Wi [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001557-31	Nicht E1
(540)	2021-001568-10	An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001568-10	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(541)	2021-001722-21	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 [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21	Nicht E1
(542)	2021-002037-42	An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42	Nicht E1
(543)	2021-004594-32	An open-label, randomized, Phase 3 clinical trial of IO102-IO103 in combination with pembrolizumab versus pembrolizumab alone in patients with previously untreated, unresectable, or metastatic (adv [...]. EU Clinical Trials Register. 0000. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004594-32	Nicht E1
ICTRP			
(544)	ACTRN12616001637437	Phase I Study of Complete Freund's Adjuvant (CFA) in Patients with Refractory and Relapsed Solid Tumours. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12616001637437	Nicht E2
(545)	ACTRN12617001621303	Novel Triple Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617001621303	Nicht E1
(546)	ChiCTR1900024899	A case records based retrospective study for Patients With Multiple Liver Metastases of Melanoma Treated by Cryoablation combined with Transarterial Infusion of Pembrolizumab (CATAP). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR1900024899	Nicht E1
(547)	CTRI/2018/12/016591	Safety of Pembrolizumab in advanced lung cancer or melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2018/12/016591	Nicht E1
(548)	DRKS00008771	Adjuvant Immunotherapy With Anti-PD-1 Monoclonal Antibody Pembrolizumab (MK- 3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage III Melanoma: A Randomized, Double- Blind Phase 3 Trial of the EORTC Melanoma Group. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00008771	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(549)	DRKS00014063	Case register study to capture the efficacy of Ipilimumab and other therapies after treatment with Nivolumab or Pembrolizumab in Ipilimumab naive patients with stage IV or non-resectable stage III metastatic melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00014063	Nicht E1
(550)	DRKS00016064	Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant melanoma with bone involvement. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00016064	Nicht E1
(551)	EUCTR2012-003030-17-ES	Estudio del fármaco MK-3475 frente a la quimioterapia de uso común para el tratamiento del melanoma avanzado (cáncer de piel que se ha extendido a otras partes del cuerpo). ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003030-17-ES	Nicht E1
(552)	EUCTR2012-004907-10-GB	MK-3475 Compared to Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004907-10-GB	Nicht E1
(553)	EUCTR2014-000185-22-SE	MK 3475 With or Without Talimogene Laherparepvec in Unresected Melanoma. ICTRP. 2015. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000185-22-SE	Nicht E1
(554)	EUCTR2014-004065-25-GB	A Randomised Phase II Trial of Pembrolizumab and Radiotherapy in the treatment of advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004065-25-GB	Nicht E1
(555)	EUCTR2014-004944-37-DK	Immunotherapeutic treatment with Pembrolizumab (antibody) in melanoma patients at high risk of recurrence after complete surgical resection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-004944-37-DK	Nicht E1
(556)	EUCTR2015-000417-44-GB	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. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-000417-44-GB	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(557)	EUCTR2015-003120-31-NL	Study in which melanoma patients are treated with pembrolizumab combined with dabrafenib and trametinib. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003120-31-NL	Nicht E2
(558)	EUCTR2015-003153-18-DE	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). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003153-18-DE	Nicht E1
(559)	EUCTR2015-004991-31-SE	Phase 3 Study of Epacadostat and Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004991-31-SE	Nicht E2
(560)	EUCTR2016-001925-15-DE	Effects of a treatment with Denosumab, applied together with either Nivolumab oder Pembrolizumab, in patients with skin cancer and bone metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-001925-15-DE	Nicht E1
(561)	EUCTR2016-002114-50-SE	A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002114-50-SE	Nicht E2
(562)	EUCTR2016-004154-15-IT	Pembrolizumab in combination with Electrochemotherapy in patients with unresectable melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004154-15-IT	Nicht E1
(563)	EUCTR2016-004461-47-DE	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and Head and Neck Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004461-47-DE	Nicht E1
(564)	EUCTR2016-005197-35-IE	A clinical trial to compare the effects, good and/or bad, of the experimental drug MK-3475 (also called pembrolizumab) to the usual treatment of either interferon alfa-2b or ipilimumab for patients with melanoma that has been successfully treated with surgery but has a high probability of coming back. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005197-35-IE	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(565)	EUCTR2017-000300-26-ES	Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000300-26-ES	Nicht E2
(566)	EUCTR2017-001050-33-DE	Eine offene, multizentrische Phase Ib/II Studie mit 4SC-202 in Kombination mit Pembrolizumab bei Patienten mit einem Melanom der Haut im nicht-resezierbaren Stadium III oder metastasierten Stadium IV, primär refraktär oder ohne Ansprechen auf eine vorherige Behandlung mit einem Anti-PD-1 Antikörper. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-001050-33-DE	Nicht E1
(567)	EUCTR2017-002435-42-GB	DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002435-42-GB	Nicht E1
(568)	EUCTR2017-003038-98-IT	To evaluate the efficacy beyond progression of vemurafenib combined with cobimetinib associated with local treatment compared to second-line treatment in patients with BRAFV600 mutation-positive metastatic melanoma in focal progression with first-line combined vemurafenib and cobimetinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003038-98-IT	Nicht E1
(569)	EUCTR2017-003556-23-DE	Preconditioning of Tumor, Tumor Microenvironment and the Immune System to Immunotherapy (PROMIT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003556-23-DE	Nicht E1
(570)	EUCTR2017-003634-93-GB	A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003634-93-GB	Nicht E1
(571)	EUCTR2018-000875-34-DK	Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000875-34-DK	Nicht E1
(572)	EUCTR2018-002518-10-ES	Phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma in anti-PD-1/L1-exposed participants. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002518-10-ES	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(573)	EUCTR2018-002518-10-SE	Phase 2 study of lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma in anti-PD-1/L1-exposed participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002518-10-SE	Nicht E1
(574)	EUCTR2018-002520-16-ES	Pembrolizumab plus Lenvatinib as First-line Intervention for Advanced Melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002520-16-ES	Nicht E1
(575)	EUCTR2018-002844-10-GB	Study of SCIB1 in melanoma (skin cancer) patients receiving pembrolizumab. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002844-10-GB	Nicht E1
(576)	EUCTR2018-003616-49-FI	The effect and influence of seasonal prophylactic influenza vaccination to the immunessystem in patients receiving PD-1 melanoma treatment. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003616-49-FI	Nicht E2
(577)	EUCTR2018-003716-47-DK	GEN1042 safety trial in patients with malignant solid tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-003716-47-DK	Nicht E1
(578)	EUCTR2019-001409-26-IT	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001409-26-IT	Nicht E1
(579)	EUCTR2019-001409-26-PL	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001409-26-PL	Nicht E1
(580)	EUCTR2019-001998-90-ES	A Phase ½ Study of ALKS 4230 Administered Intravenously as Monotherapy and in Combination with Pembrolizumab in Subjects with Advanced Solid Tumors- ARTISTRY-1. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001998-90-ES	Nicht E1
(581)	EUCTR2019-002034-36-GB	A Phase 2, Randomized Clinical Study of Intravenous or Intratumoral Administration of V937 in Combination with Pembro. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002034-36-GB	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(582)	EUCTR2019-003956-35-FR	Ph ½ Substudy of Oncological Treatment(s) in PD-1 Refractory MEL. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-003956-35-FR	Nicht E1
(583)	EUCTR2019-004046-16-GB	Phase ½ Study of IMC-F106C in Advanced PRAME-Positive Cancers. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004046-16-GB	Nicht E1
(584)	EUCTR2020-000505-80-BE	A phase I/IIa clinical study of BT-001 in the treatment of patients with metastatic or advanced solid cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000505-80-BE	Nicht E1
(585)	EUCTR2020-003742-36-FR	Ph ½ Substudy of Oncological Treatment(s) in PD-1 naïve or PD-1 exposed participants with MBM. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-003742-36-FR	Nicht E1
(586)	EUCTR2021-000058-24-NL	Patient preference for administration of cancer immunotherapy via an elastomeric pump. A patient preference study and an economic analysis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-000058-24-NL	Nicht E1
(587)	EUCTR2021-002037-42-SE	A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002037-42-SE	Nicht E1
(588)	ISRCTN80472712	Testing IMM60 in combination with pembrolizumab in melanoma and non-small cell lung cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN80472712	Nicht E1
(589)	JPRN-JMA-IIA00410	Phase1b/2 investigator-initiated safety and efficacy clinical trial of combination therapy of intracutaneous GEN0101 with intravenous Pembrolizumab in patients who have advanced melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JMA-IIA00410	Nicht E2
(590)	JPRN-jRCT2031210417	A Study of TAK-981 Given With Pembrolizumab in Participants With Select Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210417	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(591)	JPRN-jRCT2051190009	GEN0101 and pembrolizumab combination therapy in patients with advanced melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051190009	Nicht E2
(592)	JPRN-jRCT2051210120	An investigator-initiated phase II trial of IMMune checkpoint inhibitor And niraparib for patients with homologous recombination repair GENE-mutated unresectable/recurrent advanced solid tumor. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210120	Nicht E1
(593)	JPRN-jRCTs031190202	Imatinib and Pembrolizumab combination therapy for advanced KIT-mutant melanoma: a phase I/II trial (IMPAKT trial). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031190202	Nicht E2
(594)	JPRN-UMIN000026925	Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026925	Nicht E1
(595)	JPRN-UMIN000034302	Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000034302	Nicht E1
(596)	KCT0004145	Anti-PD-1 agent with radiotherapy in previously untreated, surgically unresectable metastatic melanoma. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=KCT0004145	Nicht E1
(597)	NCT01295827	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Progressive Locally Advanced or Metastatic Carcinoma, Melanoma, or Non-small Cell Lung Carcinoma (P07990/MK-3475-001/KEYNOTE-001). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01295827	Nicht E1
(598)	NCT01704287	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Chemotherapy in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-002/P08719/KEYNOTE-002). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01704287	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(599)	NCT01789827	Aldesleukin Imaging in Viewing Tumor Growth in Patients With Stage IV Melanoma Receiving Ipilimumab or Pembrolizumab Therapy. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01789827	Nicht E1
(600)	NCT01866319	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Different Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-006/KEYNOTE-006). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01866319	Nicht E1
(601)	NCT01986426	LTX-315 in Patients With Transdermally Accessible Tumours as Monotherapy or Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01986426	Nicht E2
(602)	NCT01993719	Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01993719	Nicht E2
(603)	NCT02009449	A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02009449	Nicht E2
(604)	NCT02054520	Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02054520	Nicht E1
(605)	NCT02073123	Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02073123	Nicht E1
(606)	NCT02085070	MK-3475 in Melanoma and NSCLC Patients With Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085070	Nicht E1
(607)	NCT02089685	Safety and Tolerability of Pembrolizumab (MK-3475) + Pegylated Interferon Alfa-2b and Pembrolizumab+ Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (MK-3475-029/KEYNOTE-29). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02089685	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(608)	NCT02112032	Treatment of Advanced Melanoma With MK-3475 and Peginterferon. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02112032	Nicht E2
(609)	NCT02130466	A Study of the Safety and Efficacy of Pembrolizumab (MK-3475) in Combination With Trametinib and Dabrafenib in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-022/KEYNOTE-022). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02130466	Nicht E2
(610)	NCT02178722	Study to Explore the Safety, Tolerability and Efficacy of MK-3475 in Combination With INCB024360 in Participants With Selected Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02178722	Nicht E2
(611)	NCT02180061	Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-041/KEYNOTE-041). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02180061	Nicht E1
(612)	NCT02298959	Testing the PD-1 Antibody, MK3475, Given With Ziv-aflibercept in Patients With Advanced Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02298959	Nicht E2
(613)	NCT02302339	A Study of Glematumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02302339	Nicht E2
(614)	NCT02306850	Neoadjuvant Pembrolizumab for Unresectable Stage III and Unresectable Stage IV Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02306850	Nicht E1
(615)	NCT02318771	Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771	Nicht E2
(616)	NCT02339324	Neoadjuvant Combination Biotherapy With Pembrolizumab and High Dose IFN-alfa2b. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02339324	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(617)	NCT02346955	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). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02346955	Nicht E2
(618)	NCT02359851	Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02359851	Nicht E1
(619)	NCT02362594	Study of Pembrolizumab (MK-3475) Versus Placebo After Complete Resection of High-Risk Stage III Melanoma (MK-3475-054/1325-MG/KEYNOTE-054). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02362594	Nicht E1
(620)	NCT02376699	Safety Study of SEA-CD40 in Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02376699	Nicht E2
(621)	NCT02407171	Evaluating the Combination of MK-3475 and Stereotactic Body Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma or NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02407171	0
(622)	NCT02419495	Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02419495	Nicht E2
(623)	NCT02432963	Vaccine Therapy and Pembrolizumab in Treating Patients With Solid Tumors That Have Failed Prior Therapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02432963	Nicht E2
(624)	NCT02434354	A Tissue Collection Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Subjects With Resectable Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02434354	Nicht E1
(625)	NCT02437136	Ph1b/2 Dose-Escalation Study of Entinostat With Pembrolizumab in NSCLC With Expansion Cohorts in NSCLC, Melanoma, and Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02437136	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(626)	NCT02452424	A Combination Clinical Study of PLX3397 and Pembrolizumab To Treat Advanced Melanoma and Other Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02452424	Nicht E2
(627)	NCT02475213	Safety Study of Enoblituzumab (MGA271) in Combination With Pembrolizumab or MGA012 in Refractory Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02475213	Nicht E2
(628)	NCT02493361	Trial of pIL-12/MK-3475 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02493361	Nicht E2
(629)	NCT02500576	Pembrolizumab, Standard Chemotherapy, Tumor Infiltrating Lymphocytes, and High- or Low-Dose Aldesleukin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02500576	Nicht E2
(630)	NCT02501096	A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02501096	Nicht E2
(631)	NCT02506153	High-Dose Recombinant Interferon Alfa-2B, Ipilimumab, or Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV High Risk Melanoma That Has Been Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02506153	Nicht E1
(632)	NCT02515227	Safety Study of a Helper Peptide Vaccine Plus Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02515227	Nicht E2
(633)	NCT02521870	A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02521870	Nicht E2
(634)	NCT02557321	PV-10 in Combination With Pembrolizumab for Treatment of Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02557321	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(635)	NCT02565992	Intratumoral CAVATAK (CVA21) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma (VLA-011 CAPRA). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02565992	Nicht E2
(636)	NCT02574533	Pilot Study of Vigil™ + Pembrolizumab for Advanced Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02574533	Nicht E2
(637)	NCT02575404	GR-MD-02 Plus Pembrolizumab in Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer, and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02575404	Nicht E2
(638)	NCT02591654	MRI and PET to Assess Pembrolizumab Response. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02591654	Nicht E2
(639)	NCT02595866	Testing the Addition of an Experimental Medication MK-3475 (Pembrolizumab) to Usual Anti-Retroviral Medications in Patients With HIV and Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02595866	Nicht E1
(640)	NCT02600169	Retrospective Analysis of Response Markers and Adverse Events in Melanoma Patients Treated With Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02600169	Nicht E1
(641)	NCT02617849	Pembrolizumab With Carboplatin/Paclitaxel in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02617849	Nicht E2
(642)	NCT02621021	A Prospective Randomized and Phase 2 Trial for Metastatic Melanoma Using Adoptive Cell Therapy With Tumor Infiltrating Lymphocytes Plus IL-2 Either Alone or Following the Administration of Pembrolizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02621021	Nicht E2
(643)	NCT02644369	Study of the Effects of Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644369	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(644)	NCT02644967	A Study to Assess the Safety and Efficacy of Intratumoral IMO-2125 in Combination With Ipilimumab or Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02644967	Nicht E2
(645)	NCT02646748	Pembrolizumab Combined With Itacitinib (INCB039110) and/or Pembrolizumab Combined With INCB050465 in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02646748	Nicht E2
(646)	NCT02661100	A Trial of CDX-1401 in Combination With Poly-ICLC and Pembrolizumab, in Previously Treated Advanced Solid Tumor Patients. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02661100	Nicht E2
(647)	NCT02663258	A Study of Anti-PD-1 (Pembrolizumab) Therapy in Metastatic Melanoma (ADAPTeM). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02663258	Nicht E1
(648)	NCT02676869	Phase 1 Study of IMP321 (Eftilagimod Alpha) Adjuvant to Anti-PD-1 Therapy in Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02676869	Nicht E2
(649)	NCT02680184	Clinical Study of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab or as a Monotherapy. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02680184	Nicht E2
(650)	NCT02681549	Pembrolizumab Plus Bevacizumab for Treatment of Brain Metastases in Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02681549	Nicht E2
(651)	NCT02697630	Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02697630	Nicht E2
(652)	NCT02706353	APX005M in Combination With Systemic Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02706353	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(653)	NCT02716077	Early FDG PET in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02716077	Nicht E1
