

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nivolumab (OPDIVO®)

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Modul 4 X

*Adjuvante Behandlung des Melanoms
im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 18.09.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	5
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	14
4.2 Methodik	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	27
4.2.3 Informationsbeschaffung	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	30
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	31
4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA	33
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	34
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	37
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	37
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika	38
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	38
4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik.....	48
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	49
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	51
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	52
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	62
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Website des G-BA	63
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	81
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	81

4.3.1.3.1	Endpunkte – CA209-76K.....	83
4.3.1.3.1.1	Endpunkt Morbidität – Rezidivfreies Überleben.....	83
4.3.1.3.1.2	Endpunkt Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben.....	92
4.3.1.3.1.3	Endpunkte Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30.....	98
4.3.1.3.1.4	Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	105
4.3.1.3.1.5	Endpunkte Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30.....	112
4.3.1.3.1.6	Endpunkte Verträglichkeit.....	116
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – CA209-76K.....	123
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen für den Endpunkt zur Morbidität – Rezidivfreies Überleben.....	130
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen für den Endpunkt zur Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben.....	130
4.3.1.3.2.3	Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30.....	131
4.3.1.3.2.4	Subgruppenanalysen für den Endpunkt zur Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	133
4.3.1.3.2.5	Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30.....	134
4.3.1.3.2.6	Subgruppenanalysen für die Endpunkte Verträglichkeit.....	136
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	137
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	137
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	137
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	137
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	138
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	138
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	138
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	141
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	141
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	141
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	141
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	142
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	143
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien....	143
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	144
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	145
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	145
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	146
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	146
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	146
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	147
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	147

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	148
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	148
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	149
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	160
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	160
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	160
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	161
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	161
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	161
4.6	Referenzliste	162
	Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....	168
	Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	172
	Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)	174
	Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)	175
	Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	249
	Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....	260

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	15
Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-76K.....	18
Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	29
Tabelle 4-4: Trennpunkte der Subgruppenanalysen	53
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	58
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Website des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
Tabelle 4-13: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
Tabelle 4-14: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-16: Folgetherapie nach Studienarm in der Studie CA209-76K.....	74
Tabelle 4-17: Übersicht über die vorliegenden Datenschnitte der Studie CA209-76K	79
Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	82
Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben	86
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben in der Studie CA209-76K.....	87
Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus CA209-76K	88

Tabelle 4-23: Ergebnisse für RFS-Raten aus CA209-76K.....	90
Tabelle 4-24: Ereignistypen für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus CA209-76K.....	91
Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben	92
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben in der Studie CA209-76K	93
Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben aus CA209-76K.....	94
Tabelle 4-28: Ergebnisse für DMFS-Raten aus CA209-76K.....	96
Tabelle 4-29: Ereignistypen für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben aus CA209-76K	97
Tabelle 4-30: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30..	98
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 in der Studie CA209-76K.....	99
Tabelle 4-32: Berücksichtigungsanteil des EORTC-QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-76K.....	100
Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM)	103
Tabelle 4-34: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS.....	105
Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-76K.....	106
Tabelle 4-36: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-VAS nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-76K.....	107
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM).....	111
Tabelle 4-38: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30	112
Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 in der Studie CA209-76K	113
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM)	114
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE).....	116
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in der Studie CA209-76K	119
Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-76K – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.	121
Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	125
Tabelle 4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-76K und alle Effektmodifikatoren	127
Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 – Symptomskala Schmerz aus CA209-76K.....	131

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskala soziale Funktion aus CA209-76K.....	134
Tabelle 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche.....	138
Tabelle 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	139
Tabelle 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	139
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche.....	140
Tabelle 4-52: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche	140
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien.....	142
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	143
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	143
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	144
Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen.....	146
Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	146
Tabelle 4-59: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-76K.....	151
Tabelle 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	160
Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-76K	249
Tabelle 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-76K.....	261

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Abbildung 2: Studiendesign der RCT CA209-76K	77
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidivfreien Überlebens (RFS) aus CA209-76K....	89
Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt.....	91
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) aus CA209-76K	95
Abbildung 6: Zusatzanalyse: Zeitlicher Verlauf der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen gemäß des FACT-GP5-Items in CA209-76K	157

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Event(s) of Special Interest)
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AMIce	Arzneimittelinformationssystem
AMIS	Arzneimittelinformationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung
BMS	Bristol Myers Squibb
BRAF	v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Coronavirus-SARS-CoV-2-Erkrankung
CSR	Klinischer Studienbericht (Clinical Study Report)
ctDNA	Zirkulierende Tumor-Desoxyribonukleinsäure (circulating tumor DesoxyriboNucleic Acid)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4)
DBL	Database Lock
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMFS	Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival)
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
eCRF	elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module
EP	Endpunkt(e)
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FACT-GP5	Functional Assessment of Cancer Therapy - Item GP5

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
imUE	Immunvermittelte UE
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology)
ITT	Intention to treat
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
LAG-3	Lymphozytenaktivierungsgen 3
LDH	Lactatdehydrogenase
lt.	Laut
Max	Maximum
MD	Mittlere Differenz
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-aktivierte Proteinkinasekinase
mg	Milligramm
Min	Minimum
MMRM	Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements)
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
N.A.	Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht
n.d.	Nicht durchgeführt
NCI	National Cancer Institute
N.M.E.	Nicht sinnvoll schätzbar
NRAS	Neuroblastom-Ratten-Sarkom-Virus
OESI	Weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest)
ORR	Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)

Abkürzung	Bedeutung
PD-1	Programmed Cell Death Protein-1
PD-L1	Programmed Death Ligand-1
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival)
PT	Preferred Term
PWB	Körperliches Wohlbefinden (Physical Well-Being)
Q4W	Alle 4 Wochen
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFS	Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival)
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko (Relative Risk)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	Systemorganklasse (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effekt
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte(s) Ereignis(se)
UESI	Unerwünschte(s) Ereignis(se) von speziellem Interesse
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
ULN	Upper Limit of Normal
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	World Health Organization

Abkürzung	Bedeutung
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Gibt es einen medizinischen Nutzen und einen medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach vollständiger Resektion? Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trial, RCT).

Population, Intervention und Vergleichstherapie

Population

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Indikationserweiterung von Nivolumab Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in adjuvanter Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Die Behandlung erfolgt mit kurativer Intention.

Intervention

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Nivolumab.

Vergleichstherapie

Der G-BA definierte beobachtendes Abwarten als ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Bezüglich der Umsetzung von beobachtendem Abwarten sollen gemäß G-BA im Rahmen der Studie Untersuchungen erfolgen bzw. eine Nachsorge stattfinden, welche sich an den Empfehlungen der Leitlinien orientiert. Eine Placebo-Gabe als Teil der Operationalisierung von beobachtendem Abwarten ist möglich [1].

Beantwortung der Fragestellung

Die Fragestellung wird durch die Zulassungsstudie CA209-76K beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde. In dieser RCT wird Nivolumab direkt mit beobachtendem Abwarten – operationalisiert als Placebo-Gabe mit ergänzender, adäquater Untersuchungs- und Nachsorgestrategie – in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion verglichen.

Population

Die gesamte Studienpopulation entspricht der Zielpopulation der Fragestellung.

Intervention

Nivolumab wurde in der Studie CA209-76K zulassungskonform gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Umsetzung der ZVT

In der Zulassungsstudie CA209-76K wird die ZVT beobachtendes Abwarten im Kontrollarm als Placebo-Gabe operationalisiert. Zusammen mit der im Studienprotokoll festgelegten, engmaschigen Untersuchungs- und Nachsorgestrategie, deren Ziel die frühzeitige Erkennung auftretender Rezidive ist, stellt die Placebo-Gabe im Rahmen der Studie CA209-76K eine adäquate Operationalisierung von beobachtendem Abwarten dar und bildet damit die ZVT hinreichend ab.

Datenquellen

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT eingeschlossen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-1: Zusammenfassung: Übersicht über Einschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien	
Patientenpopulation	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in adjuvanter Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion
Intervention	Nivolumab (Monotherapie)
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss	

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

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

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden die Kategorien hohe, mäßige und geringe Ergebnissicherheit gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) herangezogen [2].

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [2].

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

Methoden zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT wurden folgende patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit in der eingeschlossenen RCT CA209-76K betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)*

Morbidität

- Rezidivfreies Überleben (RFS)
- Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)
- Krankheitssymptomatik gemäß European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module (EORTC-QLQ-C30)
- Gesundheitszustand gemäß Visueller Analogskala des European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions (EQ-5D-VAS)

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30

Verträglichkeit

- Schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE Grad ≥ 3 ; nachfolgend schwere UE)

- Schwerwiegende UE (SUE)
- Zum Therapieabbruch führende UE

* Zum Gesamtüberleben: Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts mit Database Lock (DBL) im April 2023 wurde in der vorliegenden Therapiesituation (adjuvante Behandlung des Melanoms im frühen Stadium nach vollständiger Resektion) keine Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, da die präspezifizierte Anzahl benötigter Ereignisse noch nicht erreicht worden war (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Da nur eine verwertbare Studie vorlag, konnten keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Der medizinische Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zur ZVT wurde in der direkt vergleichenden RCT CA209-76K nachgewiesen.

In der folgenden Tabelle 4-2 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Behandlung mit Nivolumab gegenüber der ZVT für die betrachteten Endpunkte sowie die jeweils zugrundeliegenden Ergebnisse der RCT CA209-76K im Detail dargestellt. In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab basierend auf einem erheblichen Vorteil beim Rezidivfreien Überleben (Morbidity) und einem beträchtlichen Vorteil beim Fernmetastasenfreien Überleben (Morbidity) im direkten Vergleich (RCT) mit der ZVT.

Tabelle 4-2: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-76K

Endpunkt RCT⁽¹⁾	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Morbidität		
Rezidivfreies Überleben		
RFS	HR = 0,529 (0,396; 0,707) p < 0,0001 36-Monats-RFS-Raten: 69,1 % vs. 58,3 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Fernmetastasenfreies Überleben		
DMFS	HR = 0,623 (0,433; 0,895) p = 0,0098 36-Monats-DMFS-Raten: 78,1 % vs. 66,7 %	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 (MMRM)⁽²⁾		
Fatigue	MD = 1,16 (-0,80; 3,12), p = 0,2442	Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen
Übelkeit und Erbrechen	MD = 0,60 (-0,18; 1,38), p = 0,1292	
Schmerz	MD = 2,18 (0,29; 4,07), p = 0,0237 SMD = 0,18 (0,02; 0,33)	
Dyspnoe	MD = -0,51 (-2,26; 1,25), p = 0,5702	
Schlaflosigkeit	MD = 0,42 (-1,84; 2,69), p = 0,7139	
Appetitminderung	MD = 2,12 (0,71; 3,54), p = 0,0034 SMD = 0,23 (0,07; 0,38)	
Obstipation	MD = 0,53 (-0,97; 2,03), p = 0,4890	
Diarrhoe	MD = 1,07 (-0,24; 2,39), p = 0,1101	
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MMRM)⁽³⁾		
VAS	MD = -1,36 (-2,68; -0,03), p = 0,0447 SMD = -0,16 (-0,31; 0,00)	Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT ⁽¹⁾	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Lebensqualität		
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 (MMRM)⁽³⁾</i>		
Globaler Gesundheitsstatus	MD = -1,38 (-3,03; 0,26), p = 0,0988	Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen
Körperliche Funktion	MD = -1,00 (-2,22; 0,23), p = 0,1100	
Rollenfunktion	MD = -2,39 (-4,33; -0,44), p = 0,0161 SMD = -0,19 (-0,34; -0,03)	
Emotionale Funktion	MD = 0,15 (-1,55; 1,85), p = 0,8595	
Kognitive Funktion	MD = 0,52 (-1,04; 2,08), p = 0,5121	
Soziale Funktion	MD = -1,29 (-2,86; 0,28), p = 0,1079	
Verträglichkeit		
<i>Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung</i>		
Schwere UE	HR = 1,963 (1,393; 2,768) p < 0,0001 RR = 1,75 (1,29; 2,39) p = 0,0002	Geringerer Nutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,690 (1,134; 2,519) p = 0,0092 RR = 1,54 (1,07; 2,24) p = 0,0187	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR = 7,169 (3,638; 14,126) p < 0,0001 RR = 6,50 (3,35; 12,59) p < 0,0001	

Endpunkt RCT ⁽¹⁾	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
DBL = Database Lock; DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); RR = Relatives Risiko (Relative Risk); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala		
<p>(1) Die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts mit DBL im April 2023 sind dargestellt. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts wurde in der vorliegenden Therapiesituation (adjuvante Behandlung des Melanoms im frühen Stadium nach vollständiger Resektion) keine Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, da die präspezifizierte Anzahl benötigter Ereignisse noch nicht erreicht worden war (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p> <p>(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Nachteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.</p> <p>(3) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.</p>		

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur ZVT sind folgende Ergebnisse maßgeblich:

Morbidität

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab

Nivolumab reduzierte das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod (RFS-Ereignis) statistisch signifikant um annähernd die Hälfte gegenüber dem Kontrollarm (HR für Rezidivfreies Überleben: 0,53 (95 %-KI: 0,40; 0,71), $p < 0,0001$). Folglich verdoppelt Nivolumab die Chance auf eine potenzielle Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz nahezu. Das mediane Rezidivfreie Überleben wurde unter Nivolumab noch nicht erreicht und betrug im Kontrollarm 36,1 Monate (95 %-KI: 24,8; N.A.).

Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern der potenziellen Heilung zu werten. Folglich wird der Endpunkt als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft.

Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs in den Stadien IIB/IIC beschränkt sich gemäß S3-Leitlinie auf die ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose. Dieser Hochrisikozeitraum wird mit dem im Dossier dargestellten Datenschnitt adäquat abgedeckt bzw. sogar überschritten (Details zum Hochrisikozeitraum siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Das Ausmaß der Effekte ist somit sicher quantifizierbar.

Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab

Nivolumab reduzierte das Risiko für das Auftreten einer Fernmetastase oder den Tod (DMFS-Ereignis) statistisch signifikant um knapp 40 % gegenüber dem Kontrollarm (HR für Fernmetastasenfreies Überleben: 0,62 (95 %-KI: 0,43; 0,90), $p = 0,0098$). Das mediane Fernmetastasenfreie Überleben war unter Nivolumab noch nicht erreicht und betrug im Kontrollarm 36,1 Monate (95 %-KI: 32,9; N.A.).

Entsprechend RFS wird auch DMFS als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft und das Ausmaß der Effekte ist sicher quantifizierbar.

Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 und

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen

Bei sechs der acht Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM). Bei den beiden anderen Symptomskalen Schmerz und Appetitminderung sowie beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30

Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen

Bei fünf der sechs Skalen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM). Bei der Skala Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen.

Verträglichkeit

Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nivolumab

Für schwere, schwerwiegende und zum Therapieabbruch führende UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm (HR: 1,96 (95 %-KI: 1,39; 2,77), $p < 0,0001$; 1,69 (95 %-KI: 1,13; 2,52), $p = 0,0092$; 7,17 (95 %-KI: 3,64; 14,13), $p < 0,0001$; RR: 1,75 (95 %-KI: 1,29; 2,39), $p = 0,0002$; 1,54 (95 %-KI: 1,07; 2,24), $p = 0,0187$; 6,50 (95 %-KI: 3,35; 12,59), $p < 0,0001$).

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale, bei denen nicht auszuschließen ist, dass es sich um

Zufallsbefunde handelt. Es lässt sich kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Das maligne Melanom zählt zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten. Bei fast allen Patienten mit Tumoren im Stadium II erfolgt die Resektion des Primärtumors. Bis zum Ende des Hochrisikozeitraums von zwei Jahren nach Primärdiagnose erleiden etwa 20 % der Patienten im Stadium IIB und etwa 40 % im Stadium IIC ein Rezidiv. Ein Rezidiv, insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen, verschlechtert die Prognose. Somit besteht ein dringender therapeutischer Bedarf an adjuvanten Therapieoptionen, die ein Rezidiv und insbesondere eine Progression in ein höheres Tumorstadium verhindern und somit das Langzeitüberleben erhöhen.

Nivolumab kann diesen therapeutischen Bedarf erfüllen, da es nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung des Rezidivfreien Überlebens und einer beträchtlichen Verbesserung des Fernmetastasenfreien Überlebens bei gut charakterisierten und behandelbaren Nebenwirkungen führt und dabei die Lebensqualität und die Symptomatik nicht klinisch relevant beeinflusst.

Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung der negativen Effekte bei der Verträglichkeit folgende Aspekte von Bedeutung: Mehr als 60 % der UE, die zum Abbruch der Nivolumab-Therapie führten, sind von Grad 1-2. Auch Patienten¹, die die Nivolumab-Therapie aufgrund von UE abbrachen, konnten einen Großteil der geplanten Behandlungszyklen erhalten. Da die ZVT keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt es für die Patienten gegenüber der ZVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Der Unterschied in den zum Therapieabbruch führenden UE ist immanent durch die Verwendung einer aktiven Therapie. Zudem wird die Lebensqualität nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt. Darüber hinaus fühlten sich im Studienverlauf etwa 90 % der Patienten im Nivolumab-Arm mit Beantwortung des Functional Assessment of Cancer Therapy - Item GP5 (FACT-GP5-Item) durch die Nebenwirkungen gar nicht oder nur wenig beeinträchtigt (Abbildung 6). Die beobachteten UE sind mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar. Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

¹ Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen sind geschlechtsneutral und beziehen sich auf Angehörige aller Geschlechter.

In der Gesamtschau werden die negativen Effekte bei der Verträglichkeit gegenüber der nicht aktiven ZVT beobachtendes Abwarten zwar als relevant für die Patienten betrachtet, sie rechtfertigen jedoch im Vergleich zum erheblichen Vorteil beim Rezidivfreien Überleben keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab im identischen Anwendungsgebiet stellt auch der G-BA in diesem Zusammenhang fest: „Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen den Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage“ [3]. Somit wird unter Berücksichtigung des kurativen Therapieansatzes der Zusatznutzen von Nivolumab insgesamt mit dem Ausmaß **„erheblich“** eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist als **„Hinweis“** einzustufen. Dies ist begründet durch die hohe Aussagekraft der Ergebnisse der RCT CA209-76K, in der Nivolumab direkt mit der vom G-BA festgelegten ZVT verglichen wird. Der Hochrisikozeitraum von 2 Jahren für das Auftreten von Rezidiven wird durch die RCT CA209-76K adäquat abgedeckt bzw. sogar überschritten. Daher ist das Ausmaß der Effekte **sicher quantifizierbar**.

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Dieses gründet insgesamt auf einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der ZVT, insbesondere durch eine Verlängerung der Dauer der potenziellen Heilung der Patienten von der Tumorerkrankung durch den kurativen Therapieansatz (Rezidivfreies Überleben). Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

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.

Fragestellung

In diesem Dossier soll folgende Frage beantwortet werden:

Gibt es einen medizinischen Nutzen und einen medizinischen Zusatznutzen von Nivolumab im Vergleich zu der vom G-BA definierten ZVT für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren nach vollständiger Resektion? Die Bewertung erfolgt bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf der Basis von RCT.

Population, Intervention, Vergleichstherapien, Endpunkte und Studientyp

Population

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Indikationserweiterung von Nivolumab Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in adjuvanter Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1). Die Behandlung erfolgt mit kurativer Intention.

Intervention

Die Intervention ist die zulassungskonforme Gabe von Nivolumab (Details s. Abschnitt 4.2.2).

Vergleichstherapie

Der G-BA definierte beobachtendes Abwarten als ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Bezüglich der Umsetzung von beobachtendem Abwarten sollen gemäß G-BA im Rahmen der Studie Untersuchungen erfolgen bzw. eine Nachsorge stattfinden, welche sich an den Empfehlungen der Leitlinien orientiert. Eine Placebo-Gabe als Teil der Operationalisierung von beobachtendem Abwarten ist möglich [1].

Endpunkte

Die Studien mussten mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität oder Verträglichkeit enthalten.

Studientyp

Es wurden ausschließlich methodisch hochwertige RCT (Evidenzstufe 1b) für einen direkten Vergleich mit der ZVT eingeschlossen.

Beantwortung der Fragestellung

Die Fragestellung wird durch die Zulassungsstudie CA209-76K beantwortet, die durch eine systematische Literaturrecherche als relevante RCT identifiziert wurde. In dieser RCT wird Nivolumab direkt mit beobachtendem Abwarten – operationalisiert als Placebo-Gabe mit ergänzender, adäquater Untersuchungs- und Nachsorgestrategie – in der adjuvanten Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion verglichen.

Population

Die gesamte Studienpopulation entspricht der Zielpopulation der Fragestellung.

Intervention

Nivolumab wurde in der Studie CA209-76K zulassungskonform gegeben (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Umsetzung der ZVT

In der Zulassungsstudie CA209-76K wird die ZVT beobachtendes Abwarten im Kontrollarm als Placebo-Gabe operationalisiert. Zusammen mit der im Studienprotokoll festgelegten, engmaschigen Untersuchungs- und Nachsorgestrategie, deren Ziel die frühzeitige Erkennung auftretender Rezidive ist, stellt die Placebo-Gabe im Rahmen der Studie CA209-76K eine adäquate Operationalisierung von beobachtendem Abwarten dar und bildet damit die ZVT hinreichend ab.

Endpunkte

Aus der RCT CA209-76K wurden die folgenden patientenrelevanten Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit zur Bewertung des Zusatznutzens betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)²

Morbidität

- Rezidivfreies Überleben (RFS)
- Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)
- Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30
 - Fatigue
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Schmerz
 - Dyspnoe
 - Schlaflosigkeit
 - Appetitminderung
 - Obstipation
 - Diarrhoe
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30
 - Globaler Gesundheitsstatus
 - Körperliche Funktion

² Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts mit DBL im April 2023 wurde in der vorliegenden Therapiesituation (adjuvante Behandlung des Melanoms im frühen Stadium nach vollständiger Resektion) keine Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, da die präspezifizierte Anzahl benötigter Ereignisse noch nicht erreicht worden war (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

- Rollenfunktion
- Emotionale Funktion
- Kognitive Funktion
- Soziale Funktion

Verträglichkeit

- Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)
- SUE
- Zum Therapieabbruch führende UE

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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen RCT zu identifizieren, welche für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellung mittels eines direkten Vergleichs mit der ZVT geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, auf Studienendpunkte sowie das Studiendesign; eine Übersicht findet sich in Tabelle 4-3.

Das jeweilige Einschlusskriterium galt als erfüllt, wenn es bei mindestens 80 % der in der Studie eingeschlossenen Patienten vorlag [2].

Patientenpopulation

Die Patientenpopulation umfasst entsprechend der Zulassung von Nivolumab Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in adjuvanter Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1).

Intervention

Gemäß Zulassung von Nivolumab im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden Studien eingeschlossen, die als Intervention für Jugendliche ab 12 Jahren ≥ 50 kg Körpergewicht (KG) und Erwachsene entweder 240 mg Nivolumab intravenös über 30 Minuten alle 2 Wochen oder 480 mg Nivolumab intravenös über 30 oder 60 Minuten alle 4 Wochen (Q4W) für bis zu 1 Jahr untersuchen. Für Jugendliche ab 12 Jahren mit einem Körpergewicht unter 50 kg ist eine Dosierung auf Basis des Körpergewichts zulässig [4].

Vergleichstherapie

Der G-BA definierte beobachtendes Abwarten als ZVT für das vorliegende Anwendungsgebiet.

Bezüglich der Umsetzung von beobachtendem Abwarten sollen gemäß G-BA im Rahmen der Studie Untersuchungen erfolgen bzw. eine Nachsorge stattfinden, welche sich an den Empfehlungen der Leitlinien orientiert. Eine Placebo-Gabe als Teil der Operationalisierung von beobachtendem Abwarten ist möglich [1].

Endpunkte

Das Einschlusskriterium bezüglich Endpunkte wurde als erfüllt angesehen, wenn mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2) aus den folgenden Kategorien gegeben war:

- Mortalität
- Morbidität
- Lebensqualität
- Verträglichkeit

Studientypen

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

Studiendauer

Es wurden Studien jeglicher Dauer eingeschlossen, da die Studiendauer im vorliegenden Anwendungsgebiet vom Auftreten der Überlebensereignisse abhängt.

Publikationstyp

Zur Darstellung der Ergebnisse sowie zur Bewertung des Verzerrungspotenzials von Studien ist es erforderlich, dass die notwendigen Informationen so umfassend wie möglich vorliegen. Daher wurden nur Studien eingeschlossen, zu denen die Ergebnisse in Form einer Vollpublikation, eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister / Studienergebnisdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder eines Studienberichts vorlagen. Ausgeschlossen wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen oder Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorlagen.

Tabelle 4-3: Übersicht über Ein- und Ausschlusskriterien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Einschlusskriterien (Details siehe Text)	
Patientenpopulation	Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in adjuvanter Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion
Intervention	Nivolumab (Monotherapie)
Vergleichstherapie	Beobachtendes Abwarten
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mortalität ▪ Morbidität ▪ Lebensqualität ▪ Verträglichkeit
Studientypen	Randomisierte, kontrollierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung
Sprache	Keine Einschränkung
Publikationstyp	Vollpublikation, ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister/Studienresultatdatenbank bzw. auf der Internetseite des G-BA oder Studienbericht verfügbar
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss	

Die Ausschlusskriterien waren als Gegenteil des jeweiligen Einschlusskriteriums definiert. Alle Studien, die mindestens eines der Ausschlusskriterien erfüllten, wurden begründet unter Nennung des Ausschlusskriteriums (A1, Patientenpopulation nicht erfüllt; A2, Intervention nicht erfüllt; A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt; A4, Endpunkte nicht erfüllt; A5, Studientypen nicht erfüllt oder A6, Publikationstyp nicht erfüllt) ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die Suche wurde am 26.07.2023 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank ein auf die jeweilige Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittener Suchalgorithmus zum Einsatz. Die Suche wurde in einheitliche Blöcke zur Art der Behandlung, Indikation und ggf. Studientyp gegliedert. Dieser basierte für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE auf drei Blöcken (Intervention, Indikation und Studientyp). Für MEDLINE und EMBASE wurden aktuelle, validierte Filter verwendet. Für die Datenbank Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” wurde die Suche auf zwei Blöcken (Intervention und Indikation) aufgebaut. Auf die Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde verzichtet.

Eine detaillierte Darstellung aller Suchstrategien erfolgt in Anhang 4-A.

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, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/

Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

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

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

Die Suche wurde entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken am 26.07.2023 durchgeführt:

- clinicaltrials.gov (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/>)
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (EMA) (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>)
- Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/am-info-system/index.html>)

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden keine generellen Einschränkungen der Recherche vorgenommen. Im Rahmen dieser Suche wurden für die drei erstgenannten Datenbanken abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Für die beiden letztgenannten Datenbanken wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden.

Die detaillierten Suchstrategien für clinicaltrials.gov, ICTRP Search Portal und EU Clinical Trials Register sind Anhang 4-B zu entnehmen.

4.2.3.4 Suche auf der Website des G-BA

Die Website 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 Website des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen³. 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 Website 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 Website 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 Website des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für die ergänzende Suche zu Studienmethodik und –ergebnissen wurden die mittels der in Abschnitt 4.2.3.2 und Abschnitt 4.2.3.3 beschriebenen Methodik identifizierten Studien über die Suchleiste der Homepage des G-BA gesucht. Hierfür wurde sowohl nach dem offiziellen Titel der Studie als auch nach Synonymen (NCT-Nummer, etc.) gesucht.

Die so identifizierten Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wurden auf relevante Zusatzinformationen überprüft. Hierbei wurden Treffer, die im Modul 4 nur in den Anhängen 4-C oder 4-D enthalten waren, nicht betrachtet, da dort keine

³ 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

Zusatzinformationen zu den Studien berichtet werden. Relevante Treffer wurden unter 4.3.1.1.4 dokumentiert.

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.

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (Citavi 6) identifiziert und entfernt (nur Abschnitt 4.2.3.2).