(654)	NCT02719015	Dose Escalation and Cohort Expansion of Safety and Tolerability Study of Intratumoral rAd.CD40L (ISF35) in Combination of Systemic Pembrolizumab in Patients With Refractory Metastatic Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02719015	Nicht E2
(655)	NCT02740920	Response to Pembrolizumab in Metastatic Melanoma: Computed Tomography Texture Analysis as a Predictive Biomarker. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02740920	Nicht E1
(656)	NCT02743819	Pembrolizumab and Ipilimumab After Prior Immunotherapy for Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743819	Nicht E2
(657)	NCT02744209	Immune Predictors of Response to Pembrolizumab Therapy in Stage IV Melanoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02744209	Nicht E1
(658)	NCT02748564	Aldesleukin and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02748564	Nicht E2
(659)	NCT02752074	A Phase 3 Study of Pembrolizumab + Epcadostat or Placebo in Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma (Keynote-252 / ECHO-301). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02752074	Nicht E2
(660)	NCT02760225	Pembrolizumab-PET Imaging. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760225	Nicht E1
(661)	NCT02775851	Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02775851	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(662)	NCT02791594	Imaging FDG Flare in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02791594	Nicht E1
(663)	NCT02799095	A Study of the Effects of ALKS 4230 (Nemvaleukin Alfa) on Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02799095	Nicht E1
(664)	NCT02812693	Pembrolizumab and Imatinib in Patients With Locally Advanced/Metastatic Melanoma With c-KIT Mutation/Amplification. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02812693	Nicht E2
(665)	NCT02816021	Study of Oral Azacitidine (CC-486) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02816021	Nicht E2
(666)	NCT02818023	Dose-seeking Study of Pembrolizumab Plus Vemurafenib and Cobimetinib Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02818023	Nicht E2
(667)	NCT02821000	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Chinese Participants With Locally Advanced or Metastatic Melanoma (MK-3475-151/KEYNOTE-151). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02821000	Nicht E1
(668)	NCT02823405	X4P-001 and Pembrolizumab in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02823405	Nicht E2
(669)	NCT02858869	Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858869	Nicht E2
(670)	NCT02858921	Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02858921	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(671)	NCT02872259	BGB324 in Combination With Pembrolizumab or Dabrafenib/Trametinib in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02872259	Nicht E1
(672)	NCT02875132	Pembrolizumab in Advanced/Metastatic Acral Lentiginous Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02875132	Nicht E1
(673)	NCT02902042	Encorafenib + Binimetinib + Pembrolizumab in Patients With Unresectable or Metastatic BRAF V600 Mutant Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02902042	Nicht E1
(674)	NCT02909348	Immunophenotyping of Melanoma Patients on Treatment With Pembrolizumab. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02909348	Nicht E1
(675)	NCT02965716	Talimogene Laherparepvec and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965716	Nicht E2
(676)	NCT02981303	Study of Imprime PGG and Pembrolizumab in Advanced Melanoma and Triple Negative Breast Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02981303	Nicht E1
(677)	NCT02990416	A-dmDT390-bisFv(UCHT1) Fusion Protein With Ionizing Radiation and Pembrolizumab for the Treatment of Stage IV Melanoma. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02990416	Nicht E2
(678)	NCT03003676	A Pilot Study of Sequential ONCOS-102, an Engineered Oncolytic Adenovirus Expressing GMCSF, and Pembrolizumab in Patients With Advanced or Unresectable Melanoma Progressing After Programmed Cell Death Protein 1 (PD1) Blockade. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03003676	Nicht E2
(679)	NCT03021460	Pembrolizumab and Ibrutinib in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03021460	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(680)	NCT03050060	Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03050060	Nicht E2
(681)	NCT03070392	Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03070392	Nicht E2
(682)	NCT03084640	A Multicenter, Two Part, Phase 1B Study Evaluating Alternative Routes of Administration of CMP-001 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03084640	Nicht E2
(683)	NCT03089606	Pembrolizumab in Systemic Treatment-Naïve Distant Metastatic Melanoma and Exploration of Use of Baseline 11C-methyl-L-tryptophan (C11-AMT) PET Imaging as a Predictive Imaging Biomarker of Antitumor Response. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089606	Nicht E1
(684)	NCT03092453	Dendritic Cell Vaccination in Patients With Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092453	Nicht E2
(685)	NCT03111901	Low-dose Interleukin-2 and Pembrolizumab in Melanoma and Renal Cell Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03111901	Nicht E2
(686)	NCT03131908	Study of the Selective PI3K-Beta Inhibitor GSK2636771 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma and PTEN Loss. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03131908	Nicht E2
(687)	NCT03132675	Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03132675	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(688)	NCT03149029	Abbreviated MAPK Targeted Therapy Plus Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03149029	Nicht E2
(689)	NCT03158935	The ACTIVATE (Adoptive Cell Therapy InVigorated to Augment Tumor Eradication) Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03158935	Nicht E2
(690)	NCT03161431	SX-682 Treatment in Subjects With Metastatic Melanoma Concurrently Treated With Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03161431	Nicht E2
(691)	NCT03179436	Study of Quavonlimab (MK-1308) in Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Solid Tumors (MK-1308-001). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03179436	Nicht E2
(692)	NCT03197636	Co-stimulatory Markers and Vitamin D Status in Anti-PD1 Treated Melanoma Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03197636	Nicht E2
(693)	NCT03200847	Pembrolizumab and All-Trans Retinoic Acid Combination Treatment of Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03200847	Nicht E2
(694)	NCT03228667	QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03228667	Nicht E2
(695)	NCT03229278	Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03229278	Nicht E2
(696)	NCT03236935	Phase Ib of L-NMMA and Pembrolizumab. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03236935	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(697)	NCT03241927	Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03241927	Nicht E1
(698)	NCT03265080	Expressing Personalized Tumor Antigens Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03265080	Nicht E2
(699)	NCT03273153	A Study of Cobimetinib Plus Atezolizumab Versus Pembrolizumab in Participants With Previously Untreated Advanced BRAFv600 Wild-Type Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03273153	Nicht E1
(700)	NCT03276832	Imiquimod and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03276832	Nicht E2
(701)	NCT03278665	4SC-202 in Combination With Pembrolizumab in Patients Primary Refractory/Non-responding to Prior Anti-PD-1 Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03278665	Nicht E2
(702)	NCT03301636	A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03301636	Nicht E2
(703)	NCT03311308	A Trial of Pembrolizumab and Metformin Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311308	Nicht E2
(704)	NCT03311542	Expanded Access for Pembrolizumab (MK-3475). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03311542	Nicht E1
(705)	NCT03313206	Neoadjuvant Treatment Associated With Maintenance Therapy by Anti-PD1 Immunotherapy in Patients With Resectable Head and Neck Mucosal Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03313206	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(706)	NCT03325101	Dendritic Cell Therapy After Cryosurgery in Combination With Pembrolizumab in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma That Cannot Be Remove by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325101	Nicht E2
(707)	NCT03329950	A Study of CDX-1140 (CD40) as Monotherapy or in Combination in Patients With Advanced Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03329950	Nicht E2
(708)	NCT03341143	Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03341143	Nicht E2
(709)	NCT03384836	Propranolol Hydrochloride and Pembrolizumab in Treating Patients With Stage IIIC-IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03384836	Nicht E2
(710)	NCT03396952	Prostaglandin Inhibition and Immune Checkpoint Blockade in Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03396952	Nicht E2
(711)	NCT03407170	Immunologic Determinants of Response to Pembrolizumab (MK-3475) in Advanced Melanoma (MK-3475-161/KEYNOTE-161). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03407170	Nicht E1
(712)	NCT03448666	ECT-Pembrolizumab in Patients With Unresectable Melanoma With Superficial or Superficial and Visceral Metastases. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03448666	Nicht E1
(713)	NCT03474497	UCDCC#272: IL-2, Radiotherapy, and Pembrolizumab in Patients Refractory to Checkpoint Blockade. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03474497	Nicht E2
(714)	NCT03476174	Anti-PD-1 Antibody With HD IL-2 in Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03476174	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(715)	NCT03511391	CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03511391	Nicht E2
(716)	NCT03514901	To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03514901	Nicht E1
(717)	NCT03534635	Analysis of the Modulation of the Tumor Microenvironment by MK-3475 (Pembrolizumab) Using a Systems Biology Approach (PEMSYS). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03534635	Nicht E1
(718)	NCT03538314	UV1 Vaccine With Pembrolizumab for Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03538314	Nicht E1
(719)	NCT03553836	Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03553836	Nicht E1
(720)	NCT03563729	Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03563729	Nicht E1
(721)	NCT03590054	A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054	Nicht E2
(722)	NCT03595683	Pembrolizumab and EDP1503 in Advanced Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03595683	Nicht E2
(723)	NCT03611868	A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03611868	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(724)	NCT03620019	Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03620019	Nicht E2
(725)	NCT03621982	Study of ADCT-301 in Patients With Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621982	Nicht E2
(726)	NCT03633110	Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03633110	Nicht E2
(727)	NCT03637803	Live Biotherapeutic Product MRx0518 and Pembrolizumab Combination Study in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03637803	Nicht E2
(728)	NCT03645928	Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03645928	Nicht E2
(729)	NCT03665597	Relative Bioavailability Study of Subcutaneous Injection Versus Intravenous Infusion of Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Advanced Melanoma (MK-3475-555/KEYNOTE-555). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03665597	Nicht E1
(730)	NCT03684785	Intratumoral Cavrotolimod Combined With Pembrolizumab or Cemiplimab in Patients With Merkel Cell Carcinoma, Cutaneous Squamous Cell Carcinoma, or Other Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785	Nicht E2
(731)	NCT03693014	A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03693014	Nicht E2
(732)	NCT03698019	A Study to Compare the Administration of Pembrolizumab After Surgery Versus Administration Both Before and After Surgery for High-Risk Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03698019	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(733)	NCT03715205	Study to Evaluate the Safety of Pembrolizumab in Participants With Unresectable or Metastatic Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer in India (MK-3475-593/KEYNOTE-593). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03715205	Nicht E1
(734)	NCT03755739	Trans-Artery/Intra-Tumor Infusion of Checkpoint Inhibitors for Immunotherapy of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03755739	Nicht E1
(735)	NCT03757689	Neoadjuvant PD-1 Blockade in Patients With Stage IIB/C Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03757689	Nicht E1
(736)	NCT03765229	An Exploratory Study of Pembrolizumab Plus Entinostat in Non-Inflamed Stage III/IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03765229	Nicht E2
(737)	NCT03773744	MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773744	Nicht E2
(738)	NCT03776136	Efficacy and Safety of Lenvatinib (E7080/MK-7902) Plus Pembrolizumab (MK-3475) for Advanced Melanoma in Anti-Programmed Death-1/Programmed Death-Ligand 1 (PD-1/L1)-Exposed Participants (MK-7902-004/E7080-G000-225/LEAP-004). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776136	Nicht E2
(739)	NCT03809624	Study of INBRX-105 in Patients With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03809624	Nicht E2
(740)	NCT03815058	A Study to Evaluate The Efficacy And Safety Of RO7198457 In Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone In Participants With Previously Untreated Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03815058	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(741)	NCT03820986	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advance Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03820986	Nicht E2
(742)	NCT03841110	FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03841110	Nicht E2
(743)	NCT03842943	Neoadjuvant Combination Immunotherapy for Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03842943	Nicht E2
(744)	NCT03849469	A Study of XmAb@22841 Monotherapy & in Combination w/ Pembrolizumab in Subjects w/ Selected Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03849469	Nicht E2
(745)	NCT03872947	A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03872947	Nicht E2
(746)	NCT03873818	Low Dose Ipilimumab With Pembrolizumab in Treating Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03873818	Nicht E2
(747)	NCT03875079	A Study To Evaluate Safety And Therapeutic Activity Of RO6874281 In Combination With Pembrolizumab, In Participants With Advanced Or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875079	Nicht E2
(748)	NCT03897881	An Efficacy Study of Adjuvant Treatment With the Personalized Cancer Vaccine mRNA-4157 and Pembrolizumab in Participants With High-Risk Melanoma (KEYNOTE-942). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03897881	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(749)	NCT03957551	Cabozantinib and Pembrolizumab for Advanced Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03957551	Nicht E2
(750)	NCT04007744	Sonidegib and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04007744	Nicht E2
(751)	NCT04017897	The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017897	Nicht E2
(752)	NCT04068181	Talimogene Laherparepvec With Pembrolizumab in Melanoma Following Progression on Prior Anti-PD-1 Based Therapy (MASTERKEY-115) (Mk-3475-A07/KEYNOTE-A07). ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04068181	Nicht E2
(753)	NCT04074096	Binimetinib Encorafenib Pembrolizumab +/- Stereotactic Radiosurgery in BRAFV600 Melanoma With Brain Metastasis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04074096	Nicht E2
(754)	NCT04079166	A Phase 2, Multicenter, Open-Label Study of SCIB1 in Patients With Advanced Unresectable Melanoma Receiving Pembrolizumab. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04079166	Nicht E2
(755)	NCT04083599	GEN1042 Safety Trial and Anti-tumor Activity in Subjects With Malignant Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04083599	Nicht E1
(756)	NCT04107168	Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04107168	Nicht E2
(757)	NCT04114136	Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04114136	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(758)	NCT04129515	NovoTTF-200A + Pembrolizumab In Melanoma Brain Metastasis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04129515	Nicht E1
(759)	NCT04140526	Safety, PK and Efficacy of ONC-392 in Monotherapy and in Combination of Anti-PD-1 in Advanced Solid Tumors and NSCLC. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04140526	Nicht E2
(760)	NCT04152863	Efficacy, Safety, and Tolerability of V937 Administered Intravenously or Intratumorally With Pembrolizumab (MK-3475) Versus Pembrolizumab Alone in Participants With Advanced/Metastatic Melanoma (V937-011). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04152863	Nicht E1
(761)	NCT04157517	A Study of Modakafusp Alfa (TAK-573) Given by Itself and Together With Pembrolizumab in Adults With Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04157517	Nicht E2
(762)	NCT04169321	Granzyme B PET Imaging Drug as a Predictor of Immunotherapy Response in Melanoma or NSCLC Participants. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04169321	Nicht E2
(763)	NCT04187872	LITT and Pembrolizumab in Recurrent Brain Metastasis. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04187872	Nicht E2
(764)	NCT04198766	Study of INBRX-106 and INBRX-106 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumors (Hexavalent OX40 Agonist). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04198766	Nicht E2
(765)	NCT04205227	ENB003 Plus Pembrolizumab Phase 1b/2a in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04205227	Nicht E2
(766)	NCT04207086	A Phase II Study of Neoadjuvant Pembrolizumab & Lenvatinib for Resectable Stage III Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04207086	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(767)	NCT04234113	Study of SO-C101 and SO-C101 in Combination With Pembrolizumab in Adult Patients With Advanced/Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04234113	Nicht E2
(768)	NCT04244552	A Phase 1b Trial of ATRC-101 in Adults With Advanced Solid Malignancies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04244552	Nicht E2
(769)	NCT04303169	Substudy 02C: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Stage III Melanoma Who Are Candidates for Neoadjuvant Therapy (MK-3475-02C/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04303169	Nicht E2
(770)	NCT04305041	Substudy 02A: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents in Participants With Programmed Cell-death 1 (PD-1) Refractory Melanoma (MK-3475-02A/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305041	Nicht E2
(771)	NCT04305054	Substudy 02B: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With First Line (1L) Advanced Melanoma (MK-3475-02B/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04305054	Nicht E1
(772)	NCT04318717	Pembrolizumab and Hypofractionated Radiation Therapy for the Treatment of Mucosal Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04318717	Nicht E2
(773)	NCT04348916	Study of ONCR-177 Alone and in Combination With PD-1 Blockade in Adult Subjects With Advanced and/or Refractory Cutaneous, Subcutaneous or Metastatic Nodal Solid Tumors or With Liver Metastases of Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04348916	Nicht E2
(774)	NCT04370587	A Clinical Study of Intratumoral MVR-T3011 (T3011) Given as a Single Agent and in Combination With Intravenous Pembrolizumab in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04370587	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(775)	NCT04386967	OH2 Injection in Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04386967	Nicht E2
(776)	NCT04452214	A Study of the Safety and Tolerance of CAN04 in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04452214	Nicht E2
(777)	NCT04462406	Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04462406	Nicht E2
(778)	NCT04513028	Beta Glucan's Effect on Pembrolizumab Immunologic Response in Stage III-IV Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04513028	Nicht E2
(779)	NCT04570332	BO-112 With Pembrolizumab in Unresectable Malignant Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04570332	Nicht E1
(780)	NCT04581382	Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04581382	Nicht E2
(781)	NCT04609566	Brentuximab Vedotin With Pembrolizumab in Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04609566	Nicht E2
(782)	NCT04622566	Lenvatinib and Pembrolizumab in Resectable Mucosal Melanoma. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04622566	Nicht E2
(783)	NCT04633902	Phase II Study of Olaparib and Pembrolizumab in Advanced Melanoma With Homologous Recombination (HR) Mutation. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04633902	Nicht E2

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(784)	NCT04657991	A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04657991	Nicht E2
(785)	NCT04697576	Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I, II, and IV Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04697576	Nicht E2
(786)	NCT04700072	Substudy 02D: Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Combination With Investigational Agents or Pembrolizumab Alone in Participants With Melanoma Brain Metastasis (MK-3475-02D/KEYMAKER-U02). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04700072	Nicht E2
(787)	NCT04703426	Sargramostim (GM-CSF) + PD-1. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04703426	Nicht E2
(788)	NCT04708418	A Study Evaluating Whether Pembrolizumab Alone or in Combination With CMP-001 Improves Efficacy in Patients With Operable Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04708418	Nicht E2
(789)	NCT04725331	A Clinical Trial Assessing BT-001 Alone and in Combination With Pembrolizumab in Metastatic or Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04725331	Nicht E2
(790)	NCT04768881	Safety and Efficacy of Selinexor in Combination With Pembrolizumab in Recurrent Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04768881	Nicht E2
(791)	NCT04834973	A Trial of Tigilanol Tiglate in Combination With Pembrolizumab in Stage IIIB to IV M1c-melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04834973	Nicht E2
(792)	NCT04860076	Open-label, Uncontrolled, Non-Interventional, Retrospective Study to Evaluate Molecular Determinants of Outcome to the Immune Checkpoint Inhibitors (Anti-PD-1/Anti-PD-L1 Monoclonal Antibodies) Treatment for Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04860076	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(793)	NCT04889118	Safety and Efficacy Study of Pembrolizumab (MK-3475) Combined With Lenvatinib (MK-7902/E7080) as First-line Intervention in Adults With Advanced Melanoma (MK-7902-003/E7080-G000-312/LEAP-003)-China Extension Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04889118	Nicht E1
(794)	NCT04902040	Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04902040	Nicht E2
(795)	NCT04904185	ImmPACT Expanded Multiple Antigen Specific Endogenously Derived T Cells (MASE-T) to Patients With Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04904185	Nicht E2
(796)	NCT04913025	REduced Frequency ImmUNE Checkpoint Inhibition in Cancers. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913025	Nicht E1
(797)	NCT04913337	Study of NGM707 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04913337	Nicht E2
(798)	NCT04955743	Pembrolizumab and Lenvatinib in Patients With Brain Metastases From Melanoma or Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04955743	Nicht E2
(799)	NCT04971499	A Study of Dapansutrile Plus Pembrolizumab in Patients With PD-1 Refractory Advanced Melanoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04971499	Nicht E2
(800)	NCT04977453	GI-101 as a Single Agent or in Combination With Pembrolizumab, Lenvatinib or Local Radiotherapy in Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04977453	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(801)	NCT04987996	GR-MD-02 + Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Monotherapy in Melanoma and Squamous Cell Head and Neck Cancer Patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04987996	Nicht E2
(802)	NCT04990479	Nous-PEV: a Novel Immunotherapy for Lung Cancer and Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04990479	Nicht E2
(803)	NCT04993677	A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04993677	Nicht E2
(804)	NCT04995094	Study of Neoadjuvant Imprime PGG and Pembrolizumab for Stage III, Resectable Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04995094	Nicht E1
(805)	NCT05034536	Pembrolizumab + Infliximab for Metastatic Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05034536	Nicht E2
(806)	NCT05039801	IACS-6274 With or Without Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05039801	Nicht E2
(807)	NCT05091346	A Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Participants With Selected Solid Tumors. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05091346	Nicht E1
(808)	NCT05098132	Phase 1a/1b Study of STK-012 Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Subjects With Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05098132	Nicht E1
(809)	NCT05105100	Peripheral T Cell Determinants of Response and Resistance to Pembrolizumab in Melanoma. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05105100	Nicht E1
(810)	NCT05155033	Phase II Trial of Combination Anti-PD-1 and Aldesleukin for Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155033	Nicht E1