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte von zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

Zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise wurden Angaben zu Verzerrungsaspekten sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene mithilfe der Bewertungsbögen in Anhang 4-F gemäß den oben stehenden Vorgaben des G-BA extrahiert und dokumentiert. Zur Extraktion wurde der jeweilige klinische Studienbericht (Clinical Study Report, CSR), im Verfahren nach §35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse bzw. Publikation der eingeschlossenen Studien herangezogen.

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

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

- sonstigen Aspekten

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

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

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

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

Zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit auf Einzelstudien- und Endpunktebene wurden folgende Kategorien gemäß IQWiG herangezogen [2]:

- *Hohe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit niedrigem Verzerrungspotenzial.
- *Mäßige Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer randomisierten Studie mit hohem Verzerrungspotenzial.
- *Geringe Ergebnissicherheit*
Ergebnis bezüglich eines Endpunkts einer nicht randomisiert vergleichenden Studie.

Nach der Beurteilung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene zur Graduierung vom Ausmaß der Ergebnissicherheit (s.o.) erfolgte die Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens für jeden patientenrelevanten Endpunkt gemäß den Vorgaben in Beleg, Hinweis, Anhaltspunkt oder kein nachgewiesener Zusatznutzen gemäß den Anforderungen im aktuellen Methodenpapier des IQWiG [2].

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 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)⁴. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁵ bzw. STROBE-Statements⁶ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen RCT im Abschnitt 4.3.1.2.1 und dem zugehörigen Anhang (Anhang 4-E) erfolgte auf Basis der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements sowie der Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart. Daher wurden die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

⁴ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

⁵ 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.

⁶ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Folgende Patientencharakteristika, die zum Zeitpunkt der Randomisierung erhoben wurden, werden in der relevanten Studie beschrieben:

- Alter
- Geschlecht
- Ethnie
- Region
- Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status
- Lactatdehydrogenase-(LDH-)Serumspiegel
- Zeit von Tumorresektion bis Randomisierung
- Stadium der Erkrankung nach American Joint Committee on Cancer (AJCC)
- AJCC-Tumorstadium gemäß elektronischem Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form, eCRF)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Anwendungsgebiet erfolgt die adjuvante Behandlung des Melanoms nach vollständiger Resektion mit kurativem Therapieziel. Entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) wurden zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens von Nivolumab gegenüber der ZVT gemäß § 3 Abs. 2 und 1 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA folgende patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität sowie Verträglichkeit betrachtet:

Mortalität

- Gesamtüberleben (OS)

Morbidität

- Rezidivfreies Überleben (RFS)
- Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)
- Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30
 - Fatigue
 - Übelkeit und Erbrechen
 - Schmerz
 - Dyspnoe
 - Schlaflosigkeit
 - Appetitminderung
 - Obstipation
 - Diarrhoe
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30
 - Globaler Gesundheitsstatus
 - Körperliche Funktion
 - Rollenfunktion
 - Emotionale Funktion
 - Kognitive Funktion
 - Soziale Funktion

Verträglichkeit

- Schwere UE
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Zum Therapieabbruch führende UE

Zusätzlich werden im Dossier Ergebnisse zur Bewertung der Nebenwirkungen mittels FACT-GP5, zu jeglichen UE, zu UE von speziellem Interesse (UESI) und zu häufigen UE auf Systemorganklasse (System Organ Class, SOC)/Preferred Term-(PT-)Ebene dargestellt, jedoch nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Nachfolgend werden die Details zu den einzelnen Endpunkten beschrieben.

Mortalität

Das Gesamtüberleben (OS) ist unbestritten ein patientenrelevanter Endpunkt. In der adjuvanten Therapiesituation wird grundsätzlich auch die Erhebung des Gesamtüberleben als relevant angesehen. Als primärer Endpunkt ist dieser jedoch insbesondere in kurativen Therapiesituationen mit langen Überlebenszeiten nicht praktikabel. Dies basiert u.a. auf einer oft sehr langen Nachbeobachtungszeit. Daher werden bei Studien in frühen Stadien zur adjuvanten Behandlung vor allem das Krankheitsfreie Überleben (DFS) bzw. das Rezidivfreie Überleben (RFS) als Nutzen für die Patienten angesehen. [5]. Die Vermeidung von Rezidiven stellt ein essentielles Therapieziel in der vorliegenden kurativen Therapiesituation dar.

In der CA209-76K Studie wird daher das Rezidivfreie Überleben als primärer Endpunkt und das Gesamtüberleben als sekundärer Endpunkt erhoben. Die Analysen für das Gesamtüberleben (OS) sind unabhängig von den RFS-Analysen geplant. Eine Interimsanalyse für das OS ist nach 166 OS-Ereignissen geplant, hierfür wird eine Nachverfolgung von mehr als 5 Jahren (mindestens 63 Monaten) geschätzt. Die finale OS-Analyse ist nach 277 OS-Ereignissen geplant. Dies wurde im Studienprotokoll und Statistischen Analyseplan (SAP) präspezifiziert.

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts mit DBL im April 2023 wurde in der vorliegenden Therapiesituation (adjuvante Behandlung des Melanoms im frühen Stadium nach vollständiger Resektion) keine Auswertung zum OS durchgeführt, da die präspezifizierten Voraussetzungen für die Durchführung der OS-Interimsanalyse noch nicht erfüllt waren.

Morbidität

Rezidivfreies Überleben (RFS)

Patientenrelevanz

Vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes im vorliegenden Anwendungsgebiet bedeutet ein Rezidiv, dass der Versuch der Heilung nicht erfolgreich war. Somit ist das Auftreten eines Rezidivs von unmittelbarer Patientenrelevanz. Dies stellt auch der G-BA bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab im gleichen Anwendungsgebiet fest [3].

Der Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) setzt sich aus den folgenden Komponenten zusammen:

- Erkrankung zu Studienbeginn
- Rezidiv

- Lokales Rezidiv
 - In-transit-Metastasen
 - Regionales Lymphknoten-Rezidiv
 - Fernmetastasen
 - Neues primäres Melanom (inkl. Melanoma in situ)
- Tod jeglicher Ursache

Diese Operationalisierung ist geeignet, ein Scheitern der potenziellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden. Dieses bestätigt auch der G-BA im Beratungsgespräch [1]. Das Scheitern des kurativen Therapieansatzes im vorliegenden Anwendungsgebiet ist patientenrelevant. Rezidive und das Neuauftreten eines Melanoms nach einer R0-Resektion spiegeln das Scheitern des kurativen Therapieansatzes wider. Die Patientenrelevanz der Komponente Tod ist unmittelbar gegeben. Die Komponenten des Endpunktes RFS wurden vom G-BA größtenteils bereits in anderen Verfahren anerkannt [3, 6, 7].

Operationalisierung/Validität

Rezidivfreies Überleben (RFS) ist in der vorliegenden Studie CA209-76K definiert als der Zeitraum von der Randomisierung (vor Beginn der adjuvanten Behandlung) bis zum ersten Eintreten eines der oben als Komponenten aufgeführten Ereignisse gemäß Prüfarzt. Dieses wurde vorab im Studienprotokoll und SAP festgelegt. Patienten ohne Rezidiv und ohne Versterben werden am Tag der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne Tumoruntersuchungen nach der Ausgangserhebung und ohne Versterben werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne Tumorbewertung zur Ausgangserhebung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert (unabhängig vom Tod). Patienten mit einem zweiten Nicht-Melanom-Primärtumor (außer Basalzellkarzinom), der vor oder am Tag der Tumoruntersuchung festgestellt wird, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor oder zum Zeitpunkt der Diagnose des zweiten Nicht-Melanom-Primärtumors zensiert. Bei Beginn einer Folgetherapie (inkl. Nivolumab im unverblindeten Teil) wird nicht zensiert.

RFS wurde als Time-to-event-Endpunkt ausgewertet (Details zur Methodik: siehe nachfolgender Abschnitt 4.2.5.2.3).

Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

Patientenrelevanz

Das Auftreten von Fernmetastasen, das Teil des Endpunkts RFS ist, wird auch als eigenständiger Endpunkt betrachtet. Von den Rezidivarten sind Fernmetastasen (Krankheitsstadium IV) mit der schlechtesten Prognose verbunden [8]. Damit ist der Versuch

der Heilung mit dem kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet gescheitert. Dieses ist grundsätzlich patientenrelevant.

Das Auftreten von Fernmetastasen zusammen mit der sich stark verschlechternden Prognose bedeutet eine besonders hohe psychischen Belastung für die Patienten. Trotz des Einsatzes aller verfügbaren Behandlungsoptionen führt ein fernmetastasiertes Melanom meist zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes und häufig zum Tod des Patienten [9]. Im Gegensatz zu anderen Krebserkrankungen ist die metastatische Ausbreitung des Melanoms unberechenbar und kann sämtliche Organe betreffen, häufig aber Haut, Lunge, Gehirn, Leber und Dünndarm [10].

Mit zunehmender Metastasierung und fortgeschrittenem Krankheitsstadium nehmen ebenfalls die krankheitsassoziierten Symptome zu. Die Patienten leiden dann vermehrt unter Schmerzen und Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen und Fatigue sowie im Fall von Hirnmetastasen zudem unter neurologischen/kognitiven Ausfällen. Die Teilnahme am Sozial- oder Berufsleben ist oft nicht mehr vollständig möglich. Alle diese Aspekte führen zu einem Verlust an Lebensqualität [9]. Hierbei weisen insbesondere Patienten mit einem malignen Melanom im Vergleich zu Patienten mit anderen Formen von Krebserkrankungen einen hohen Bedarf an palliativer Versorgung auf [11].

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

Der Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) setzt sich, angelehnt an das RFS, aus den folgenden Komponenten zusammen:

- Erkrankung zu Studienbeginn
- Fernmetastasen
- Tod jeglicher Ursache

Diese Operationalisierung ist geeignet, ein Scheitern der potenziellen Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz hinreichend abzubilden.

Operationalisierung/Validität

Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) ist in der vorliegenden Studie CA209-76K definiert als der Zeitraum von der Randomisierung (vor Beginn der adjuvanten Behandlung) bis zum ersten Eintreten eines der oben als Komponenten aufgeführten Ereignisse gemäß Prüfarzt. Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv werden weiterhin auf Fernmetastasen untersucht und deren Nachweis als eigenständiges Ereignis gewertet. Patienten ohne Fernmetastasen und ohne Versterben werden am Tag der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert. Patienten

ohne Tumoruntersuchungen nach der Ausgangserhebung und ohne Versterben werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne Tumorbewertung zur Ausgangserhebung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert (unabhängig vom Tod). Bei Beginn einer Folgetherapie (inkl. Nivolumab im unverblindeten Teil) wird nicht zensiert.

DMFS wurde als Time-to-event-Endpunkt ausgewertet (Details zur Methodik: siehe nachfolgender Abschnitt 4.2.5.2.3).

Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30

Patientenrelevanz

Gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV stellt die durch validierte Patientenfragebögen erfasste Veränderung der Symptomatik einen für den Patienten relevanten Effekt der Behandlung dar [12]. Der G-BA und das IQWiG bewerten eine Verbesserung der Symptomatik ebenfalls als patientenrelevanten therapeutischen Effekt [2, 13]

Operationalisierung/Validität

Der EORTC-QLQ-C30 ist der am häufigsten verwendete patientenberichtete Fragebogen zur Erhebung der Symptomatik und der Lebensqualität in onkologischen Studien [14, 15]. Es handelt sich beim EORTC-QLQ-C30 um ein etabliertes und validiertes Instrument, das vom G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurde [16–18].

Der EORTC-QLQ-C30 besteht insgesamt aus 30 Items, die sich auf

- 3 Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz) und 6 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe, finanzielle Schwierigkeiten)
- 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion)
- 1 Skala zu globalem Gesundheitszustand/Lebensqualität (nachfolgend globaler Gesundheitsstatus)

verteilen [14, 15]. Hierbei bewertet der Patient sein Befinden jeweils auf einer Skala von 1 bis 4 bei den 28 Symptom- bzw. Funktionsitems und jeweils von 1 bis 7 bei den Items Gesundheitszustand sowie Lebensqualität. Für die Auswertung erfolgt eine Transformation dieser Ergebnisse auf eine Skala von 1 bis 100, wobei höhere Werte bei den Skalen zur Funktion und zum globalen Gesundheitsstatus mit einer Verbesserung einhergehen und bei den Skalen/Items zur Symptomatik eine Verschlechterung bedeuten [14, 15].

In der Studie CA209-76K wurde Version 3.0 des EORTC-QLQ-C30 für die Erhebung der Symptomatik verwendet. Der EORTC-QLQ-C30 wurde gemäß Protokoll sowohl im

verblindeten als auch im unverblindeten Teil am ersten Tag jedes vierwöchigen Zyklus und bei den Follow-Up-Visiten 1 und 2 erhoben.

Die 3 Symptomskalen (Fatigue, Nausea und Erbrechen, Schmerzen) und 5 Einzelitems zur Symptomatik (Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation, Diarrhoe) werden im vorliegenden Dossier in der Kategorie Morbidität zur Beschreibung der Krankheitssymptomatik dargestellt und ausgewertet. Das Item „Finanzielle Schwierigkeiten“ wird im Dossier nicht dargestellt, da es als nicht patientenrelevant eingestuft wird.

Der EORTC-QLQ-C30 wurde anhand eines gemischten Modells für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements, MMRM) ausgewertet (Details zur Methodik: siehe nachfolgender Abschnitt 4.2.5.2.3).

Erläuterungen zu Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Patientenrelevanz

Der Gesundheitszustand (aktuelles Befinden) ist ein patientenrelevanter Endpunkt, der die Morbidität beschreibt.

Operationalisierung/Validität

Der EQ-5D ist ein häufig genutzter, generischer Fragebogen, der die selbstberichtete Lebensqualität eines Patienten in fünf Dimensionen und einem Summen-Score dieser Dimensionen (EQ-5D-Index-Wert; utility score) beschreibt. Diese fünf Dimensionen des aktuellen Gesundheitszustands umfassen: Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerz/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit. Zusätzlich enthält der EQ-5D eine visuelle Analogskala (VAS) zur Selbstbewertung des aktuellen Gesundheitszustands.