Nr.	Studien-ID	Titel	Ausschlussgrund
(811)	NCT05155254	IO102-IO103 in Combination With Pembrolizumab Versus Pembrolizumab Alone in Advanced Melanoma (IOB-013 / KN-D18). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05155254	Nicht E1
(812)	NCT05215574	Study of NGM831 as Monotherapy and in Combination With Pembrolizumab in Advanced or Metastatic Solid Tumors. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05215574	Nicht E1
(813)	NCT05229614	Immunotherapy and Carbon Ion Radiotherapy In Solid Cancers With Stable Disease. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05229614	Nicht E1
(814)	NL9473	Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NL9473	Nicht E2
(815)	NTR7502	Safe Stop Onderzoek: het eerder staken van nivolumab of pembrolizumab bij patiënten met gevorderd melanoom die goed reageren op deze behandeling. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 03.05.2022]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR7502	Nicht E1

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 4-44 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 4-44 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Bei der zur Beschreibung des Zusatznutzens in der pädiatrischen Population herangezogenen Studie KEYNOTE 051 handelt es sich um eine einarmige, nicht kontrollierte und offen geführte Studie. Studiendesign und -methodik werden entsprechend nach TREND dargestellt.

Tabelle 4-44: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie KEYNOTE 051 nach TREND

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
1	Titel und Zusammenfassung	<p>Eine Phase-I/II-Studie zu Pembrolizumab (MK-3475) bei Kindern mit fortgeschrittenem Melanom oder einem PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumor oder Lymphom (KEYNOTE 051)</p> <p>KEYNOTE 051 ist eine laufende, multizentrische, offene, einarmige, nicht-randomisierte Phase-I/II Studie. Es handelt sich um eine zweiteilige kombinierte Phase-I/II-Studie mit einer Phase I zur Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie zur Dosisfindung/Dosisbestätigung (Teil 1), gefolgt von einer adaptiven Phase II zur Evaluierung der Wirksamkeit (Teil 2, Tumorkohorten-RP2D-Expansion). Teil 1 ist eine Phase-I-Evaluierung der Sicherheit, Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik sowie der Dosisfindung und -bestätigung bei pädiatrischen Patienten (sechs Monate bis < 18 Jahre) mit fortgeschrittenem Melanom und Programmed Cell Death-Ligand 1(PD-L1)-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren und anderen Lymphomen. Teil 2 ist eine Phase-II-Evaluierung der Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten (sechs Monate bis < 18 Jahre) mit fortgeschrittenem Melanom, PD-L1-positiven fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen oder fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom (rcHL) (3 Jahre bis < 18 Jahre).</p> <p>Ziel der Phase I war es, für fortgeschrittene Tumorerkrankungen bei pädiatrischen Patienten die empfohlene Dosierung von Pembrolizumab für die Phase II (recommended phase 2 dose, RP2D) sowie die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Antitumor-Aktivität zu bestimmen. In Phase I wurden keine Patienten mit rrcHL rekrutiert; Phase I ist bereits abgeschlossen.</p> <p>Patienten erhielten intravenös (i.v.) Pembrolizumab in einer initialen Dosierung von 2 mg/kg KG alle drei Wochen (Q3W). PK- Daten und die dosislimitierenden Toxizitäten (dose limiting toxicities, DLT) wurden herangezogen, um die RP2D zu bestimmen. Zudem wurden die Sicherheit und Antitumor-Aktivität bei dieser Dosierung untersucht. Primäre Endpunkte waren die Bestimmung der DLT bei maximal verabreichter Dosierung (maximum administered dose, MAD), Sicherheit und Verträglichkeit und die Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR) für jede Tumorentität entsprechend der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours version 1.1 (RECIST 1.1). Die Phase II der Studie (Tumorkohorten-RP2D-Expansion) ist noch nicht abgeschlossen. In Phase II wird die Sicherheit und Wirksamkeit der etablierten R2PD bei pädiatrischen Patienten in einer der folgenden Tumorkohorten näher untersucht: fortgeschrittenes Melanom; PD-L1-positives fortgeschrittenes, rezidivierendes oder refraktäres solides Tumore oder Lymphome; rrcHL; fortgeschrittenes, rezidivierendes oder refraktäres MSI-H solides Tumore. Die rrcHL-Kohorte wurde zunächst in die Kohorte der Patienten mit Melanom, PD-L1-positiven soliden Tumoren oder anderen Lymphomen oder MSI-H eingeschlossen. Mit Amendment 07 wurden Patienten mit rrcHL in eine gesonderte rrcHL-Kohorte rekrutiert. Die Phase II der Studie ist noch laufend und die Rekrutierung wird für alle Kohorten ausgenommen der Patienten mit rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder Lymphomen fortgesetzt. Die Studie ist in ClinicalTrials.gov als NCT02332668 registriert.</p>
2	Hintergrund/Rationale	<p>Pembrolizumab hat sich bei erwachsenen Krebspatienten in Dosierungen von bis zu 10 mg/kg KG alle zwei Wochen (Q2W) als gut verträglich erwiesen. Bei Patienten mit Melanom, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom (non small cell lung carcinoma, NSCLC), Tumoren der Kopf-Hals-Region und anderen Tumorentitäten sind objektive Ansprechrates belegt. Pembrolizumab wird derzeit bei verschiedenen weiteren soliden Tumoren und hämatologischen Malignitäten bei Erwachsenen untersucht. Auf Grundlage der derzeitigen Evidenz ist von einem identischen Wirkmechanismus bei Kindern und Erwachsenen auszugehen. Pembrolizumab hat das Potenzial, pädiatrischen Patienten mit fortgeschrittenem Melanom und soliden Tumoren oder Lymphomen einen therapeutischen Nutzen zu bringen und eine Therapieoption zu bieten.</p>
Methoden		
3a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p>Einschlusskriterien für die Kohorte mit fortgeschrittenem Melanom, PD-L1-positiven, fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären soliden Tumoren oder anderen Lymphomen, oder fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Bereitschaft und Fähigkeit (und/oder der Eltern oder der Erziehungsberechtigten) eine schriftliche Einverständniserklärung/Zustimmung zur Studie abzugeben. 2. Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre am Tage der Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Vorscreening. Probanden, bei denen kein Vorscreening erforderlich ist, müssen die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Altersvoraussetzungen am Tag der Unterzeichnung der Haupteinverständniserklärung erfüllen.</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Histologisch- oder zytologisch dokumentierte, lokal fortgeschrittene oder metastasierende solide Malignität, die nicht heilbar ist und bei der entweder a) die vorherige Standardtherapie versagt hat, b) für die es keine Standardtherapie gibt, oder c) für die die Standardtherapie vom Patienten oder dem behandelnden Arzt als ungeeignet erachtet wird. Die Anzahl der vorherigen Therapieregime ist nicht limitiert. 4. Verfügbarkeit von Gewebe einer Lymphknotenbiopsie aus einer archivierten Probe oder einer neu gewonnenen Kern- oder Exzisionsbiopsie aus einer Tumoraläsion, die zuvor nicht bestrahlt wurde (Tumorprogressionen in einer zuvor bestrahlten Region können für die Charakterisierung herangezogen werden; andere Ausnahmen können nach Rücksprache mit dem Sponsor in Betracht gezogen werden.). Bitte beachten, dass Proben, die eine Dekalzifizierung erfordern, nicht zulässig sind. 5. Vorliegen eines fortgeschrittenen Melanoms <u>oder</u> eines PD-L1-positiven, fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden soliden Tumors oder Lymphoms gemäß Immunhistochemie an einem archivierten Formalin-fixierten Paraffin-eingebetteten Gewebe (formalin-fixed paraffin-embedded tumor, FFPET) oder an einer neu gewonnenen Biopsie, um sich für die PD-L1-positive Kohorte in Phase I und II der Studie zu qualifizieren. Für diese Studie werden Tumorproben mit positiven Tumorstroma oder mindestens 1 % an Zellen mit PD-L1-Expression gemäß Immunhistochemie als PD-L1-positiv definiert. Probanden mit PD-L1-negativen Tumoren können in Phase II der Studie für ausgewählte Tumorentitäten eingeschlossen werden (in direkter Absprache mit dem Sponsor). Für diese Probanden muss der PD-L1-Status anhand von Immunhistochemie in FFPET oder neu gewonnenen Biopsien bestimmt werden. (Anmerkung: Nach entsprechenden Amendments wurden Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin Lymphom [14.12.2016] sowie Patienten mit MSI-H-Tumoren [28.08.2017] unabhängig vom PD-L1-Status rekrutiert [22.08.2018]). 6. Vorliegen einer messbaren Erkrankung gemäß RECIST 1.1. Tumoraläsionen in einer zuvor bestrahlten Region werden als messbar betrachtet, falls in solchen Läsionen eine Progression gezeigt werden konnte. 7. Play Score wie folgt definiert: <ol style="list-style-type: none"> a. Lansky Play Score ≥ 50 für Kinder ≤ 16 Jahre b. Karnofsky Play Score ≥ 50 für Kinder > 16 Jahre Patienten, die aufgrund einer Lähmung nicht in der Lage sind zu laufen, aber in einem Rollstuhl sitzen können, werden für den Zweck der Bestimmung des Play Scores als mobil betrachtet. 8. Adäquate Organfunktion, definiert als <ol style="list-style-type: none"> a. Hämatologische Parameter: <ol style="list-style-type: none"> i. Patienten ohne Knochenmarksbeteiligung: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1.000/mcl$, Thrombozyten $\geq 100.000/mcl$, Hämoglobin ≥ 8 g/dl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																														
		<p data-bbox="788 271 1394 360">ii. Patienten mit bekannten Knochenmarksmetastasen: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 750/\text{mcl}$, Thrombozyten $\geq 50.000/\text{mcl}$, Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$</p> <p data-bbox="687 360 1278 389">b. Nierenparameter: Kreatinin nach Alter/Geschlecht</p> <table border="1" data-bbox="738 389 1394 741"> <thead> <tr> <th data-bbox="738 389 1078 454">Alter</th> <th colspan="2" data-bbox="1078 389 1394 454">Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)</th> </tr> <tr> <td data-bbox="738 454 1078 488"></td> <th data-bbox="1078 454 1251 488">Männlich</th> <th data-bbox="1251 454 1394 488">Weiblich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="738 488 1078 517">1 Monat bis < 6 Monate</td> <td data-bbox="1078 488 1251 517">0,4</td> <td data-bbox="1251 488 1394 517">0,4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 517 1078 546">6 Monate bis < 1 Jahr</td> <td data-bbox="1078 517 1251 546">0,5</td> <td data-bbox="1251 517 1394 546">0,5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 546 1078 575">1 bis < 2 Jahre</td> <td data-bbox="1078 546 1251 575">0,6</td> <td data-bbox="1251 546 1394 575">0,6</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 575 1078 604">2 bis < 6 Jahre</td> <td data-bbox="1078 575 1251 604">0,8</td> <td data-bbox="1251 575 1394 604">0,8</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 604 1078 633">6 bis < 10 Jahre</td> <td data-bbox="1078 604 1251 633">1</td> <td data-bbox="1251 604 1394 633">1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 633 1078 663">10 bis < 13 Jahre</td> <td data-bbox="1078 633 1251 663">1,2</td> <td data-bbox="1251 633 1394 663">1,2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 663 1078 692">13 bis < 16 Jahre</td> <td data-bbox="1078 663 1251 692">1,5</td> <td data-bbox="1251 663 1394 692">1,4</td> </tr> <tr> <td data-bbox="738 692 1078 741">≥ 16 Jahre</td> <td data-bbox="1078 692 1251 741">1,7</td> <td data-bbox="1251 692 1394 741">1,4</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="738 741 1310 804">oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance $\geq 70 \text{ ml/min/1,73 m}^2$</p> <p data-bbox="687 804 1378 1016">c. Leberparameter: altersentsprechendes Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ Obergrenze des Normalwertes (ULN) oder altersentsprechendes direktes Bilirubin \leq ULN für Probanden mit Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN, Alanin- Aminotransferase (ALT)/Serum-Glutamat-Pyruvat- Transferase (SGPT) $\leq 110 \text{ U/l}$ (für den Zweck diese Studie, beträgt der ULN für SGPT 45 U/l), Serumalbumin $\geq 2\text{g/dl}$</p> <p data-bbox="592 1016 1378 1189">9. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte ein negativer Urin- oder Serumschwangerschaftstest innerhalb von 72 Stunden vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation vorliegen. Falls der Urintest positiv ist oder nicht als negativ bestätigt werden kann, ist ein Serumschwangerschaftstest erforderlich.</p> <p data-bbox="592 1189 1366 1435">10. Frauen im gebärfähigen Alter sollten gewillt sein, zwei Verhütungsmethoden anzuwenden oder chirurgisch steril sein, oder während der Dauer der Studie und bis zu 120 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation auf heterosexuelle Aktivitäten verzichten. Als Frauen im gebärfähigen Alter werden all jene betrachtet, die Menstruationsblutungen haben und nicht chirurgisch sterilisiert wurden.</p> <p data-bbox="592 1435 1378 1576">11. Zeugungsfähige Männer sollten einverstanden sein, ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation und bis zu 120 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation eine adäquate Methode der Verhütung anzuwenden.</p> <p data-bbox="592 1576 884 1615"><u>Nur für Phase I der Studie:</u></p> <p data-bbox="592 1615 1394 1839">12. Sechs der 12 Probanden pro definierter Dosisfindungs-/ Dosisbestätigungskohorte (d. h. Phase I) müssen ein Körpergewicht von $\geq 16 \text{ kg}$ haben (ein Minimum von sechs Probanden sind pro Dosierung für den Interleukin(IL)-2-Assay erforderlich und die Probanden müssen ein Körpergewicht von $\geq 16 \text{ kg}$ haben, um Proben für die IL-2-Analyse liefern zu können)</p> <p data-bbox="592 1883 1134 1921">Einschlusskriterien für die Kohorte mit rrcHL:</p>	Alter	Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)			Männlich	Weiblich	1 Monat bis < 6 Monate	0,4	0,4	6 Monate bis < 1 Jahr	0,5	0,5	1 bis < 2 Jahre	0,6	0,6	2 bis < 6 Jahre	0,8	0,8	6 bis < 10 Jahre	1	1	10 bis < 13 Jahre	1,2	1,2	13 bis < 16 Jahre	1,5	1,4	≥ 16 Jahre	1,7	1,4
Alter	Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)																															
	Männlich	Weiblich																														
1 Monat bis < 6 Monate	0,4	0,4																														
6 Monate bis < 1 Jahr	0,5	0,5																														
1 bis < 2 Jahre	0,6	0,6																														
2 bis < 6 Jahre	0,8	0,8																														
6 bis < 10 Jahre	1	1																														
10 bis < 13 Jahre	1,2	1,2																														
13 bis < 16 Jahre	1,5	1,4																														
≥ 16 Jahre	1,7	1,4																														

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																													
		<p>13. Bereitschaft und Fähigkeit (und/oder der Eltern oder der Erziehungsberechtigten) eine schriftliche Einverständniserklärung/Zustimmung zur Studie abzugeben.</p> <p>14. Alter von 3 Jahren bis < 18 Jahre am Tage der Unterzeichnung der Einverständniserklärung für das Vorscreening. Probanden, bei denen kein Vorscreening erforderlich ist, müssen die Altersvoraussetzungen am Tag der Unterzeichnung der Haupteinverständniserklärung erfüllen.</p> <p>15. rrcHL und entweder</p> <ul style="list-style-type: none"> • refraktär nach Erstlinientherapie; • Hoch-Risiko und Rezidiv nach Erstlinientherapie; oder • Refraktär oder Rezidiv nach Zweitlinientherapie <p>16. Verfügbarkeit von Gewebe einer Lymphknotenbiopsie aus einer archivierten Probe oder einer neu gewonnenen Biopsie aus einer Tumoraläsion, die zuvor nicht bestrahlt wurde (Tumorprogressionen in einer zuvor bestrahlten Region können für die Charakterisierung herangezogen werden; andere Ausnahmen können nach Rücksprache mit dem Sponsor in Betracht gezogen werden.). Bitte beachten, dass Feinnadelaspirationsbiopsien zur Bestimmung des PD-L1-Status nicht zulässig sind.</p> <p>17. Vorliegen einer messbaren Erkrankung gemäß IWG-Kriterien 2007 (d. h. der Messwert muss > 15 mm im längsten Durchmesser oder > 10 mm auf der kurzen Achse betragen).</p> <p>18. Play Score wie folgt definiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. Lansky Play Score ≥ 50 für Kinder ≤ 16 Jahre b. Karnofsky Play Score ≥ 50 für Kinder > 16 Jahre <p>Patienten, die aufgrund einer Lähmung nicht in der Lage sind zu laufen, aber in einem Rollstuhl sitzen können, werden für den Zweck der Bestimmung des Play Scores als mobil betrachtet.</p> <p>19. Adäquate Organfunktion, definiert als</p> <ol style="list-style-type: none"> c. Hämatologische Parameter: <ol style="list-style-type: none"> i. Patienten ohne Knochenmarksbeteiligung: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 1.000/\text{mcl}$, Thrombozyten $\geq 100.000/\text{mcl}$, Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$ ii. Patienten mit bekannten Knochenmarksmetastasen: absolute Neutrophilenzahl: $\geq 750/\text{mcl}$, Thrombozyten $\geq 50.000/\text{mcl}$, Hämoglobin $\geq 8 \text{ g/dl}$ d. Nierenparameter: Kreatinin nach Alter/Geschlecht <table border="1" data-bbox="738 1574 1388 1957"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Alter</th> <th colspan="2">Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)</th> </tr> <tr> <th>Männlich</th> <th>Weiblich</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 Monat bis < 6 Monate</td> <td>0,4</td> <td>0,4</td> </tr> <tr> <td>6 Monate bis < 1 Jahr</td> <td>0,5</td> <td>0,5</td> </tr> <tr> <td>1 bis < 2 Jahre</td> <td>0,6</td> <td>0,6</td> </tr> <tr> <td>2 bis < 6 Jahre</td> <td>0,8</td> <td>0,8</td> </tr> <tr> <td>6 bis < 10 Jahre</td> <td>1</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>10 bis < 13 Jahre</td> <td>1,2</td> <td>1,2</td> </tr> <tr> <td>13 bis < 16 Jahre</td> <td>1,5</td> <td>1,4</td> </tr> <tr> <td>≥ 16 Jahre</td> <td>1,7</td> <td>1,4</td> </tr> </tbody> </table>	Alter	Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)		Männlich	Weiblich	1 Monat bis < 6 Monate	0,4	0,4	6 Monate bis < 1 Jahr	0,5	0,5	1 bis < 2 Jahre	0,6	0,6	2 bis < 6 Jahre	0,8	0,8	6 bis < 10 Jahre	1	1	10 bis < 13 Jahre	1,2	1,2	13 bis < 16 Jahre	1,5	1,4	≥ 16 Jahre	1,7	1,4
Alter	Maximum Serum-Kreatinin (mg/dl)																														
	Männlich	Weiblich																													
1 Monat bis < 6 Monate	0,4	0,4																													
6 Monate bis < 1 Jahr	0,5	0,5																													
1 bis < 2 Jahre	0,6	0,6																													
2 bis < 6 Jahre	0,8	0,8																													
6 bis < 10 Jahre	1	1																													
10 bis < 13 Jahre	1,2	1,2																													
13 bis < 16 Jahre	1,5	1,4																													
≥ 16 Jahre	1,7	1,4																													