Der EQ-5D gilt als ein weit verbreitetes und valides Instrument zur Erfassung der Lebensqualität und des aktuellen Gesundheitszustands [19]. Das Instrument EQ-5D ist in zahlreichen Studien mit Krebspatienten eingesetzt worden [20], und es wird als geeignet zum Einsatz bei Patienten mit Krebserkrankungen angesehen [21]. Der EQ-5D wurde für die deutsche Bevölkerung validiert [22].

Der Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS wurde vom G-BA u.a. bei der Nutzenbewertung von Pembrolizumab bei der adjuvanten Therapie des Melanoms herangezogen [3].

Bei der EQ-5D-VAS beantwortet der Patient die Frage zu seinem Gesundheitszustand zum Zeitpunkt der Messung anhand einer VAS von 0 bis 100, wobei 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand und 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand steht.

Gemäß Protokoll wurde der EQ-5D in der Studie CA209-76K zu folgenden Zeitpunkten erhoben (Tabelle 4-14): Sowohl im verblindeten als auch im unverblindeten Teil am ersten Tag

jedes vierwöchigen Zyklus, bei Follow-Up Visite 1, bei Follow-Up Visite 2, sowie im Anschluss daran alle 12 Wochen (\pm 14 Tage) über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren nach der ersten Dosis der Studienmedikation.

Die EQ-5D-VAS wurde anhand eines MMRM ausgewertet (Details zur Methodik: siehe nachfolgender Abschnitt 4.2.5.2.3).

Erläuterungen zu Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30

Patientenrelevanz

Die patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt für die Bewertung von onkologischen Therapien ein zentrales Kriterium dar. Häufig wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität in onkologischen Studien anhand des EORTC-QLQ-C30 erhoben (siehe vorheriger Abschnitt Morbidität) [14, 15]. Es handelt sich beim EORTC-QLQ-C30 um ein etabliertes und validiertes Instrument, das vom G-BA bereits in zahlreichen Nutzenbewertungsverfahren zur Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wurde [16–18].

Operationalisierung/Validität

In der Studie CA209-76K wurde Version 3.0 des EORTC-QLQ-C30 für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität verwendet. Der EORTC-QLQ-C30 wurde gemäß Protokoll sowohl im verblindeten als auch im unverblindeten Teil am ersten Tag jedes vierwöchigen Zyklus und bei den Follow-Up-Visiten 1 und 2 erhoben.

Die 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) und die Skala zum globalen Gesundheitsstatus werden im vorliegenden Dossier in der Kategorie Lebensqualität zur Beschreibung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt und ausgewertet.

Der EORTC-QLQ-C30 wurde anhand eines MMRM ausgewertet (Details zur Methodik: siehe nachfolgender Abschnitt 4.2.5.2.3).

Erläuterungen zu Zusatzanalysen finden sich in Abschnitt 4.2.5.4.

Verträglichkeit

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) reflektieren die Verträglichkeit einer Therapie. Im Allgemeinen ist das Auftreten von UE, insbesondere von schweren und schwerwiegenden UE, für die Patienten unmittelbar erfahrbar und gilt als patientenrelevant.

Operationalisierung

Die Verträglichkeit der Therapie wurde in Form von UE unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation operationalisiert, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation des verblindeten Teils auftraten. Dabei wurde für die Hauptanalyse am Tag vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil zensiert und für die Sensitivitätsanalyse nicht (siehe Abschnitt 4.2.5.4).

Zu den UE wurden folgende Auswertungen vorgenommen:

- UE-Hauptkategorien (Synonym für UE-Gesamtraten): jegliche UE, schwere UE, SUE sowie zum Therapieabbruch führende UE
- UE von speziellem Interesse (UESI): spezifische immunvermittelte UE (imUE), spezifische UE (select UE) sowie weitere UE von speziellem Interesse (Other Events of Special Interest, OESI)
- Häufige UE auf SOC/PT-Ebene

Die Details zur Methodik sind im nachfolgenden Abschnitt 4.2.5.2.3 beschrieben.

UE-Hauptkategorien

Dargestellt werden Ergebnisse zu jeglichen UE, zu schweren UE, zu SUE sowie zu den zum Therapieabbruch führenden UE.

Die Auswertung erfolgte ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, d.h. die Analysen der UE wurden um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde konservativ vorgegangen. In der Studie CA209-76K wurden nur solche Preferred Terms (PT) aus der Kategorie der primären Organklasse (SOC) „*NEOPLASMS BENIGN, MALIGNANT AND UNSPECIFIED (INCL CYSTS AND POLYPS)*“, die eindeutig einem Progress der Grunderkrankung des resezierten Melanoms zuzuordnen sind, von der Analyse ausgeschlossen (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) Version 25.1). Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht ganz eindeutig war, wurden in der Analyse belassen. Eine Übersicht findet sich in der Tabelle mit Beschreibung der Operationalisierung der UE (Tabelle 4-41).

UE von speziellem Interesse (UESI): imUE, spezifische UE (select UE) sowie weitere UE von speziellem Interesse (OESI)

Immunonkologika können aufgrund ihres Wirkmechanismus (Aktivierung des Immunsystems) spezifische imUE hervorrufen. Diese UE gelten als spezifisch für Nivolumab und sind somit hoch verzerrt zu Ungunsten von Nivolumab. Das mögliche Auftreten von imUE wurde in den Studien besonders monitort; spezifische Richtlinien für den Umgang mit imUE waren Bestandteil der Studienprotokolle und sind Bestandteil der Fachinformation.

Die Identifizierung der UE von spezifischem klinischem Interesse erfolgte anhand von vier Leitprinzipien:

1. UE, die sich in Art, Häufigkeit oder Schwere von UE unterscheiden können, die von Nicht-Immuntherapien verursacht werden
2. UE, die zu ihrer Behandlung einer Immunsuppression (z.B. mit Kortikosteroiden) bedürfen
3. UE, bei denen frühzeitige Erkennung und Behandlung eine schwere Toxizität abschwächen können
4. UE, für welche mehrfache Ereignisbezeichnungen zu benutzen sind, um eine einzelne UE-Art zu beschreiben, und die somit die Zusammenfassung verschiedener Bezeichnungen zur vollständigen Charakterisierung notwendig machen können

Basierend auf diesen Prinzipien und auf Erfahrungen aus Studien mit Nivolumab wurden folgende UE-Kategorien als imUE definiert: Pneumonitis, Diarrhoe/Colitis, Hepatitis, Nephritis und Nierenfunktionsstörung, Hautausschlag, Hypersensitivität, endokrine imUE mit den Subkategorien Nebenniereninsuffizienz, Hypophysitis, Hypothyreose/Schilddrüsenentzündung (einzeln und gemeinsam betrachtet), Schilddrüsenüberfunktion, Diabetes mellitus. Dabei wurden, mit Ausnahme der endokrinen imUE, nur Patienten berücksichtigt, die aufgrund eines imUE eine immunmodulatorische Therapie erhielten.

Des Weiteren wurden folgende UE-Kategorien als spezifische UE (select UE) definiert: endokrine UE, gastrointestinale UE, hepatische UE, pulmonale UE, UE der Nieren, UE der Haut, Hypersensitivität/Infusionsreaktionen.

Darüber hinaus wurden folgende UE-Kategorien als weitere UE von speziellem Interesse (OESI) definiert: Demyelinisierung, Enzephalitis, Graft-versus-Host-Erkrankung, Guillain-Barré-Syndrom, Myokarditis, myasthenisches Syndrom, Myositis/Rhabdomyolyse, Pankreatitis, Uveitis, autoimmune Zytopenie, autoimmune Erkrankung des Auges, immunvermittelte Arthritis.

Die zu jedem imUE, spezifischen UE (select UE) und weiteren UE von speziellem Interesse (OESI) zugehörigen MedDRA Preferred Terms (PT) sind im separaten Anhang 4-G aufgelistet. Das Vorliegen eines kausalen Zusammenhangs mit der Studienmedikation wird nicht vorausgesetzt. Die zugrundeliegenden PT-Listen werden von Bristol Myers Squibb (BMS) halbjährlich geprüft und entsprechend aktualisiert. Für die Analyse wird die jeweils aktuelle Version zum Zeitpunkt des Datenbankschlusses zugrunde gelegt.

Die Analyse und Darstellung der Ergebnisse zu imUE, zu spezifischen UE (select UE) sowie zu weiteren UE von speziellem Interesse (OESI) erfolgt hinsichtlich jeglicher UE, schwerer UE und SUE. Die Ergebnisse sind im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Häufige UE auf SOC/PT-Ebene (System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT))

Auf SOC/PT-Ebene werden für jegliche UE, für schwere UE sowie für SUE die Ergebnisse der Analysen aller erfassten UE (inkl. Progress) gemäß den Anforderungen der Dossiervorlage im separaten Anhang 4-G dargestellt.

Zum Therapieabbruch führende UE werden auf SOC/PT-Ebene vollständig, jedoch nur deskriptiv im separaten Anhang 4 G dargestellt.

Validität

Die Erfassung der oben aufgeführten UE in der eingeschlossenen Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß MedDRA vorgenommen, und der Schweregrad der UE wurde nach den CTCAE des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.

4.2.5.2.3 Erläuterungen zur verwendeten statistischen Methodik

Es wurden Standardverfahren und -software verwendet.

Stratifizierung

In der Studie CA209-76K wurde die Gesamtpopulation stratifiziert ausgewertet. Hierzu wurden die Randomisierungs-Strata herangezogen: Tumorstadium gemäß AJCC 8. Ausgabe (T3b vs. T4a vs. T4b).

*Time-to-event-Endpunkte**Rezidivfreies Überleben, Fernmetastasenfreies Überleben sowie unerwünschte Ereignisse*

Zum Vergleich der Zeit bis zum Eintritt eines Ereignisses zwischen den Behandlungsarmen wurde ein zweiseitiger Log-Rank-Test verwendet. Hazard Ratios (HR) und zugehörige Konfidenzintervalle (KI) zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden mit einem Cox-Modell für proportionale Hazards ermittelt. Überlebenszeitkurven sowie die daraus abgeleitete mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses und Überlebensraten zu definierten Zeitpunkten mit zugehörigen 95 %-KI wurden mit der Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Für RFS und DMFS werden darüber hinaus die Anzahl und die Anteile der einzelnen Ereignistypen dargestellt.

Bei den unerwünschten Ereignissen wurde die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation des verblindeten Teils mit bzw. ohne Zensierung am Tag vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil herangezogen.

Für die UE-Hauptkategorien (jegliche UE, schwere UE, SUE und zum Therapieabbruch führende UE) wurden zusätzlich zur tabellarischen Darstellung Kaplan-Meier-Kurven im separaten Anhang 4-G präsentiert. Bei häufigen UE nach SOC bzw. PT sowie den UE von speziellem Interesse (UESI) wurde aufgrund der deutlich kleineren Anzahl an Ereignissen und der daraus folgenden schwierigen Interpretierbarkeit der Kaplan-Meier-Kurven ausschließlich eine tabellarische Darstellung gewählt.

Für die UE-Hauptkategorien wurde zusätzlich zum HR vor dem Hintergrund nahezu identischer medianer Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen (Abschnitt 4.3.1.2.1) das Relative Risiko (RR) mit dem entsprechenden 95 %-KI mittels Cochran-Mantel-Haenszel-(CMH-)Methode geschätzt.

Kontinuierliche (metrische) Endpunkte

Krankheitssymptomatik (EORTC-QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Für diese Endpunkte wurde jeweils mittels eines MMRM die Analyse zur mittleren Änderung der jeweiligen Scores während der Behandlung durchgeführt. Dabei wurde jeweils die Änderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn als abhängige Variable betrachtet. Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt wurden als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells sind der Wert zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Die Erhebungszeitpunkte wurden als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Es wurden ausschließlich Erhebungszeitpunkte unter Behandlung im verblindeten Teil mit verfügbaren Werten von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Die mittlere Änderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn je Behandlungsarm sowie die entsprechende mittlere Differenz (MD) zwischen den Behandlungsarmen wurden als least squares means aus dem MMRM ermittelt. Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von Hedges' g wurde basierend auf den Modellschätzern wie folgt berechnet: MD geteilt durch gepoolte Standardabweichung (SD) multipliziert mit $1 - [3/(4*(\text{Gesamtzahl Patienten} - 2) - 1)]$. Um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten MD zu beurteilen, wurde je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [2]. Die Ergebnisse werden zusätzlich grafisch im zeitlichen Verlauf dargestellt (siehe Abschnitt 4.2.5.4 und separater Anhang 4-G).

Bezüglich der Studie CA209-76K finden sich weitere Erläuterungen zur Methodik der Sensitivitätsanalysen in Abschnitt 4.2.5.4 und zu Subgruppenanalysen in Abschnitt 4.2.5.5.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-

Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁷ 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 kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁸ 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^{9, 7} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Es liegt nur eine relevante Studie im Anwendungsgebiet vor (RCT CA209-76K). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

⁷ 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.

⁸ 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.

⁹ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Alle unten beschriebenen Sensitivitäts- und Zusatzanalysen haben supportiven Charakter. Daher wird auf Subgruppenanalysen im Rahmen dieser Sensitivitäts- und Zusatzanalysen verzichtet.

Zusatzanalysen für die Endpunkte der Morbidität und Lebensqualität

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 sowie Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS werden als Zusatzanalysen zum MMRM jeweils der zeitliche Verlauf der Änderung zu Studienbeginn grafisch dargestellt (separater Anhang 4-G).

Zusätzlich wurden die Antworten zum GP5-Item „Ich fühle mich durch die Nebenwirkungen der Behandlung beeinträchtigt“ der Subskala körperliches Wohlbefinden (PWB) des Functional Assessment of Cancer Therapy-General-(FACT-G-)Fragebogens zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten grafisch dargestellt (Abschnitt 4.4.2).