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder gemessene oder berechnete Kreatinin-Clearance ≥ 70 ml/min/1,73 m²</p> <p>e. Leberparameter: altersentsprechendes Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN oder altersentsprechendes direktes Bilirubin \leq ULN für Probanden mit Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN, Alanin-Aminotransferase (ALT)/Serum-Glutamat-Pyruvat-Transferase (SGPT) ≤ 110 U/l (für den Zweck diese Studie, beträgt der ULN für SGPT 45 U/l), Serumalbumin ≥ 2g/dl</p> <p>Zudem gelten Einschlusskriterien 9, 10 und 11 wie oben.</p> <p>Ausschlusskriterien für alle Kohorten:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Aktuelle Teilnahme oder frühere Teilnahme an einer Studie zu einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff und Erhalt von Studienmedikation oder frühere Teilnahme an einer Studie zu einem in der Prüfung befindlichen Wirkstoff und Erhalt von Studienmedikation oder Verwendung eines in der Prüfung befindlichen Produkts innerhalb von vier Wochen vor der Zuteilung/Randomisierung. (Anmerkung: Probanden, die in die Follow-Up-Phase einer Prüfung eingetreten sind, dürfen teilnehmen, wenn der Erhalt der letzten Dosis der vorherigen Prüfsubstanz vier Wochen zurückliegt.) 2. Diagnose einer Immundefizienz oder Erhalt einer systemischen Steroidtherapie oder jegliche Form einer anderen immunsuppressiven Therapie innerhalb von sieben Tagen vor dem Datum der Zuteilung. Der Einsatz von Corticosteroiden in physiologischer Dosierung (bis zu 5 mg/m²/Tag Prednison-Äquivalente) kann nach Rücksprache mit dem Sponsor akzeptiert werden. 3. Vorherige systemische Tumortherapie einschließlich in der Prüfung befindlicher Wirkstoffe innerhalb von zwei Wochen vor Tag 1 der Studie oder keine Besserung (d. h. \leq Grad 1 zu Studienbeginn) von unerwünschten Ereignissen (UE) infolge eines zuvor verabreichten Wirkstoffs. 4. Vorherige Strahlentherapie innerhalb von zwei Wochen vor Beginn der Studienmedikation. Patienten müssen sich von allen strahlentherapiebedingten Toxizitäten erholt haben, keine Corticosteroide benötigen und keine durch die Strahlentherapie ausgelöste Pneumonitis aufweisen. Eine einwöchige Wash-out-Phase ist bei einer palliativen Bestrahlung (\leq zwei Wochen Strahlentherapie) zur Behandlung von Erkrankungen, die nicht das zentrale Nervensystem (ZNS) betreffen, erlaubt. 5. Bekannte zusätzliche Malignität, die fortschreitet oder aktiv behandelt werden muss. Ausnahmen stellen Basalzellkarzinome der Haut, Plattenepithelzellkarzinome der Haut oder In-situ-Karzinome (z. B. Mammakarzinom, präinvasives Zervixkarzinom) dar, die mit einem potenziell kurativen Therapieansatz behandelt wurden. 6. Bekannte aktive Metastasen im ZNS und/oder Meningeosis Carcinomatosa. Probanden mit zuvor behandelten Hirnmetastasen dürfen teilnehmen, sofern ein stabiler radiologischer Befund vorliegt (d h. keine Evidenz einer Progression für mindestens vier Wochen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestätigt mittels wiederholter bildgebender Verfahren [Anmerkung: während der Screeningphase der Studie sollte eine wiederholte Bildgebung durchgeführt werden]), sie klinisch stabil sind und keine Steroidtherapie in den letzten sieben Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation erforderlich war. Patienten mit primären ZNS-Tumoren oder Metastasen des primären ZNS-Tumors werden nicht ausgeschlossen, müssen jedoch neurologisch stabil sein (d. h. ohne Progression neurologischer Symptome und kein Bedarf einer systemischen Steroidtherapie innerhalb der letzten zwei Wochen). Es ist zu beachten, dass Probanden mit Tumoren, die den Hirnstamm betreffen, von der Studie ausgeschlossen sind.</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Schwere Überempfindlichkeit (\geq Grad 3) gegenüber Pembrolizumab und/oder einem der Hilfsstoffe. 8. Aktive Autoimmunerkrankung, die in den letzten zwei Jahren mit einer systemischen Therapie behandelt werden musste (d. h. Einsatz von krankheitsmodifizierender Medikation, Kortikosteroiden oder Immunsuppressiva). Ersatztherapie (z. B. Thyroxin, Insulin oder eine physiologische Kortikosteroid-Ersatztherapie zur Behandlung der Nebennierenrinden- oder Hypophyseninsuffizienz etc.) wird nicht als Form der systemischen Behandlung erachtet). 9. (Nicht-infektiöse) Pneumonitis in der Vorgeschichte, die eine Steroidtherapie erforderte, oder derzeit bestehende Pneumonitis. 10. Aktive Infektion, die eine systemische Behandlung erfordert. 11. Vorgeschichte oder aktuelle Belege für jegliche Erkrankung, Therapie oder Laborwerte außerhalb des Normbereichs, welche die Ergebnisse der Studie verzerren könnten, die Teilnahme des Probanden über die gesamte Studiendauer hinweg beeinträchtigen könnten oder dazu führen könnten, dass eine Studienteilnahme nach Einschätzung des Prüfarztes nicht im besten Interesse des Probanden ist. 12. Bekannte psychiatrische Störung oder Suchterkrankung, welche die Fähigkeit des Probanden, die Anforderungen der Studie zu befolgen, beeinträchtigt. 13. Schwangere oder stillende Frauen sowie Männer und Frauen mit Kinderwunsch während der vorgesehenen Studiendauer von Beginn der Pre-Screening- oder Screening-Visite bis zu 120 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. 14. Vorbehandlung mit einem anti-PD-1-, anti-PD-L1- oder anti-PD-L2-Wirkstoff oder mit einem anderen Wirkstoff, der gegen einen stimulatorischen oder ko-inhibitorischen T-Zell-Rezeptor (z. B. CTLA-4, OX-40, CD137) gerichtet ist. Probanden mit Melanom, die zuvor mit Ipilimumab behandelt wurden, werden nicht ausgeschlossen. 15. Bekannte Vorgeschichte einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienzvirus (HIV) (HIV-1/2-Antikörper). Ein HIV-Test ist nicht erforderlich, sofern dies nicht von den lokalen Gesundheitsbehörden verlangt wird. 16. Bekannte aktive Hepatitis B (HBV) (z. B. HBsAg reaktiv) oder Hepatitis C (HCV) (z. B. [qualitative] Detektion von HCV RNA).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ein Test auf Hepatitis B und Hepatitis C ist nicht erforderlich, sofern dies nicht von den lokalen Gesundheitsbehörden verlangt wird.</p> <p>17. Bekannte Vorgeschichte von aktiver Tuberkulose (TB; Bacillus tuberculosis).</p> <p>18. Impfung mit einem Lebendimpfstoff innerhalb von 30 Tagen vor dem geplanten Therapiebeginn mit der Studienmedikation. Beispiele für Lebendimpfstoffe (die Liste deckt jedoch nicht sämtliche Lebendimpfstoffe ab) sind: Vakzine gegen Masern, Mumps, Röteln, Varizellen/Zoster (Windpocken), Gelbfieber, Tollwut, Bacillus Calmette-Guérin (BCG) und Typhus. Bei saisonalen Influenza-Impfstoffen zur Injektion handelt es sich im Allgemeinen um Totimpfstoffe, die zulässig sind; allerdings handelt es sich bei intranasal applizierten Influenza-Impfstoffen (z. B. FluMist®) um attenuierte Lebendimpfstoffe, die nicht zulässig sind.</p> <p>19. Transplantation eines soliden Organs zu irgendeinem Zeitpunkt oder vorherige allogene hematopoetische Stammzelltransplantation (SZT) in den letzten fünf Jahren. (Probanden, die eine allogene hematopoetische Transplantation vor mehr als fünf Jahren hatten, können eingeschlossen werden, sofern keine Symptome einer Graft-versus-host-Reaktion vorliegen).</p>
3b	Methoden der Rekrutierung	-
3c	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wird an 51 Prüfzentren in zwölf Ländern durchgeführt. Australien (3), Brasilien (1), Deutschland (2), Frankreich (1), Israel (1), Italien (1), Kanada (2), Neuseeland (1), Schweden (1), Südkorea (1), Vereinigtes Königreich (1), Vereinigte Staaten (36).
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>In Phase I der Studie wurde ein modifiziertes 3 + 3-Design (Dosisfindung) und ein Design zur Dosisbestätigung gemäß eines Modified Toxicity Probability Interval (mTPI)-Verfahrens verwendet. Die initiale Dosis in Phase I betrug 2 mg/kg KG Pembrolizumab Q3W, was äquivalent zur klinischen Dosierung bei Erwachsenen ist. Auf Grundlage von Daten zur Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik und zur Sicherheit fand in Phase I keine Eskalation oder Deeskalation der Dosierung statt. Somit ergab sich eine RP2D von 2 mg/kg KG Pembrolizumab Q3W in Phase II der Studie.</p> <p>Die Studienmedikation soll an Tag 1 eines jeden Zyklus gegeben werden nachdem sämtliche an diesem Tag vorgesehenen Erhebungen/Probennahmen durchgeführt wurden. Die Studienmedikation kann aus administrativen Gründen auch bis zu drei Tage vor oder nach dem geplanten Tag 1 eines jeden Zyklus verabreicht werden. Pembrolizumab wird als 30-minütige i.v. Infusion Q3W verabreicht (die Intervalle zwischen den Behandlungszyklen können aufgrund von Toxizitäten verlängert werden; die Intervalle zwischen den Behandlungszyklen können aufgrund von PK-Ergebnissen auf Q2W verkürzt werden). Die Prüfzentren sollten alles unternehmen, um bei der Infusion eine Dauer von 30 Minuten so gut wie möglich einzuhalten. Im Hinblick auf die Variabilität von Infusionspumpen ist ein Fenster von - 5 Minuten und + 10 Minuten zulässig (d. h. die Infusionsdauer beträgt 30 Minuten: - 5 min/+ 10 min).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Behandlung mit Pembrolizumab erfolgt bis zu 24 Monate oder bis zur bestätigten Krankheitsprogression gemäß IWG-Kriterien 2007 untersucht durch den Prüfarzt, Auftreten unzumutbarer Toxizität, Auftreten interkurrenter Erkrankungen, die die weitere Behandlung unmöglich machen, Abbruch der Therapie aufgrund der Entscheidung des Arztes oder des Patienten, Schwangerschaft, Nicht-Einhaltung der Behandlungs-/Studienanforderungen, oder administrative Gründe.
5	Zielsetzung	Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Anti-Tumoraktivität von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit verschiedenen Tumortypen, einschließlich rrcHL.
6	Primäre und sekundäre Zielkriterien	<p>Kohorte mit fortgeschrittenem Melanom, fortgeschrittenen rezidivierenden oder refraktären PD-L1-positiven soliden Tumoren oder anderen Lymphomen oder fortgeschrittenen rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren</p> <p><u>Primäre Zielkriterien, Phase I</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der DLT bei maximal tolerierter Dosierung (MTD, maximum tolerated dose) oder maximal verabreichter Dosierung (MAD, maximum administered dose) von Pembrolizumab als Monotherapie-Gabe bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre über alle Indikationen hinweg gepoolt, einschließlich fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren oder anderen Lymphomen. <p><u>Kriterium für die Dosisselektion:</u> Die Auswahl einer sicheren und gut verträglichen Dosierung kann getroffen werden, wenn der beobachtete Anteil an Probanden mit DLT rund 25 % der MTD beträgt oder 25 % der MAD nicht übersteigt.</p> <p><u>Primäre Zielkriterien, Phase I und II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab basierend auf UE sowie klinischen Parametern und Laborwerten bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre über die Kohorten hinweg gepoolt. • Evaluierung der Antitumor-Aktivität von Pembrolizumab bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre innerhalb der jeweiligen Tumorentität, einschließlich dem fortgeschrittenen Melanom oder von PD-L1-positiven, refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren oder anderen Lymphomen oder fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden MSI-H soliden Tumoren basierend auf RECIST 1.1 gemäß Beurteilung des Prüfzentrums. <p><u>Sekundäre Zielkriterien, Phase I</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung des PK-Profiles von Pembrolizumab als Monotherapie-Gabe bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahre über die Kohorten hinweg gepoolt. <u>Kriterium für die Dosisselektion:</u> Die Auswahl einer sicheren und gut verträglichen Dosierung kann getroffen werden, wenn die assoziierte area under the curve (AUC) im Bereich von 50-200 % der Exposition der R2PD für Erwachsene liegt. • Charakterisierung der Pharmakodynamik (d. h. Stimulation der IL-2-Antwort) von Pembrolizumab als Monotherapie-Gabe bei Kindern über alle Indikationen hinweg gepoolt, einschließlich fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren oder anderen Lymphomen. <p><u>Sekundäre Zielkriterien, Phase I und II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der klinischen Aktivität von Pembrolizumab innerhalb jeder Tumorentität, einschließlich fortgeschrittenem Melanom oder PD-L1-positiven refraktären oder rezidivierenden soliden Tumoren oder anderen Lymphomen, oder fortgeschrittenen, refraktären oder rezidivierenden MSI-H soliden Tumoren bei Kindern im Alter von sechs Monaten bis < 18 Jahren ermittelt durch Erhebung des Prüfzentrums: <ul style="list-style-type: none"> • Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR), Ansprechrate (disease control rate, DCR), progressionsfreies Überleben nach RECIST 1.1 • ORR, DOR, DCR und progressionsfreies Überleben nach irRECIST (modifizierte RECIST-Kriterien zur Beurteilung eines wiederholten Scans zur Bestätigung nach initialen Anzeichen einer progressiven Erkrankung unter fortdauernder Behandlung) • Gesamtüberleben • Bestimmung von mindestens fünf der folgenden Marker: NRAS, BRAF; MEK, KIT, PDGF, TP53, RB1 sowie BRCA1, Akt-Phosphorylierung, IL-17 sowie PD-L1 in Gewebeproben zu Studienbeginn und in verfügbaren Gewebeproben zum Zeitpunkt der Progression. • Bestimmung der Änderungen der Konzentration von Impfantikörpern sowie der Zahl der B-Gedächtnis- und T-Zellen. • Evaluierung des Zusammenhangs zwischen der PD-L1-Expression des Tumors zu Studienbeginn und den klinischen Wirksamkeitsendpunkten. <p>rrcHL-Kohorte</p> <p><u>Primäre Zielkriterien, Phase II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestimmung der Sicherheit und Verträglichkeit von Pembrolizumab basierend auf UE sowie klinischen Parametern und Laborwerten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Antitumor-Aktivität von Pembrolizumab basierend auf der ORR gemäß der verblindeten, unabhängigen, zentralen radiologischen Beurteilung nach den Kriterien der IWG für das Ansprechen, basierend auf alle zwölf Wochen durchgeführten Erhebungen. <p><u>Sekundäre Zielkriterien, Phase I und II</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluierung der Antitumor-Aktivität von Pembrolizumab gemäß IWG-Kriterien für das Ansprechen, basierend auf alle zwölf Wochen durchgeführten Erhebungen für die folgenden Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • ORR, DOR und Progressionsfreies Überleben gemäß der Beurteilung des Prüfzentrums • ORR, DOR und Progressionsfreies Überleben gemäß der verblindeten unabhängigen, zentralen radiologischen Beurteilung • Gesamtüberleben • Bestimmung von mindestens fünf der folgenden Marker: NRAS, BRAF; MEK, KIT, PDGF, TP53, RB1 sowie BRCA1, Akt-Phosphorylierung, IL-17 sowie PD-L1 in Gewebeproben zu Studienbeginn und in verfügbaren Gewebeproben zum Zeitpunkt der Progression. • Bestimmung der Änderungen der Konzentration von Impfantikörpern sowie der Zahl der B-Gedächtnis- und T-Zellen. • Bestimmung der PD-L1- sowie PD-L2-Expression und anderer Biomarker, um das Ausmaß der PD-L1-Expression in Gewebebiopsien vor Pembrolizumab-Gabe bei Probanden mit Ansprechen (Responders) und ohne Ansprechen (Non-Responders) auf Pembrolizumab zu vergleichen. <p><u>Explorative Zielkriterien</u></p> <p>Bestimmung der ORR von Pembrolizumab durch verblindete, unabhängige, zentrale radiologische Beurteilung gemäß Lugano-Kriterien</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Wirksamkeit</p> <p>Für den Zweck der Interimsanalyse in der jeweiligen Kohorte werden in jede Tumorkohorte mindestens zehn Probanden mit mindestens einer Erhebung des Ansprechens nach Bestimmung des Ausgangswerts eingeschlossen. Falls weniger als 25 Probanden in einer bestimmten Indikation eingeschlossen worden sind, nachdem bei mindestens zehn Probanden mindestens eine Erhebung des Ansprechens nach Bestimmung des Ausgangswerts durchgeführt wurde, wird ein sequenzielles Monitoring-Verfahren angewandt (29), um gleichzeitig die Wirksamkeit und die Futilität zu evaluieren. Sobald das bestätigte und nichtbestätigte Ansprechen in einer Tumorindikation für mindestens zehn Probanden ausgewertet werden kann, werden nachfolgend Regeln für eine Pausierung der Rekrutierung und für zukünftige Evaluierungen basierend auf den Grenzen, die anhand des sequenziellen Monitoring-Verfahrens ermittelt wurden, angewandt. Die Rekrutierung kann bei einer Anzahl von 14 bis 19 Probanden pausiert werden, während</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Wirksamkeitsendpunkte nach Bestimmung des Ausgangswerts erhoben werden, um sicherzustellen, dass aufgrund einer raschen Rekrutierung nicht unnötig Probanden in einer Kohorte, bei der nachfolgend eine Futilität ermittelt wird, exponiert werden. Falls die benötigte Anzahl an Probanden nachfolgend ein bestätigtes oder unbestätigtes Ansprechen entwickeln würde, kann die Rekrutierung in dieser Indikation wieder fortgesetzt werden. Falls bei mindestens einem der ersten zehn Probanden mit einer Erhebung nach Bestimmung des Ausgangswertes ein bestätigtes oder unbestätigtes Ansprechen ermittelt wurde, wird mit der Rekrutierung nach definierten Regeln fortgefahren. In Abhängigkeit von der Rekrutierungsrate kann ein zusätzliches Monitoring entsprechend der Grenzen durchgeführt werden bis eine maximale Zahl von ungefähr 25 Patienten innerhalb einer Indikation eingeschlossen wurde.</p> <p>Falls zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie die Wirksamkeitsgrenze für eine bestimmte Indikation überschritten wird, wird die Rekrutierung fortgeführt bis eine Anzahl von 25 Probanden erreicht ist, und nachfolgend mit der weiteren Studienplanung begonnen werden kann. Falls zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie die Futilitätsgrenze für jede der vier spezifizierten Kohorten oder die rrHL-Kohorte überschritten wird, und in keiner der anderen Kohorten ein Ansprechen aufgetreten ist, kann die Rekrutierung insgesamt gestoppt werden.</p> <p>Die Rekrutierung für eine bestimmte Indikation wird gestoppt, falls bei den ersten zehn Probanden mit mindestens einer Erhebung nach Bestimmung des Ausgangswertes kein Ansprechen gesehen wird. Falls die Rekrutierung innerhalb einer Indikation so langsam erfolgt, dass es unwahrscheinlich ist, dass die Rekrutierung innerhalb eines akzeptablen Zeitraums abgeschlossen werden kann, kann eine Indikation für die Rekrutierung geschlossen werden.</p> <p>Bei einer ungefähren Maximalzahl von 25 eingeschlossenen Probanden in jeder Indikation verfügt die Studie über eine Power von 84 %, um zu zeigen, dass die durch Pembrolizumab vermittelte ORR einen Wert von 10 % bei einem einseitigen alpha-Level von insgesamt 8 % übersteigt, falls die wahre ORR bei 35 % liegt. Die Nullhypothese von 10 % basiert auf der Annahme, dass die Population für jede Indikation aus Probanden besteht, die unheilbare solide Tumore aufweisen und auf mehrere Linien einer Standardtherapie nicht angesprochen haben. Die ORR für die begrenzte Zahl an Therapieoptionen, die für diese Patientenpopulationen zur Verfügung stehen, ist mit < 10 % generell niedrig. Als alternative ORR wird eine klinisch bedeutsame Verbesserung gegenüber den Standardtherapieoptionen innerhalb der jeweils untersuchten Indikation festgelegt. Die Power-Kalkulation basiert auf der binomialen SPRT-Funktion des gsDesign-Pakets und wird durchgeführt, indem für R eine Null-OR von 10 %, eine alternative ORR von 35 %, ein Typ-I-Fehler von 0,08 und ein Typ-II-Fehler von 0,2 angenommen wird:</p> <p>(binomial SPRT (p0=0.1, p1=0.35, alpha=0.08, beta=0.2, minn=10, maxn=25))</p> <p>Als Minimalkriterium für Erfolg ist eine untere Grenze des adjustierten Konfidenzintervalls > 10 % definiert. Basierend auf der zugrundeliegenden wahren Rate, könnte dies eintreten, wenn mindestens</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																																																							
		<p>sieben von 25 Probanden ein bestätigtes partielles Ansprechen oder vollständiges Ansprechen entwickeln.</p> <p>Da die maximale Fallzahl für jede Indikation (fortgeschrittenes Melanom, fünf Arten von PD-L1-positiven soliden Tumoren oder anderen Lymphomen, rrcHL oder MSI-H-soliden Tumoren) 25 Probanden umfasst (vorausgesetzt, es werden keine zusätzlichen Probanden für die optionale, explorative, objektive Evaluation benötigt), beträgt die maximale Fallzahl für die Bestimmung der primären Wirksamkeitsendpunkte 200 Probanden. Die Gesamtzahl der rekrutierten Probanden bei den PD-L1-positiven Probanden sowie Probanden mit fortgeschrittenem Melanom wird jedoch auf rund 114 Probanden geschätzt, vorausgesetzt, dass in drei Indikationen die komplette Anzahl von 25 Probanden rekrutiert werden, und dass die anderen drei Indikationen aufgrund von Futilität gestoppt werden, wenn im Schnitt 13 Probanden eingeschlossen wurden (13 x 3 = 39 Probanden).</p> <p>Eine Maximalzahl von 125 PD-L1-negativen Probanden mit soliden Tumoren oder anderen Lymphomen kann zusätzlich zu den Probanden rekrutiert werden, die für die Bestimmung der primären Wirksamkeitsendpunkte geplant sind. Die geschätzte Fallzahl für die zusätzlichen PD-L1-negativen Probanden wird auf 51 Probanden geschätzt, vorausgesetzt, dass in drei Indikationen die Rekrutierung von PD-L1-negativen Probanden getriggert wird, wovon in einer Indikation 25 Probanden und in zwei Indikation 13 Probanden eingeschlossen werden.</p> <p>Sicherheit</p> <p>In der Tabelle sind die Punktschätzer und 95 %-Konfidenzintervalle für den zugrundeliegenden prozentualen Anteil der Probanden mit immunvermittelten UE basierend auf verschiedenen hypothetischen Zahlen von Patienten mit immunvermittelten UE und Fallzahlen über die Indikationen hinweg dargestellt.</p> <table border="1" data-bbox="595 1317 1391 1939"> <thead> <tr> <th data-bbox="595 1317 884 1429">Anzahl Probanden mit immunvermittelten UE von Grad 3 bis 5</th> <th data-bbox="884 1317 1027 1429">Anzahl Probanden</th> <th data-bbox="1027 1317 1219 1429">Punktschätzer (%)</th> <th data-bbox="1219 1317 1391 1429">95 %-KI (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>10</td><td>60</td><td>16,7</td><td>(8,2; 28,5)</td></tr> <tr><td>15</td><td>60</td><td>25,0</td><td>(14,7; 37,8)</td></tr> <tr><td>20</td><td>60</td><td>33,3</td><td>(21,6; 46,7)</td></tr> <tr><td>10</td><td>87</td><td>11,5</td><td>(5,7; 20,1)</td></tr> <tr><td>15</td><td>87</td><td>17,2</td><td>(10,0; 26,8)</td></tr> <tr><td>20</td><td>87</td><td>23,0</td><td>(14,6; 33,2)</td></tr> <tr><td>10</td><td>114</td><td>8,8</td><td>(4,3; 15,6)</td></tr> <tr><td>15</td><td>114</td><td>13,2</td><td>(7,6; 20,8)</td></tr> <tr><td>20</td><td>114</td><td>17,5</td><td>(11,1; 25,8)</td></tr> <tr><td>10</td><td>165</td><td>6,1</td><td>(2,9; 10,9)</td></tr> <tr><td>15</td><td>165</td><td>9,1</td><td>(5,2; 14,6)</td></tr> <tr><td>20</td><td>165</td><td>12,1</td><td>(7,6; 18,1)</td></tr> </tbody> </table>				Anzahl Probanden mit immunvermittelten UE von Grad 3 bis 5	Anzahl Probanden	Punktschätzer (%)	95 %-KI (%)	10	60	16,7	(8,2; 28,5)	15	60	25,0	(14,7; 37,8)	20	60	33,3	(21,6; 46,7)	10	87	11,5	(5,7; 20,1)	15	87	17,2	(10,0; 26,8)	20	87	23,0	(14,6; 33,2)	10	114	8,8	(4,3; 15,6)	15	114	13,2	(7,6; 20,8)	20	114	17,5	(11,1; 25,8)	10	165	6,1	(2,9; 10,9)	15	165	9,1	(5,2; 14,6)	20	165	12,1	(7,6; 18,1)
Anzahl Probanden mit immunvermittelten UE von Grad 3 bis 5	Anzahl Probanden	Punktschätzer (%)	95 %-KI (%)																																																						
10	60	16,7	(8,2; 28,5)																																																						
15	60	25,0	(14,7; 37,8)																																																						
20	60	33,3	(21,6; 46,7)																																																						
10	87	11,5	(5,7; 20,1)																																																						
15	87	17,2	(10,0; 26,8)																																																						
20	87	23,0	(14,6; 33,2)																																																						
10	114	8,8	(4,3; 15,6)																																																						
15	114	13,2	(7,6; 20,8)																																																						
20	114	17,5	(11,1; 25,8)																																																						
10	165	6,1	(2,9; 10,9)																																																						
15	165	9,1	(5,2; 14,6)																																																						
20	165	12,1	(7,6; 18,1)																																																						

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Aufgrund des sequenziellen Designs und Monitorings der Studie können mehrere Interimsanalysen durchgeführt werden. Die Ergebnisse werden von dem Studienteam geprüft.</p> <p>Für die Studie KEYNOTE 051 sind keine Datenschnitte gemäß Prüfplan präspezifiziert. Datenschnitte werden auf Basis des sequenziellen Designs und Monitorings durchgeführt. Bei Einschluss von zehn Patienten in einer der pädiatrischen Kohorten sollen Interimsanalysen durchgeführt werden.</p> <p>Der primäre ORR-Endpunkt wird für alle Interimsentscheidungen herangezogen, unabhängig davon, ob eine konfirmative Untersuchung vorliegt. Allerdings ist eine konfirmative Untersuchung für die finale Analyse der ORR-Rate erforderlich, nachdem 25 Probanden in die jeweilige Indikation (mit Ausnahme von Probanden der rrcHL-Kohorte) eingeschlossen wurden.</p> <p>Pro Tumorentität werden mindestens 10 Probanden eingeschlossen, inklusive derjenigen Probanden, die möglicherweise bereits in Phase I der Studie eingeschlossen waren. Ab dem Zeitpunkt zu dem für mindestens zehn Probanden eine Erhebung des Ansprechens nach Bestimmung des Ausgangswertes durchgeführt wurde, wird anhand des sequenziellen Monitoring-Verfahrens gleichzeitig die Wirksamkeit und Futilität basierend auf der Anzahl der Probanden mit einem bestätigten oder unbestätigtem Ansprechen entsprechend der festgelegten Regeln ermittelt.</p> <p>Wenn die Futilitätsgrenze für jede der spezifizierten Kohorten überschritten wird und in keiner der anderen Kohorten ein Ansprechen aufgetreten ist, wird die Rekrutierung in die Studie gestoppt.</p>
8	Zuweisungsmethode (oder: Behandlungszuteilung)	Die Behandlungszuteilung erfolgt zentral mittels Interactive Voice Response System/Integrated Web Response System (IVRS/IWRS). Die Probanden werden der Behandlung (Dosierung) in nicht-randomisierter Weise zugeteilt.
9	Verblindung	Es handelt sich um eine offene Studie: Sponsor, Prüfarzt und Proband sind nicht verblindet.
10	Analyseeinheit	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Als primäre Wirksamkeits- und Sicherheitspopulation wird die Population All-Subjects-as-Treated (ASaT) definiert, die alle zugeordneten Probanden umfasst, die mindestens eine Dosis Pembrolizumab erhalten haben.</p> <p>Analysen der Wirksamkeit</p> <p>Die ASaT-Population wird für die Analysen der Wirksamkeit herangezogen. Für Probanden mit fortgeschrittenem Melanom, Probanden mit fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären PD-L1-positiven soliden Tumoren oder anderen Lymphomen sowie fortgeschrittenen, rezidivierenden oder refraktären MSI-H soliden Tumoren, wird die primäre Hypothese anhand der Bestimmung der ORR gemäß RECIST 1.1 für jede Indikation einzeln geprüft. Für Probanden der rrcHL-Kohorte wird die primäre Hypothese, die ORR, anhand der IWG-Kriterien für das Ansprechen geprüft. Ein sequenzielles Monitoring-Verfahren wird ab dem Zeitpunkt zu dem mindestens zehn Probanden in jede Indikation (mit Ausnahme der MSI-H-Kohorte) eingeschlossen wurden angewendet. Die Typ-1-Fehlerrate für die</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>multiplen Untersuchungen innerhalb einer Indikation wird kontrolliert, indem das Verfahren für die Testung des trunkierten sequenziellen Wahrscheinlichkeitsverhältnisses auf 0,08 (einseitig) festgelegt wird. Dieses Verfahren ist eine spezielle Form des exakten binomialen gruppensequenziellen Designs für eine einarmige Studie mit binärem Endpunkt. Für PD-L1-negative Probanden, die in einer oder mehreren Entitäten der soliden Tumore oder anderen Lymphome eingeschlossen werden können, werden die Wirksamkeitsendpunkte für die jeweilige Indikation und über die Indikationen hinweg zusammengefasst.</p> <p>Ergebnisse zur Wirksamkeit werden als statistisch signifikant betrachtet, nachdem die Strategie für die Kontrolle des Typ-I-Fehlers berücksichtigt wurde. Nominelle p-Werte können für andere Analysen der Wirksamkeit als Maß für die Stärke der Assoziation zwischen dem Endpunkt und dem Behandlungseffekt errechnet werden, weniger als formelle Testungen der Hypothese.</p> <p>Die durch den Prüfarzt bestimmte ORR wird für jede Tumorentität getrennt ausgewertet; Probanden ohne Daten für das Ansprechen werden als Non-Responder gewertet. Für die Endpunkte DOR, Progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben werden Kaplan-Meier-Kurven und die medianen Schätzwerte aus den Kaplan-Meier-Kurven angegeben. Patienten ohne Daten für die Bewertung der Wirksamkeit oder ohne Daten für das Überleben werden in den Analysen für das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben an Tag 1 zensiert. Patienten, die kein Ansprechen erreicht haben, werden von den DOR-Analysen ausgeschlossen.</p> <p>Analysen der Sicherheit</p> <p>Die ASaT-Population wird für die Analysen der Sicherheit herangezogen. Der primäre Zweck der Phase I ist es, die pädiatrische RP2D zu ermitteln, um die Sicherheit und Wirksamkeit in Phase II der Studie näher bestimmen zu können.</p> <p><u>Phase I:</u> Die finale Anzahl der Probanden, die in Phase I eingeschlossen werden, richtet sich nach empirischen Beobachtungen zur Sicherheit (DLT). Die Fallzahl in der Phase der modifizierten 3 + 3-Dosiseskalation liegt gemäß der mTPI-Methode zwischen sechs und 18. Die gesamte Fallzahl in Phase I wird auf 12 bis 36 Probanden geschätzt. Der Mittelwert dieser Spanne (24) wird als Schätzer für die Fallzahl in Phase I für Zwecke der Operationalisierung verwendet.</p> <p>Am Ende der Phase der Studie für die Dosisbestätigung wird die Dosis-Wirkungs-Beziehung als prozentualer Anteil an Probanden mit mindestens einer DLT in der DLT-Evaluierungsphase (Q3W-Dosierung = 21 Tage, Q2W-Dosierung = 28 Tage) für jeden Dosierungsschritt, der für die Dosisbestätigung gewählt wird, mittels Bayesian-Pooling anhand Adjacent-Violators-Analyse nach Ji et al (30) basierend auf sämtlichen DLT-Daten der Studie bestimmt. Das Dosis-Wirkungs-Profil wird zusammen mit weiteren Daten zur Verträglichkeit und PK sowie Ergebnissen des IL-2-Assays herangezogen, um die RP2D zu ermitteln.</p> <p><u>Phase I und II:</u> Die Zusammenfassungen zur Sicherheit werden über alle Indikationen hinweg gepoolt. UE und vordefinierte Grenzen von Änderungen in Laborparametern oder Vitalzeichen, welche nicht als Ereignis von Interesse präspezifiziert sind, werden mithilfe deskriptiver</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Statistik (Anzahl, prozentualer Anteil, Mittelwert, Standardabweichung etc.) zusammengefasst. Kontinuierliche Messwerte wie Änderungen vom Ausgangswert bei Laborwerten oder Vitalzeichen, welche nicht als Ereignis von Interesse präspezifiziert sind, werden mithilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst (Mittelwert, Standardabweichung etc.) – dies gilt für Ausgangswerte, unter der Therapie sowie Änderungen gegenüber dem Ausgangswert.</p> <p>Änderungen in Entwicklungsparametern (Tanner-Stadien und lineares Wachstum) werden mithilfe deskriptiver Statistik zusammengefasst. Die Wachstumsgeschwindigkeit während der Studie wird mit der Wachstumsgeschwindigkeit zu Studienbeginn verglichen. Größe und Körpergewicht werden auch mithilfe von Größen- und Gewichts-z-Scores bestimmt.</p> <p><u>Phase II (fortgeschrittenes Melanom, solide Tumore und andere Lymphome mit positiver PD-L1-Expression, Probanden der rrcHL-Kohorte sowie Probanden der Kohorte mit MSI-H soliden Tumoren):</u></p> <p>Innerhalb jeder Indikation (mit Ausnahme der MSI-H-Kohorte) werden in der Studie mindestens zehn Probanden mit RP2D aufgenommen, inklusive derjenigen, die möglicherweise in Phase I der Studie eingeschlossen wurden. Für solide Tumore oder Lymphome müssen die ersten zehn Probanden in der Indikation PD-L1-positiv sein. Ab dem Zeitpunkt zu dem bei den ersten zehn Probanden mit RP2D mindestens eine Erhebung des Ansprechens nach Bestimmung des Ausgangswert durchgeführt wurde, und falls weniger als 15 Probanden in einer bestimmten Indikation eingeschlossen wurden, wird ein sequenzielles Monitoring-Verfahren verwendet, um gleichzeitig die Wirksamkeit und Futilität nach festgelegten Regeln basierend auf der Anzahl der Probanden mit bestätigtem oder unbestätigtem Ansprechen in dieser Indikation zu bestimmen.</p> <p>Mit Ausnahme der MSI-H-Kohorte werden vor der ersten Bestimmung der Wirksamkeit oder Futilität nicht mehr als zehn Probanden eingeschlossen, es sei denn, es wurde mindestens ein Ansprechen berichtet.</p> <p>Sobald mindestens zehn Probanden für ein bestätigtes oder unbestätigtes Ansprechen ausgewertet werden können, werden nachfolgend Regeln für die Pausierung der Rekrutierung und für weitere Untersuchungen angewendet, die auf den Grenzen basieren, welche anhand des sequenziellen Monitoring-Verfahrens ermittelt wurden. Es werden maximal rund 25 Probanden in jede Indikation eingeschlossen. Die maximale Fallzahl beträgt rund 175.</p> <p>Für die MSI-H-Kohorte wird eine Gesamtzahl von 25 Probanden mit MSI-H-positiven soliden Tumoren eingeschlossen, wovon mindestens sechs einen Tumor im ZNS, mit Ausnahme des Hirnstamms, haben.</p> <p>Mit 25 Probanden in jeder Indikation besitzt die Studie eine Power von 84 %, um zu zeigen, dass die durch Pembrolizumab vermittelte ORR 10 % bei einem einseitigen alpha-Level von insgesamt 8 % übersteigt, falls die wahre ORR innerhalb einer Indikation 35 % beträgt. Der zugrundeliegende Behandlungseffekt wird in jeder der untersuchten Indikationen als klinisch bedeutsam betrachtet. Unter Berücksichtigung</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der zugrundeliegenden wahren Rate kann dies eintreten, wenn mindestens 7/25 Probanden ein Ansprechen entwickeln.</p> <p><u>Multiplizität</u></p> <p>Die Rate an falsch-positiven Ergebnissen für die Testung des primären Wirksamkeitsendpunkt in jeder Indikation wird mit 0,08 (einseitig) kontrolliert. Es sind keine weiteren Anpassungen für Multiplizität erforderlich, da jede Indikation unabhängig voneinander bewertet wird.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss	<p>Siehe Abbildung 4</p> <p>Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 10.01.2020 waren insgesamt 162 Patienten in die Studie eingeschlossen worden, 161 hatten mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten. Vier Patienten (2,5 %) befinden sich noch in Behandlung mit der Studienmedikation und 157 (97,5 %) hatten die Behandlung abgebrochen (149 Patienten, 92,5 %) bzw. abgeschlossen (acht Patienten, 5,0 %). 51 (31,7 %) der Probanden nahmen weiterhin an der Studie teil.</p> <p>Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts vom 10.01.2020 waren 22 Patienten mit rrcHL eingeschlossen worden: 15 davon wurden in die Kohorte mit PD-L1-positiven soliden Tumoren und anderen Lymphomen rekrutiert, sieben wurden in die gesonderte rrcHL-Kohorte (nach Amendment 07) rekrutiert. Alle 22 Patienten mit rrcHL erhielten mindestens eine Dosis der Studienmedikation. Vier Patienten (18,2 %) befinden sich noch in Behandlung mit der Studienmedikation, 18 (81,8 %) Patienten haben die Studienmedikation abgebrochen (15 Patienten, 68,2 %) bzw. abgeschlossen (drei Patienten, 13,6 %).</p>
13	Aufnahme/Rekrutierung (oder: nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung)	<p>Der erste Patient wurde am 23.03.2015 eingeschlossen. Die Studie läuft noch (letzter Datenschnitt: 10.01.2020). Die gesamte Studiendauer wird auf sieben Jahre geschätzt.</p> <p>Mit Amendment 08 (22-Aug-2018) wurde die Rekrutierung für die rezidivierenden oder refraktären soliden Tumore oder Lymphome gestoppt, da keine Signale für eine Wirksamkeit in den Zielkohorten gesehen wurden. Die Rekrutierung von jugendlichen Patienten mit Melanom (im Alter von zwölf bis unter 18 Jahren) und pädiatrischen Patienten mit rrcHL (im Alter von 3 bis unter 18 Jahren) oder MSI-H soliden Tumoren (im Alter von sechs Monaten bis unter 18 Jahren) wurde unabhängig vom PD-L1-Status fortgeführt.</p>
a: nach TREND 2004.		