Beim GP5 handelt es sich um ein Item der Subskala PWB des FACT-G-Fragebogens. Mittels dieses Items wird das Ausmaß der wahrgenommenen Belastung durch symptomatische Nebenwirkungen bewertet. Es gibt Belege für die Validität dieses Items und seine Nützlichkeit als zusammenfassendes Messinstrument für die Belastung durch symptomatische Nebenwirkungen der Behandlung [23].

In der Studie CA209-76K wurde das GP5-Item gemäß Protokoll sowohl im verblindeten als auch im unverblindeten Teil am ersten Tag jedes vierwöchigen Zyklus und bei den Follow-Up-Visiten 1 und 2 erhoben.

Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt Verträglichkeit

Die Sensitivitätsanalyse für die UE-Hauptkategorien entspricht der Hauptanalyse, jedoch ohne Zensurierung am Tag vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil (Abschnitt 4.2.5.2.2). Die Ergebnisse werden im separaten Anhang 4-G dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

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

In der Studie CA209-76K wurden gemäß Studienprotokoll und SAP für ausgewählte Endpunkte Subgruppenanalysen festgelegt (Tabelle 4-44). Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden für alle patientenrelevanten Endpunkte Subgruppenanalysen unter Berücksichtigung sämtlicher gemäß Studienprotokoll und SAP geplanter Subgruppenmerkmale durchgeführt. Die Trennpunkte der betrachteten Subgruppenanalysen sind in nachfolgender Tabelle 4-4 dargestellt.

Tabelle 4-4: Trennpunkte der Subgruppenanalysen

Subgruppenmerkmal (CA209-76K)	Subgruppen (kategoriale Operationalisierung)
Altersgruppe I	< 65 Jahre ≥ 65 Jahre
Altersgruppe II	< 18 Jahre ⁽¹⁾ ≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre ≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre ≥ 75 Jahre bis < 85 Jahre ≥ 85 Jahre ⁽¹⁾
Geschlecht	männlich weiblich
Ethnie ⁽²⁾	weiß schwarz oder afroamerikanisch asiatisch andere
Stadium der Erkrankung nach AJCC	Stadium IIB Stadium IIC
AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF	T3b T4a T4b
Region	USA und Kanada Westeuropa Osteuropa Australien Rest der Welt ⁽¹⁾
AJCC = American Joint Committee on Cancer; eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)	
(1) Diese Subgruppe wird nicht dargestellt, da sich weniger als 10 Patienten in ihr befinden.	
(2) Für das Subgruppenmerkmal Ethnie werden keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da nur eine der Subgruppen ≥ 10 Patienten enthält.	

Begründung für die Trennpunkte bei der Kategorisierung von quantitativen Merkmalen

Die Trennpunkte der Subgruppenanalysen wurden wie im Studienprotokoll und SAP vorgesehen verwendet; sie orientieren sich an üblichen Einteilungen im Anwendungsgebiet.

Methodik und Darstellung der Subgruppenanalysen

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

Time-to-event-Analysen

Zur Identifikation potenzieller Effektmodifikatoren wurde ein unstratifiziertes Cox-Modell mit Behandlung, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$ als unabhängige Variablen zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal verwendet.

MMRM-Analysen

Zur Identifikation potenzieller Effektmodifikatoren wurde ein MMRM mit folgenden Anpassungen gegenüber dem MMRM auf Endpunktebene zur Beurteilung der Signifikanz der Interaktion zwischen der Behandlung und dem Subgruppenmerkmal verwendet: Das Subgruppenmerkmal und der Interaktionsterm $\text{Behandlung} * \text{Subgruppenmerkmal}$ wurden als feste Effekte hinzugefügt und der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung entfernt.

Weitere Punkte

Folgende Kriterien wurden berücksichtigt:

- Subgruppen mit weniger als zehn Patienten (bezogen auf beide betrachteten Studienarme zusammengenommen) wurden bei der Durchführung der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt.
- Darüber hinaus wurden für Endpunkte mit binären Ereignissen die Subgruppenanalysen zu einem Subgruppenfaktor jeweils nur dann vorgenommen, wenn mindestens eine der entsprechenden Subgruppen bei dem jeweiligen Endpunkt mindestens zehn Ereignisse enthielt (vgl. Angaben Abschnitt 4.3.1.3.2).
- Ergebnisse zu häufigen UE nach SOC/PT wurden nur dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtanalyse statistisch signifikant war. Zu gemäß Studienprotokoll definierten Ereignissen (UE von speziellem Interesse) sowie den UE-Hauptkategorien (jegliche UE, schwere UE, SUE und zum Therapieabbruch führende UE) wurden Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtanalyse dargestellt.
- Die Interaktions-p-Werte der jeweiligen Tests der Subgruppenanalysen wurden tabellarisch je Endpunkt und Subgruppe dargestellt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert von $< 0,05$ wurden in Form von Tabellen analog zu den Ergebnissen für die Gesamtanalyse und einer zusätzlichen Spalte mit den Interaktions-p-Werten des jeweiligen Tests dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne signifikanten Interaktions-p-Wert sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

Interpretation der Ergebnisse der Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann vorsichtig zu

interpretieren, wenn die Patientenzahlen in den Subgruppen ungleich zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind bzw. wenn eine bestimmte Subgruppe in einem Behandlungsarm nur sehr wenige Patienten umfasst. Die Ableitung separater Zusatznutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests wäre daher mit hoher Unsicherheit behaftet und wird von BMS nicht als adäquat betrachtet. Neben dem Interaktionstest sollte immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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 darstellen¹⁰. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹¹ 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)¹² und Rücker (2012)¹³ 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 ist¹⁴.

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

¹⁰ 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.

¹¹ 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.

¹² Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

¹³ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹⁴ Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{15, 16, 17}

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 kein indirekter Vergleich durchgeführt.

¹⁵ 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.

¹⁶ 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

¹⁷ 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
CA209-76K	ja	ja	laufend	<p><u>Screening:</u> Keine maximale Dauer.</p> <p><u>Behandlung:</u> Grundsätzlich bis zum Rezidiv, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Beim Auftreten des ersten Rezidivs hatten die Patienten in beiden Behandlungsarmen unter gewissen Voraussetzungen⁽¹⁾ die Option, in den unverblindeten Teil der Studie überzutreten und mit Nivolumab als Folgetherapie behandelt zu werden.</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod.</p> <p>Datenschnitte⁽²⁾ (Details siehe Tabelle 4-17): August 2022 April 2023</p>	A: Nivolumab B: Nivolumabentsprechendes Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
NivoMela	nein	nein	laufend	<p><u>Screening:</u> bis zu 28 Tage vor Registrierung</p> <p><u>Behandlung:</u> Grundsätzlich bis zum Rezidiv, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder einer maximalen Behandlungsdauer von einem Jahr (entsprechend 12 Nivolumab-Zyklen), je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod</p> <p>Datenschnitte: keine</p>	<p>A: Nivolumab</p> <p>B: Beobachtendes Abwarten</p> <p>C: <i>Beobachtendes Abwarten (nicht randomisiert)</i></p>
DETECTION	nein	nein	abgebrochen	<p><u>Screening:</u> bis zu 35 Tage vor Registrierung.</p> <p><u>Behandlung:</u> Nach ctDNA-Detektion und Randomisierung grundsätzlich bis zum Rezidiv, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder einer maximalen Behandlungsdauer von zwei Jahren, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p><u>Nachbeobachtung:</u> Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod.</p> <p>Datenschnitte: keine</p>	<p>A: Beobachtendes Abwarten</p> <p>B: Nivolumab</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
ctDNA = Zirkulierende Tumor-Desoxyribonucleinsäure (circulating tumor DesoxyriboNucleic Acid); DBL = Database Lock					
(1) Patienten aus dem Nivolumab-Arm konnten erneut Nivolumab erhalten, wenn sie zuvor die adjuvante Therapie 1 Jahr lang erhalten hatten und das Rezidiv zwischen 6 Monaten und 3 Jahren nach Abschluss der adjuvanten Behandlung auftrat. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten innerhalb von 3 Jahren nach der letzten Placebo-Dosis erstmalig Nivolumab erhalten.					
(2) Das Datum des Database Lock (DBL) ist angegeben. Der Datenschnitt mit DBL im April 2023 ist aufgrund der längsten Beobachtungszeit der relevante Datenschnitt.					

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.

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 26.07.2023.

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
NivoMela	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
DETECTION	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

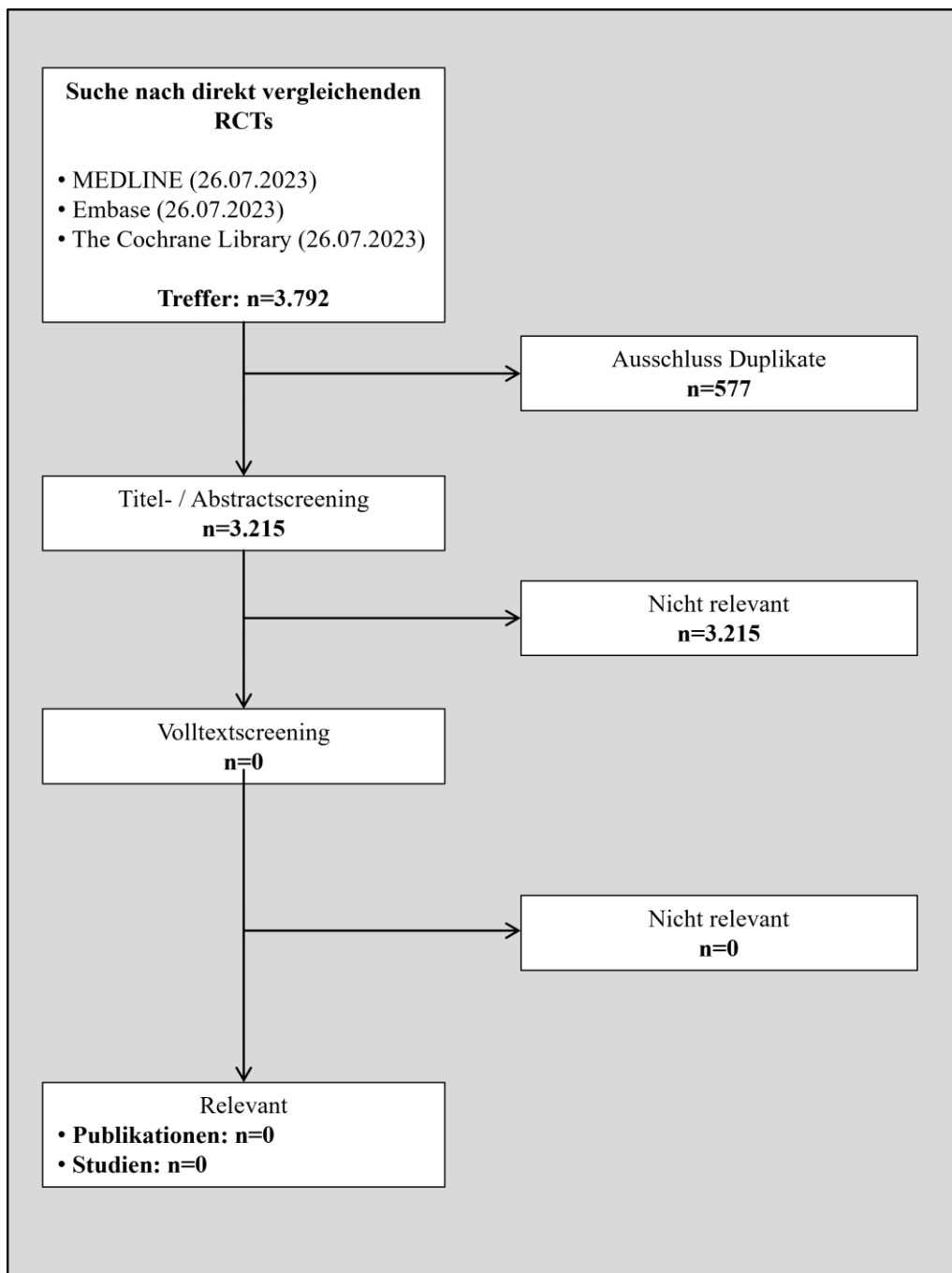


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Anmerkung: In der bibliografischen Literaturrecherche gefundene Treffer von bereits über die Suche in Studienregistern eingeschlossenen Registereinträgen sowie von Conference Abstracts von bereits über die Suche in Studienregistern identifizierten Studien, die keine Mehrinformationen enthalten, werden nicht als relevante Treffer aufgeführt.

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.

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 Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
CA209-76K	Clinicaltrials.gov [24] EU-CTR [25] ICTRP WHO [26–28]	ja	ja	laufend
EU-CTR = EU Clinical Trials Register; ICTRP = International Clinical Trials Registry Platform; WHO = World Health Organization				
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.

Die Informationen in Tabelle 4-7 haben den Stand vom 26.07.2023 (zuletzt durchgeführte Suche in Studienregistern; siehe Anhang 4-B). Es konnte eine relevante Studie identifiziert werden, die insgesamt fünfmal in den drei Studienregistern gefunden wurde, wobei im

Studienregister ICTRP auch die Einträge der Studienregister Clinicaltrials.gov und EU Clinical Trials Registry (zwei Einträge derselben Studie) enthalten war. Daraus ergibt sich eine Trefferzahl von zwei unterschiedlichen Studienregistereinträgen. Die ergänzende Suche im Suchportal der EMA und im AMIce ergab keine relevanten Treffer.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Website 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.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Website 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)
CA209-76K	keine	ja	ja	ja
G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss				
a: Quellen aus der Suche auf der Website des G-BA				

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

Die Informationen in der Tabelle haben den Stand vom 26.07.2023.