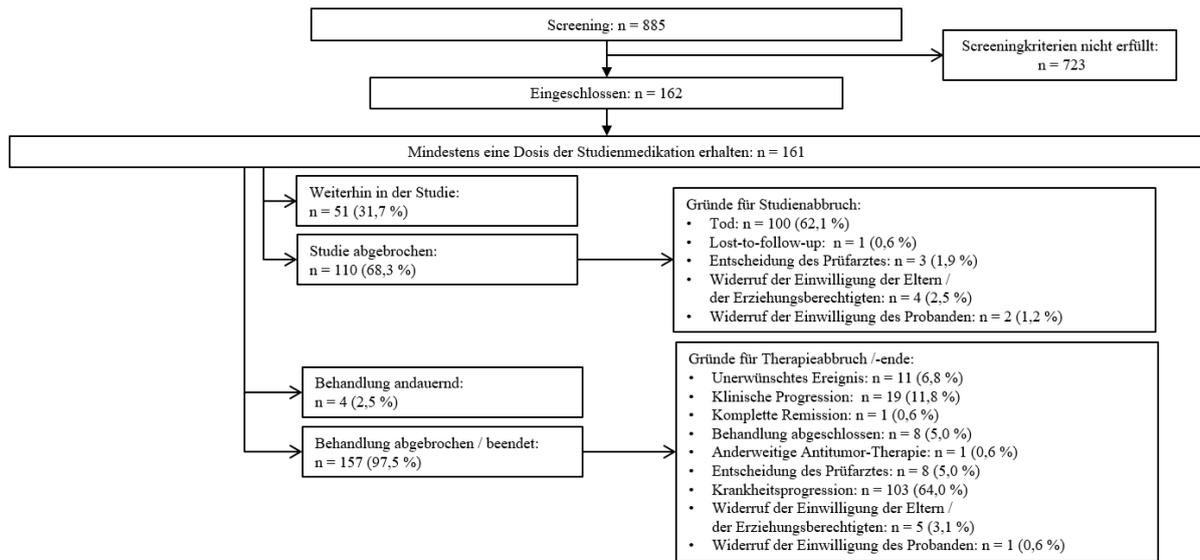


Abbildung 4: Flow-Chart für die Studie KEYNOTE 051

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 4-45: (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie KEYNOTE 051

Studie: KEYNOTE 051

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Merck Sharp & Dohme Corp., a Subsidiary of Merck & Co., Inc., NJ, USA (MSD). Studienbericht KEYNOTE 051 (P051V03MK3475): A Phase I/II Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Children With Advanced Melanoma or a PD-L1 Positive Advanced, Relapsed or Refractory Solid Tumor or Lymphoma (KEYNOTE-05). 2022.	B

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Die Studie KEYNOTE 051 ist eine nicht-randomisierte Phase-I- und Phase-II-Studie.

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:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Parallelität von Gruppen beurteilt werden.

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben 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 neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des einarmigen Studiendesigns kann keine Vergleichbarkeit von Gruppen beurteilt werden.

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet.

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:

Das Verzerrungspotenzial für die Studie KEYNOTE 051 auf Studienebene wird insgesamt als hoch bewertet. Da es sich um eine nicht randomisierte, offene Studie handelt, entfällt eine Beurteilung der adäquaten Erzeugung einer Randomisierungssequenz sowie der Verdeckung der Gruppenzuteilung. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren sowohl die Patienten als auch die behandelnden Personen nicht verblindet. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Da ausschließlich nicht randomisierte Studien in der vorliegenden Nutzenbewertung verfügbar sind und somit ein erhöhtes Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorhanden ist, ist eine detaillierte Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene nicht zielführend. Auf entsprechende Angaben in Anhang 4-F wird ebenfalls verzichtet. Unabhängig davon wurde das Verzerrungspotenzial für die eingeschlossenen Studien auf Studienebene bewertet, um sicherzustellen, dass keine relevante Verzerrung vorliegt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.2.2).

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Angaben

Tabelle 4-46: Definition der Immunvermittelten unerwünschten Ereignisse (AEOSI) basierend auf MedDRA Version 22.1 anhand der zugeordneten PT in der Studie KEYNOTE 051

AEOSI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
Pneumonitis	Acute interstitial pneumonitis, Autoimmune lung disease, Interstitial lung disease, Pneumonitis, Idiopathic pneumonia syndrome, Organising pneumonia, Immune-mediated pneumonitis	Yes
Colitis	Colitis, Colitis microscopic, Enterocolitis, Enterocolitis haemorrhagic, Necrotising colitis, Colitis erosive, Autoimmune colitis, Immune-mediated enterocolitis	Yes
Hepatitis	Hepatitis, Immune-mediated hepatitis, Autoimmune hepatitis, Hepatitis acute, Hepatitis fulminant, Drug-induced liver injury	Yes
Nephritis	Nephritis, Autoimmune nephritis, Chronic autoimmune glomerulonephritis, Fibrillary glomerulonephritis, Focal segmental glomerulosclerosis, Glomerulonephritis, Glomerulonephritis acute, Glomerulonephritis membranoproliferative, Glomerulonephritis membranous, Glomerulonephritis minimal lesion, Glomerulonephritis proliferative, Glomerulonephritis rapidly progressive, Mesangioproliferative glomerulonephritis, Nephritis haemorrhagic, Tubulointerstitial nephritis, Nephrotic syndrome, Immune-mediated nephritis	Yes
Adrenal Insufficiency	Adrenal insufficiency, Adrenocortical insufficiency acute, Secondary adrenocortical insufficiency, Primary adrenal insufficiency, Addison's disease	Yes
Hypophysitis	Hypophysitis, Hypopituitarism, Lymphocytic hypophysitis	Yes
Hyperthyroidism	Hyperthyroidism, Basedow's disease, Thyrotoxic crisis	Yes

AEOSI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
Hypothyroidism	Hypothyroidism, Hypothyroidic goitre, Myxoedema, Myxoedema coma, Primary hypothyroidism, Autoimmune hypothyroidism, Immune-mediated hypothyroidism	Yes
Thyroiditis	Thyroid disorder, Thyroiditis, Autoimmune thyroiditis, Thyroiditis acute, Silent thyroiditis, Autoimmune thyroid disorder, Immune-mediated thyroiditis	Yes
Type 1 Diabetes Mellitus	Diabetic ketoacidosis, Diabetic ketoacidotic hyperglycaemic coma, Fulminant type 1 diabetes mellitus, Latent autoimmune diabetes in adults, Type 1 diabetes mellitus, Euglycaemic diabetic ketoacidosis, Diabetic ketosis, Ketosis-prone diabetes mellitus	Yes
Severe Skin Reactions Including Stevens-Johnson Syndrome (SJS) and Toxic Epidermal Necrolysis (TEN): or Severe Skin (continued): If grade 3 or higher:	<p>Dermatitis bullous, Dermatitis exfoliative, Dermatitis exfoliative generalised, Epidermal necrosis, Erythema multiforme, Exfoliative rash, Pemphigoid, Pemphigus, Skin necrosis, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Toxic skin eruption, SJS-TEN overlap</p> <p>Rash, Rash erythematous, Rash maculopapular, Rash pruritic, Rash pustular, Pruritus, Pruritus genital, Lichen planus, Oral lichen planus</p>	<p>Yes</p> <p>Yes</p>
Uveitis	Iritis, Uveitis, Cyclitis, Autoimmune uveitis, Iridocyclitis, Vogt-Koyanagi-Harada disease, Chorioretinitis, Choroiditis, Immune-mediated uveitis	Yes
Pancreatitis	Pancreatitis, Autoimmune pancreatitis, Pancreatitis acute, Pancreatitis haemorrhagic, Pancreatitis necrotising, Immune-mediated pancreatitis	Yes
Myositis	Myositis, Necrotising myositis, Polymyositis, Immune-mediated myositis, Rhabdomyolysis, Myopathy, Dermatomyositis, Autoimmune myositis	Yes

AEO SI	Preferred Terms	Immune-mediated (yes/no)
Guillain-Barre Syndrome	Demyelinating polyneuropathy, Guillain-Barre syndrome, Axonal neuropathy, Multifocal motor neuropathy, Polyneuropathy idiopathic progressive, Miller Fisher syndrome, Subacute inflammatory demyelinating polyneuropathy	Yes
Myocarditis	Myocarditis, Autoimmune myocarditis, Hypersensitivity myocarditis, Immune-mediated myocarditis	Yes
Encephalitis	Encephalitis, Encephalitis autoimmune, Limbic encephalitis, Noninfective encephalitis, Immune-mediated encephalitis	Yes
Sarcoidosis	Sarcoidosis, Cutaneous sarcoidosis, Ocular sarcoidosis, Pulmonary sarcoidosis	Yes
Infusion Reactions	Hypersensitivity, Drug hypersensitivity, Anaphylactic reaction, Anaphylactoid reaction, Cytokine release syndrome, Serum sickness, Serum sickness-like reaction, Infusion related reaction, Infusion related hypersensitivity reaction	No
Myasthenic Syndrome	Myasthenic syndrome, Myasthenia gravis, Myasthenia gravis crisis, Ocular myasthenia	Yes
Myelitis	Myelitis, Myelitis transverse	Yes