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])
CA209-76K	ja	ja	nein	ja [29–31]	ja [24–28]	nein
<p>G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss</p> <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 Website 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 <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
CA209-76K	RCT, doppelt verblindet, parallel	Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit Melanom im Stadium IIB oder IIC (nach AJCC 8. Auflage) nach vollständiger Resektion	Gesamtpopulation: Nivolumab-Arm (N = 526) Kontrollarm (N = 264)	Screening: Keine maximale Dauer. Behandlung: Grundsätzlich bis zum Rezidiv, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligung- erklärung oder einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten, je nachdem, was zuerst eintrat. Beim Auftreten des ersten Rezidivs hatten die Patienten in beiden Behandlungsarmen unter gewissen Voraussetzungen ⁽¹⁾ die Option, in den unverblindeten Teil der Studie überzutreten und mit Nivolumab als Folgetherapie behandelt zu werden.	Multizentrische Studie an 129 Studienzentren in 20 Ländern: Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Finnland, Griechenland, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten Studienbeginn: 28.10.2019 Die Studie ist noch laufend.	<u>Primärer EP:</u> Rezidivfreies Überleben (RFS) <u>Patientenrelevante sekundäre EP:</u> Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS), Gesamtüberleben ⁽³⁾ , Unerwünschte Ereignisse (UE) <u>Patientenrelevante explorative EP:</u> Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS, Krankheitssympto- matik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC- QLQ-C30

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
	<RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
				<u>Nachbeobachtung:</u> Endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod.		
				Datenschnitte ⁽²⁾ (Details siehe Tabelle 4-17): August 2022 April 2023		
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; DBL = Database Lock; DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EP = Endpunkt(e); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); UK = Vereinigtes Königreich (United Kingdom); VAS = Visuelle Analogskala</p>						
<p>(1) Patienten aus dem Nivolumab-Arm konnten erneut Nivolumab erhalten, wenn sie zuvor die adjuvante Therapie 1 Jahr lang erhalten hatten und das Rezidiv zwischen 6 Monaten und 3 Jahren nach Abschluss der adjuvanten Behandlung auftrat. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten innerhalb von 3 Jahren nach der letzten Placebo-Dosis erstmalig Nivolumab erhalten.</p> <p>(2) Das Datum des DBL ist angegeben. Der Datenschnitt mit DBL im April 2023 ist aufgrund der längsten Beobachtungszeit der relevante Datenschnitt.</p> <p>(3) Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts mit DBL im April 2023 wurde in der vorliegenden Therapiesituation (adjuvante Behandlung des Melanoms im frühen Stadium nach vollständiger Resektion) keine Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, da die präspezifizierte Anzahl benötigter Ereignisse noch nicht erreicht worden war (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p>						

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

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

Studie	Prüfintervention	Vergleichsintervention	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
CA209-76K	<u>Nivolumab-Arm</u> Nivolumab 480 mg als intravenöse Infusion über etwa 30 Minuten alle 4 Wochen (Q4W) bis maximal 12 Monate ^(1, 2)	<u>Kontrollarm</u> Nivolumab-entsprechendes Placebo (0,9 % Natriumchlorid/5 % Dextrose) als intravenöse Infusion über etwa 30 Minuten alle 4 Wochen (Q4W) bis maximal 12 Monate ⁽²⁾	Nach dem Auftreten des ersten Rezidivs konnten die Patienten beider Behandlungsarme unter bestimmten Voraussetzungen ⁽³⁾ am unverblindeten Teil der Studie teilnehmen. Dort erhielten die Patienten Nivolumab in identischer Dosierung wie im verblindeten Teil. Die Dosis kann abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden. Dosiserhöhungen oder -reduktionen sind nicht zulässig.
mg = Milligramm; Q4W = Alle 4 Wochen; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)			
(1) Für Jugendliche war zudem eine gewichtsbasierte Dosierung möglich. (2) Während sowie nach der Behandlung werden die Patienten in beiden Behandlungsarmen engmaschig auf Rezidive untersucht. (3) Patienten aus dem Nivolumab-Arm konnten erneut Nivolumab erhalten, wenn sie zuvor die adjuvante Therapie 1 Jahr lang erhalten hatten und das Rezidiv zwischen 6 Monaten und 3 Jahren nach Abschluss der adjuvanten Behandlung auftrat. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten innerhalb von 3 Jahren nach der letzten Placebo-Dosis erstmalig Nivolumab erhalten.			

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

Populationscharakteristika	Nivolumab (N = 526)	Kontrollarm (N = 264)
Alter [Jahre]		
Mittelwert	59,9	59,3
Median	62,0	61,0
Min; Max	21; 87	19; 92
Standardabweichung (SD)	13,9	13,6
Altersgruppe [n (%)]		
< 18 Jahre	0 (0,0)	0 (0,0)
≥ 18 Jahre bis < 65 Jahre	305 (58,0)	155 (58,7)
≥ 65 Jahre bis < 75 Jahre	140 (26,6)	77 (29,2)
≥ 75 Jahre bis < 85 Jahre	77 (14,6)	30 (11,4)
≥ 85 Jahre	4 (0,8)	2 (0,8)
Geschlecht [n (%)]		
männlich	322 (61,2)	161 (61,0)
weiblich	204 (38,8)	103 (39,0)
Ethnie [n (%)]		
weiß	515 (97,9)	262 (99,2)
schwarz oder afroamerikanisch	2 (0,4)	1 (0,4)
asiatisch	1 (0,2)	0 (0,0)
andere	7 (1,3)	1 (0,4)
nicht berichtet	1 (0,2)	0 (0,0)
Region [n (%)]		
USA und Kanada	97 (18,4)	46 (17,4)
USA	86 (16,3)	39 (14,8)
Kanada	11 (2,1)	7 (2,7)
Westeuropa	303 (57,6)	160 (60,6)
Osteuropa	58 (11,0)	28 (10,6)
Australien	68 (12,9)	30 (11,4)
ECOG Performance Status [n (%)]		
0	495 (94,1)	245 (92,8)
1	31 (5,9)	19 (7,2)
LDH-Serumspiegel [n (%)]		
≤ 2 x ULN	520 (98,9)	257 (97,3)
≤ ULN	470 (89,4)	232 (87,9)

Populationscharakteristika	Nivolumab (N = 526)	Kontrollarm (N = 264)
> ULN	50 (9,5)	25 (9,5)
> 2 x ULN	0 (0,0)	0 (0,0)
Nicht berichtet	6 (1,1)	7 (2,7)
Zeit von Tumorresektion bis Randomisierung in Wochen		
Mittelwert	10,34	10,20
Median	10,00	10,21
Min; Max	1,3; 34,0	3,6; 28,9
Standardabweichung (SD)	3,67	3,57
Stadium der Erkrankung nach AJCC [n (%)]		
IIB	316 (60,1)	162 (61,4)
IIC	210 (39,9)	102 (38,6)
AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF [n (%)]		
T3b	204 (38,8)	104 (39,4)
T4a	112 (21,3)	58 (22,0)
T4b	210 (39,9)	102 (38,6)
AJCC = American Joint Committee on Cancer; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); LDH = Lactatdehydrogenase; Max = Maximum; Min = Minimum; ULN = Upper Limit of Normal; USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)		

Tabelle 4-13: Patientenfluss – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Nivolumab N = 526 bzw. 524⁽¹⁾ n (%)	Kontrollarm N = 264⁽¹⁾ n (%)
<i>Verblindete Studienphase</i>		
Noch unter Behandlung mit der verblindeten Studienmedikation	0	0
Behandlung mit verblindeter Studienmedikation abgeschlossen	317 (60,5)	194 (73,5)
Behandlung mit verblindeter Studienmedikation abgebrochen	207 (39,5)	70 (26,5)
Gründe		
○ Abbruch auf Patientenwunsch	30 (5,7)	0
○ Einwilligung entzogen	18 (3,4)	7 (2,7)
○ Tod	6 (1,1)	2 (0,8)
○ Nicht weiter nachverfolgbar	1 (0,2)	0
○ Mangelnde Therapietreue	0	1 (0,4)
○ Studienkriterien nicht mehr erfüllt	1 (0,2)	0
○ Unverträglichkeit der Studienmedikation	98 (18,7)	7 (2,7)
○ UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation	11 (2,1)	1 (0,4)
○ Maximaler klinischer Nutzen	1 (0,2)	1 (0,4)
○ Rezidiv	26 (5,0)	42 (15,9)
○ Andere	15 (2,9)	9 (3,4)
Verblindete Behandlung nicht weiter fortgesetzt wegen COVID-19	7 (1,3)	2 (0,8)
Gründe		
○ Abbruch auf Patientenwunsch	1 (0,2)	0
○ Einwilligung entzogen	0	1 (0,4)
○ Tod	1 (0,2)	1 (0,4)
○ Unverträglichkeit der Studienmedikation	2 (0,4)	0
○ UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation	3 (0,6)	0
<i>Gesamte Studie</i>		
Noch unter Behandlung mit Studienmedikation ⁽²⁾	2 (0,4)	9 (3,4)
Behandlung mit Studienmedikation abgeschlossen ⁽²⁾	315 (60,1)	193 (73,1)
Behandlung mit Studienmedikation abgebrochen ⁽²⁾	207 (39,5)	62 (23,5)
Gründe		
○ Abbruch auf Patientenwunsch	30 (5,7)	0
○ Einwilligung entzogen	18 (3,4)	8 (3,0)
○ Tod	6 (1,1)	2 (0,8)
○ Nicht weiter nachverfolgbar	1 (0,2)	0
○ Mangelnde Therapietreue	0	1 (0,4)

	Nivolumab N = 526 bzw. 524 ⁽¹⁾ n (%)	Kontrollarm N = 264 ⁽¹⁾ n (%)
○ Studienkriterien nicht mehr erfüllt	1 (0,2)	0
○ Unverträglichkeit der Studienmedikation	98 (18,7)	9 (3,4)
○ UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation	11 (2,1)	1 (0,4)
○ Maximaler klinischer Nutzen	1 (0,2)	1 (0,4)
○ Rezidiv	27 (5,2)	23 (8,7)
○ Progression der Erkrankung	0	7 (2,7)
○ Andere	14 (2,7)	10 (3,8)
Behandlung nicht weiter fortgesetzt wegen COVID-19	7 (1,3)	2 (0,8)
Gründe		
○ Abbruch auf Patientenwunsch	1 (0,2)	0
○ Einwilligung entzogen	0	1 (0,4)
○ Tod	1 (0,2)	1 (0,4)
○ Toxizität der Studienmedikation	2 (0,4)	0
○ UE ohne Zusammenhang zur Studienmedikation	3 (0,6)	0
Studie weiter fortgesetzt	477 (90,7)	236 (89,4)
Studie nicht weiter fortgesetzt	49 (9,3)	28 (10,6)
Gründe		
○ Tod	19 (3,6)	12 (4,5)
○ Nicht weiterverfolgbar	5 (1,0)	2 (0,8)
○ Einwilligung entzogen	18 (3,4)	12 (4,5)
○ Andere	7 (1,3)	2 (0,8)
Studie nicht weiter fortgesetzt wegen COVID-19	2 (0,4)	2 (0,8)
Gründe		
○ Tod	1 (0,2)	1 (0,4)
○ Einwilligung entzogen	1 (0,2)	1 (0,4)
COVID-19 = Coronavirus-SARS-CoV-2-Erkrankung; UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)		
(1) Die Angaben zur Behandlung beziehen sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated; N = 524 bzw. 264), die Angaben zur Studie auf alle randomisierten Patienten (N = 526 bzw. 264).		
(2) Bezogen auf die gesamte Studiendauer (verblindete und unverblindete Behandlung)		

Tabelle 4-14: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
CA209-76K	
<p>Morbidität</p> <p>Rezidivfreies Überleben (RFS), Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)</p> <p>Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30</p> <p>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</p>	<p><u>Verblindeter Teil:</u> <u>Überleben:</u> Zu den Follow-Up-Visiten 1 (30 ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) und 2 (100 Tage ± 7 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation) (Nachbeobachtung mindestens 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation). Im Anschluss daran alle 12 Wochen (± 14 Tage); <u>Rezidive:</u> Zu den Follow-Up-Visiten 1 und 2 (Details siehe Überleben) und im Anschluss daran alle 12 Wochen für 1 Jahr bzw. bis zu 5 Jahre nach Behandlungsbeginn (Jahr 1-3: alle 26 Wochen ± 14 Tage; Jahr 4-5: alle 52 Wochen ± 28 Tage) <u>Unverblindeter Teil:</u> <u>RFS:</u> Nur der verblindete Teil ist relevant, da die Voraussetzung für den optionalen unverblindeten Teil das Auftreten eines Rezidivs ist. <u>DMFS:</u> Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv wurden auch im unverblindeten Teil bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder dem Versterben engmaschig nachbeobachtet (Details siehe Studienprotokoll Abschnitt 2).</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Verblindeter Teil:</u> Zu den Follow-Up-Visiten 1 und 2 (Details siehe RFS) <u>Unverblindeter Teil:</u> Alle 4 Wochen während der Behandlung; danach zu den Follow-Up-Visiten 1 und 2 (Details siehe RFS) ▪ <u>Verblindeter Teil:</u> Zu den Follow-Up-Visiten 1 und 2 (Details siehe RFS). Im Anschluss daran alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zu 5 Jahre nach Behandlungsbeginn. <u>Unverblindeter Teil:</u> Alle 4 Wochen während der Behandlung; danach zu den Follow-Up-Visiten 1 und 2 (Details siehe RFS). Im Anschluss daran alle 12 Wochen (± 14 Tage) bis zu 5 Jahre nach Behandlungsbeginn.
<p>Lebensqualität</p> <p>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Verblindeter Teil:</u> Zu den Follow-Up-Visiten 1 und 2 (Details siehe RFS) <u>Unverblindeter Teil:</u> Alle 4 Wochen während der Behandlung; danach zu den Follow-Up-Visiten 1 und 2 (Details siehe RFS)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
Verträglichkeit UE	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <u>Verblindeter Teil:</u> Bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation <u>Unverblindeter Teil:</u> Kontinuierlich während der Behandlung; danach bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation
DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala	

Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauer – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	Nivolumab (N = 524)⁽¹⁾	Kontrollarm (N = 264)⁽¹⁾
Behandlungsdauer im verblindeten Teil (Monate)		
Median	11,07	11,20
Mittelwert	9,01	10,17
Min; Max	0,0; 12,1	0,0; 12,7
Beobachtungsdauer (Monate)		
<i>Studienebene</i>		
Median	23,49	23,05
Mittelwert	23,73	23,66
Min; Max	0,0; 38,5	0,0; 39,2
Standardabweichung (SD)	6,90	6,61
<i>Rezidivfreies Überleben</i>		
Median	18,14	17,84
Mittelwert	18,71	16,54
Min; Max	0,0; 37,4	0,0; 36,2
Standardabweichung (SD)	8,38	8,36
<i>Fernmetastasenfreies Überleben</i>		
Median	18,28	18,04
Mittelwert	19,60	18,24
Min; Max	0,0; 37,4	0,0; 36,2
Standardabweichung (SD)	7,87	8,05

Behandlungs- und Beobachtungsdauer	Nivolumab (N = 524)⁽¹⁾	Kontrollarm (N = 264)⁽¹⁾
<i>Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30</i>		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus Nachbeobachtung (siehe vorhergehende Tabelle)		
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus Nachbeobachtung (siehe vorhergehende Tabelle)		
<i>Unerwünschte Ereignisse</i>		
Behandlungsdauer (siehe oben) plus bis 100 Tage Nachbeobachtung		
EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; Max = Maximum; Min = Minimum; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); VAS = Visuelle Analogskala		
(1) Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (all treated); bezogen auf die verblindete Studienbehandlung.		

Tabelle 4-16: Folgetherapie nach Studienarm in der Studie CA209-76K

Folgetherapie	Nivolumab N = 526	Kontrollarm N = 264
	n (%)	n (%)
Patienten mit Folgetherapien (%) ⁽¹⁾	82 (15,6)	78 (29,5)
Nachfolgende Radiotherapie (%)	16 (3,0)	7 (2,7)
Nachfolgender chirurgischer Eingriff (%)	55 (10,5)	48 (18,2)
Nachfolgende systemische Therapie	45 (8,6)	62 (23,5)
• Nachfolgende Nivolumab-Behandlung im unverblindeten Teil	3 (0,6)	30 (11,4)
• Anti-CTLA-4	2 (0,4)	2 (0,8)
○ Ipilimumab	2 (0,4)	2 (0,8)
• Anti-PD-1/Anti-PD-L1	10 (1,9)	43 (16,3)
○ Bempedaldesleukin+Nivolumab	0	2 (0,8)
○ Nivolumab	8 (1,5)	39 (14,8)
○ Pembrolizumab	3 (0,6)	2 (0,8)
• Kombination aus Anti-CTLA-4+Anti-PD-1/Anti-PD-L1	21 (4,0)	20 (7,6)
○ Ipilimumab+Nivolumab	21 (4,0)	20 (7,6)
• Kombination aus BRAF-, MEK-, NRAS-Inhibitor	9 (1,7)	6 (2,3)
○ Binimetinib+Encorafenib	5 (1,0)	5 (1,9)
○ Dabrafenib+Trametinib	5 (1,0)	3 (1,1)
• Kombination aus PD-1 und LAG-3	1 (0,2)	3 (1,1)
○ Nivolumab+Relatlimab	1 (0,2)	3 (1,1)
• Experimentelles Antineoplastikum	1 (0,2)	0
○ Experimentelles Medikament	1 (0,2)	0

Folgetherapie	Nivolumab N = 526	Kontrollarm N = 264
	n (%)	n (%)
• Experimentelle antineoplastische Wirkstoffe	1 (0,2)	2 (0,8)
○ Experimentelle antineoplastische Medikamente	0	1 (0,4)
○ Nemvaleukin Alfa	0	1 (0,4)
○ NL 201	1 (0,2)	0
• MEK-NRAS Inhibitor	1 (0,2)	0
○ Trametinib	1 (0,2)	0
• Andere systemische Anti-Krebs-Wirkstoffe	1 (0,2)	0
○ Imatinib Mesilat	1 (0,2)	0
• Andere systemische Krebstherapien	1 (0,2)	3 (1,1)
○ Cyclophosphamid	1 (0,2)	0
○ Dacarbazin	1 (0,2)	2 (0,8)
○ Dacarbazin Citrat	0	1 (0,4)
○ Fotemustin	1 (0,2)	0
○ Paclitaxel	0	1 (0,4)
• Platinbasierte Chemotherapie	2 (0,4)	0
○ Carboplatin+Paclitaxel	1 (0,2)	0
○ Cisplatin+Etoposid	1 (0,2)	0
• Nicht zugeordnet	7 (1,3)	2 (0,8)
○ Cabozantinib S-Malat+Ipilimumab+Nivolumab	0	1 (0,4)
○ Dabrafenib Mesilat+Trametinib Dimethylsulfoxid	3 (0,6)	0
○ Imatinib	1 (0,2)	0
○ INCAGN 02385+INCAGN 02390+Retifanlimab	1 (0,2)	0
○ Interleukin-Inhibitoren+Ipilimumab+Nivolumab	1 (0,2)	0
○ Experimenteller Wirkstoff+Ipilimumab+Nivolumab	1 (0,2)	0
○ Nilotinib	1 (0,2)	0
○ Nivolumab/Trametinib	0	1 (0,4)
<p>BRAF = v-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B; CTLA-4 = Zytotoxisches T-Lymphozyten-Antigen-4 (Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4); LAG-3 = Lymphozytenaktivierungsgen 3; MEK = Mitogen-aktivierte Proteinkinasekinase; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; NRAS = Neuroblastom-Ratten-Sarkom-Virus; PD-1 = Programmed Cell Death Protein-1; PD-L1 = Programmed Death Ligand-1</p> <p>(1) Patienten können mehr als eine Art der Folgetherapie erhalten haben. Folgetherapie war definiert als Therapie, die am oder nach dem Tag der ersten Dosis (oder Tag der Randomisierung, falls Patient nicht behandelt) begann. Nivolumab im unverblindeten Teil wird hier als Folgetherapie betrachtet.</p>		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten

unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

CA209-76K

Studiendesign

In der doppelt verblindeten, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie CA209-76K werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab gegenüber Placebo in der adjuvanten Therapie von Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit einem Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion verglichen.

Die Studie CA209-76K besteht aus 2 Teilen. Der 1., verblindete Teil umfasst die initiale adjuvante Behandlung sowie die daran anschließende Nachbeobachtung. Beim Auftreten des ersten Rezidivs hatten die Patienten in beiden Behandlungsarmen unter bestimmten Voraussetzungen die Option, in den 2., unverblindeten Teil der Studie überzutreten und mit Nivolumab als Folgetherapie behandelt zu werden (siehe Abbildung 2).

In der Studie wurden die Patienten zu Studienbeginn in die beiden Behandlungsarme Nivolumab oder Placebo, stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium, im Verhältnis 2:1 randomisiert. Während sowie nach der Behandlung werden die Patienten engmaschig auf Rezidive untersucht. Nach dem Auftreten des ersten Rezidivs wurden die Patienten und Prüfarzte entblindet. Diese Patienten konnten unter folgenden Voraussetzungen am unverblindeten Teil der Studie teilnehmen: Patienten aus dem Nivolumab-Arm konnten erneut Nivolumab erhalten, wenn sie zuvor die adjuvante Therapie 1 Jahr lang erhalten hatten und das Rezidiv zwischen 6 Monaten und 3 Jahren nach Abschluss der adjuvanten Behandlung auftrat. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten innerhalb von 3 Jahren nach der letzten Placebo-Dosis erstmalig Nivolumab erhalten.

Die Berücksichtigung von Patienten im unverblindeten Teil ist in der vorliegenden Nutzenbewertung endpunktspezifisch und erfolgte im Sinne der Fragestellung. Das jeweilige Vorgehen ist bei der Operationalisierung der einzelnen Endpunkte beschrieben. Eine separate Auswertung des unverblindeten Teils liefert keinen wesentlichen Informationsgewinn für die Beantwortung der Fragestellung gegenüber der vorliegenden Auswertung. Dieses ist begründet im Fehlen eines relevanten Vergleichsarms und in der geringen Anzahl von Patienten aus dem ursprünglichen Nivolumab-Arm (3 Patienten (0,6 %)). Für die Beantwortung der Fragestellung für die vorliegende Nutzenbewertung liegt der Fokus somit auf dem verblindeten Teil. Dies

entspricht auch der frühen Nutzenbewertung von Pembrolizumab im identischen Anwendungsgebiet [3].

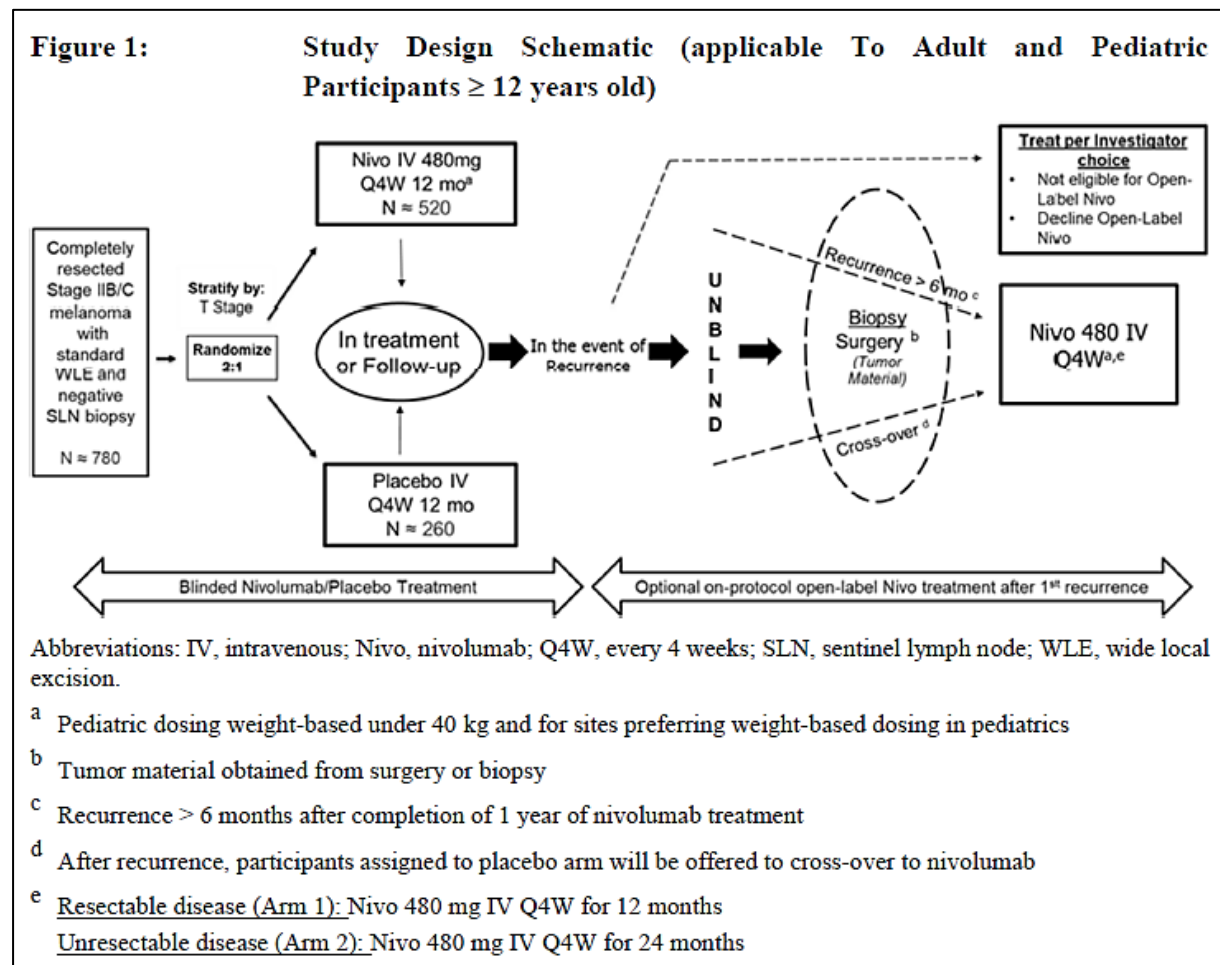


Abbildung 2: Studiendesign der RCT CA209-76K

Studienziel/Fragestellung

Primäres Ziel der Studie CA209-76K war der Vergleich des Rezidivfreien Überlebens (RFS) unter Nivolumab gegenüber Placebo in der eingeschlossenen Patientenpopulation.

Patientenpopulation

In die Studie CA209-76K konnten Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren mit chirurgisch komplett reseziertem und histologisch/pathologisch bestätigtem, neu diagnostiziertem kutanen Melanom im Stadium IIB oder IIC (nach AJCC Cancer Staging Manual, 8. Auflage), ohne Hinweis auf eine noch weiterbestehende regionale oder fernmetastasierende Erkrankung eingeschlossen werden.

Interventionen

Im Verumarm erhielten die Patienten 480 mg Nivolumab alle 4 Wochen (Q4W) als intravenöse Infusion bis zum Rezidiv, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten, je nachdem, was zuerst eintrat. Für Jugendliche war zudem eine gewichtsbasierte Dosierung möglich. Im Kontrollarm erhielten alle Patienten Nivolumab-entsprechendes Placebo.

Die Dosierung von Nivolumab im unverblindeten Teil der Studie war identisch zur Dosierung im verblindeten Teil (siehe Tabelle 4-11). Bei resezierbarem Rezidiv erhalten die Patienten unverblindetes Nivolumab bis zu 12 Monate, bei nicht resezierbarem Rezidiv/Metastasierung bis zu 24 Monate nach der ersten, unverblindeten Dosis.

Dosiserhöhungen oder -reduktionen von Nivolumab sind nicht zulässig. Die Dosis kann abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden. Daher wurden 4 % der Patienten im Nivolumab-Arm im verblindeten Teil geringfügig länger als 12 Monate behandelt (Maximum 12,1 Monate).

Umsetzung der ZVT

Bezüglich der Umsetzung von beobachtendem Abwarten sollen gemäß G-BA im Rahmen der Studie Untersuchungen erfolgen bzw. eine Nachsorge stattfinden, welche sich an den Empfehlungen der Leitlinien orientiert [1]. Eine Placebo-Gabe als Teil der Operationalisierung von beobachtendem Abwarten ist möglich [1].

In der Zulassungsstudie CA209-76K wird die ZVT beobachtendes Abwarten im Kontrollarm als Placebo-Gabe operationalisiert. Zusammen mit der im Studienprotokoll festgelegten, engmaschigen Untersuchungs- und Nachsorgestrategie, deren Ziel die frühzeitige Erkennung auftretender Rezidive ist, stellt die Placebo-Gabe im Rahmen der Studie CA209-76K eine adäquate Operationalisierung von beobachtendem Abwarten dar und bildet damit die ZVT hinreichend ab.

Patientenrelevante Endpunkte

- Rezidivfreies Überleben (RFS)
- Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)
- Gesamtüberleben (OS)
- Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS
- Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30
- Verträglichkeit

Studiendauer und Datenschnitte

Die vorliegenden Datenschnitte zur Studie CA209-76K sind in nachfolgender Tabelle dargestellt.

Tabelle 4-17: Übersicht über die vorliegenden Datenschnitte der Studie CA209-76K

Datum ⁽¹⁾	Anlass
August 2022	Geplante Interimsanalyse zum Rezidivfreien Überleben (RFS)
April 2023	Von der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) angeforderter Datenschnitt
EMA = European Medicines Agency; RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival)	
(1) Die Datenschnitte werden im gesamten Dossier mit dem Datum des Database Lock (DBL) angegeben.	

Für die Datenschnitte werden im gesamten Dossier die Zeitpunkte des DBL angegeben. Die Interimsanalyse für den primären Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS) war nach 123 RFS-Ereignissen geplant (Datenschnitt mit DBL im August 2022). Ein weiterer Datenschnitt mit DBL im April 2023 wurde auf Anforderung der europäischen Zulassungsbehörde (EMA) nach einer längeren Nachbeobachtungszeit durchgeführt. Dieser Datenschnitt ist aufgrund der längsten Beobachtungszeit der relevante Datenschnitt und wird dementsprechend dargestellt.

Studienergebnisse*Eingeschlossene Patienten*

Insgesamt wurden 790 Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert: 526 in den Nivolumab-Arm und 264 in den Kontrollarm. 788 Patienten wurden behandelt: 524 mit Nivolumab und 264 mit Placebo. Nach Auftreten eines Rezidivs erhielten 3 Patienten (0,6 %) des Nivolumab-Arms und 30 Patienten (11,4 %) des Kontrollarms Nivolumab im optionalen unverblindeten Teil.

Patientencharakteristika

Hinsichtlich der Patientencharakteristika (siehe Tabelle 4-12) waren die beiden Behandlungsarme vergleichbar. Die Patienten der gesamten Studienpopulation waren im Durchschnitt rund 60 Jahre alt, ca. 61 % waren männlich und ca. 98 % der ethnischen Gruppe „weiß“ zugeordnet.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die mediane Behandlungsdauer im verblindeten Teil zum Zeitpunkt des Datenschnitts mit DBL vom April 2023 war in den beiden Behandlungsarmen nahezu identisch: Nivolumab-Arm 11,1 Monate und Kontrollarm 11,2 Monate. Die mediane Beobachtungsdauer (Behandlung und Nachbeobachtung) war in den beiden Behandlungsarmen vergleichbar: Nivolumab-Arm 23,5 Monate und Kontrollarm 23,1 Monate (siehe Tabelle 4-15).

Die Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte ist in Tabelle 4-15 angegeben.

Abdeckung des Hochrisikozeitraums für das Auftreten eines Rezidivs von 2 Jahren

Laut S3-Leitlinie treten allgemein über alle Stadien hinweg 80 % der Rezidive innerhalb der ersten 3 Jahre nach Primärdiagnose auf. Für die Stadien II (und III) wird dieses in der S3-Leitlinie konkretisiert: „Im Stadium II–III zeigte sich ein erhöhtes Rezidivrisiko in Jahr 1–2.“ [9]. Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs in den Stadien IIB/IIC von 2 Jahren wird durch mehrere Studien für den aktuellen Therapiestandard beobachtendes Abwarten bzw. für die Therapie im Versorgungsalltag (v.a. beobachtendes Abwarten) bestätigt [32–36].

Dieser Zeitraum wird mit dem im Dossier dargestellten Datenschnitt adäquat abgedeckt. Für den Zeitraum von der Primärdiagnose bis zur Resektion liegen keine Angaben vor. Die Patienten wurden im Durchschnitt 2,4 Monate nach der Resektion randomisiert (Tabelle 4-12) und die durchschnittliche Beobachtungsdauer ab der Randomisierung lag bei 23,7 Monaten. Damit überschreitet der durchschnittlich abgedeckte Beobachtungszeitraum den Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs von 2 Jahren.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse von CA209-76K auf den deutschen Versorgungskontext

Es ist von einer guten Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CA209-76K auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Die Studie wurde u.a. in Deutschland und in westlichen Industrieländern (Westeuropa, USA und Kanada) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 77 % der randomisierten Patienten in den beiden Behandlungsarmen) und ca. 98 % zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CA209-76K	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt. Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Studie	Morbidität – Rezidivfreies Überleben (RFS) ⁽¹⁾	Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)	Morbidität – Krankheits-symptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30	Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS	Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30	Verträglichkeit ⁽²⁾
CA209-76K	ja	ja	ja	ja	ja	ja
<p>DBL = Database Lock; DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>(1) Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts mit DBL im April 2023 wurde in der vorliegenden Therapiesituation (adjuvante Behandlung des Melanoms im frühen Stadium nach vollständiger Resektion) keine Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, da die präspezifizierte Anzahl benötigter Ereignisse noch nicht erreicht worden war (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p> <p>(2) Dargestellt als UE-Hauptkategorien (jegliche unerwünschte Ereignisse (UE), schwere UE, schwerwiegende UE (SUE) und zum Therapieabbruch führende UE)</p>						

4.3.1.3.1 Endpunkte – CA209-76K

4.3.1.3.1.1 Endpunkt Morbidität – Rezidivfreies Überleben

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 Erhebungsinstrumentes 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 speziellem Interesse [UESI]) 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 Gesamtpopulation herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

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

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

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

Tabelle 4-20: Operationalisierung des Endpunkts Rezidivfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
CA209-76K	<p>Rezidivfreies Überleben (RFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung (vor Beginn der adjuvanten Behandlung) und dem ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse gemäß Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankung zu Studienbeginn ▪ Rezidiv <ul style="list-style-type: none"> ○ Lokales Rezidiv ○ In-transit-Metastasen ○ Regionales Lymphknoten-Rezidiv ○ Fernmetastasen ○ Neues primäres Melanom (inkl. Melanoma in situ) ▪ Tod jeglicher Ursache <p>Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt RFS erfolgte für jeden Behandlungsarm anhand von Ereigniszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das mediane Überleben wurde zusammen mit seinem 95 %-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden ein Log-Rank-Test und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Kontrollarm mittels eines Cox-Modells unter Verwendung des jeweiligen Behandlungsarms als einzige Kovariate herangezogen. Die Gesamtpopulation wurde stratifiziert ausgewertet (Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Patienten ohne Rezidiv und ohne Versterben werden am Tag der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne Tumoruntersuchungen nach der Ausgangserhebung und ohne Versterben werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne Tumorbewertung zur Ausgangserhebung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert (unabhängig vom Tod). Patienten mit einem zweiten Nicht-Melanom-Primärtumor (außer Basalzellkarzinom), der vor oder am Tag der Tumoruntersuchung festgestellt wird, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor oder zum selben Zeitpunkt der Diagnose des zweiten Nicht-Melanom-Primärtumors zensiert. Bei Beginn einer Folgetherapie (inkl. Nivolumab im unverblindeten Teil) wird nicht zensiert.</p>
<p>HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); vs. = Versus</p>	

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

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

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben in der Studie CA209-76K

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-76K	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ist doppelt verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

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.

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

Tabelle 4-22: Ergebnisse für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus CA209-76K

Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Medianes RFS in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Medianes RFS in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR ⁽²⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽³⁾
526	102 (19,4)	N.A. (N.A.; N.A.)	264	84 (31,8)	36,14 (24,77; N.A.)	0,529 (0,396; 0,707)	< 0,0001

AJCC = American Joint Committee on Cancer; HR = Hazard Ratio; IRT = Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology); KI = Konfidenzintervall; lt. = laut; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); vs. = Versus

(1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
 (2) Cox-Modell stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b) lt. IRT.
 (3) Log-Rank-Test stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b) lt. IRT.

Für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab versus Kontrollarm: HR = 0,53 (95 %-KI: 0,40; 0,71), p < 0,0001. Dies bedeutet die Reduktion des Risikos für ein Rezidiv oder den Tod (RFS-Ereignis) um 47 % (Tabelle 4-22).

Das mediane Rezidivfreie Überleben wurde unter Nivolumab noch nicht erreicht und betrug im Kontrollarm 36,1 Monate (95 %-KI: 24,8; N.A.) (Tabelle 4-22, Abbildung 3).

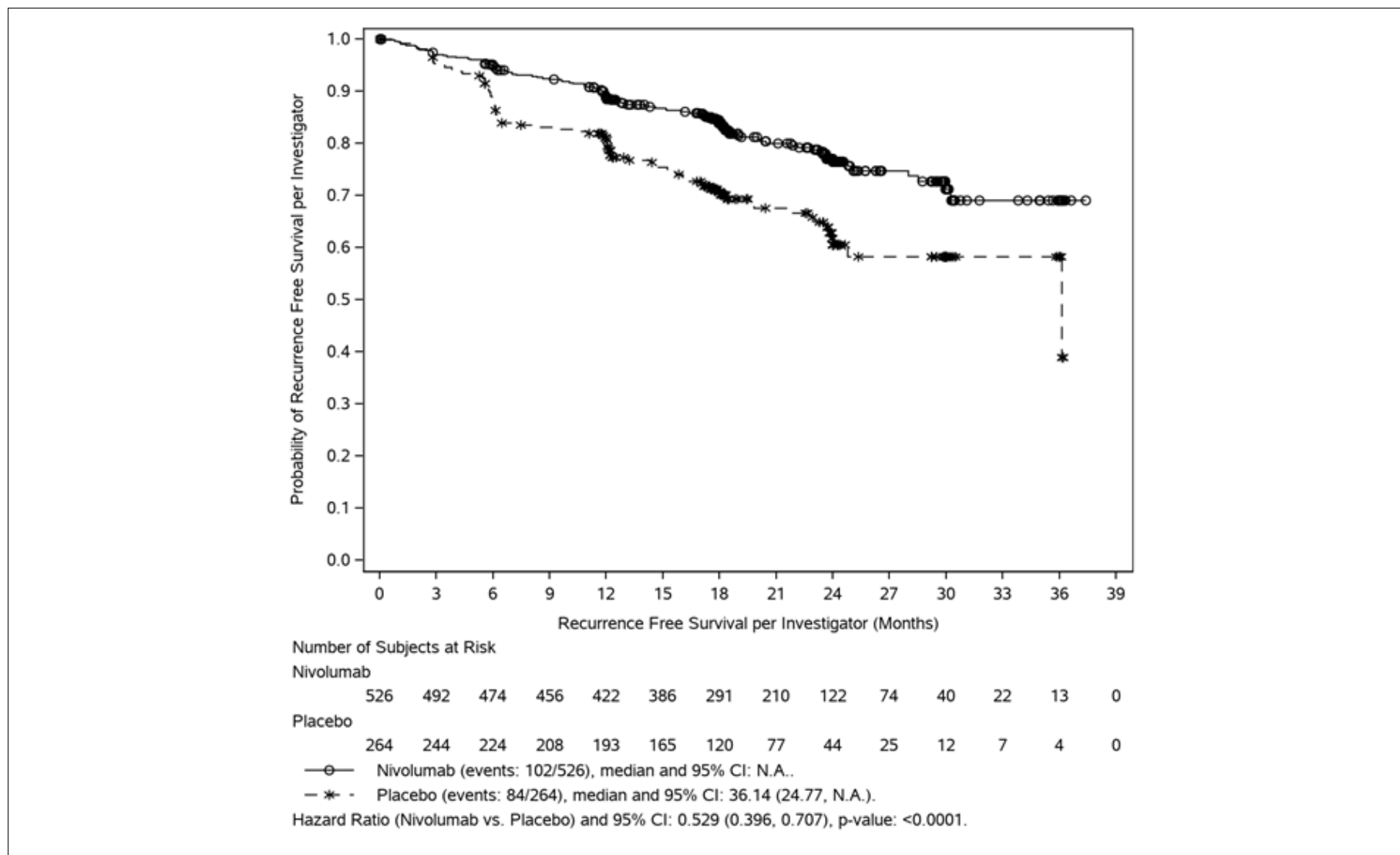


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Rezidivfreien Überlebens (RFS) aus CA209-76K

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

Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitete 36-Monats-RFS-Rate war mit 69,1 % (95 %-KI: 61,2 %; 75,7 %) in der Nivolumab-Gruppe 1,2-mal so hoch wie diejenige im Kontrollarm mit 58,3 % (95 %-KI: 49,4 %; 66,2 %).

Tabelle 4-23: Ergebnisse für RFS-Raten aus CA209-76K

Erhebungszeitpunkte	Nivolumab N = 526	Kontrollarm N = 264
	RFS-Rate in % (95 %-KI) ⁽¹⁾	
3 Monate	97,0 (95,1; 98,2)	95,0 (91,5; 97,0)
6 Monate	95,1 (92,8; 96,6)	88,3 (83,7; 91,7)
9 Monate	92,4 (89,8; 94,4)	83,1 (78,0; 87,2)
12 Monate	88,8 (85,6; 91,2)	81,1 (75,7; 85,4)
15 Monate	86,8 (83,4; 89,5)	75,5 (69,6; 80,4)
18 Monate	83,9 (80,3; 86,9)	70,7 (64,5; 76,1)
24 Monate	76,5 (71,7; 80,6)	60,6 (52,6; 67,6)
36 Monate	69,1 (61,2; 75,7)	58,3 (49,4; 66,2)
KI = Konfidenzintervall; RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival)		
(1) RFS-Rate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern		

In der Nivolumab-Gruppe traten RFS-Ereignisse seltener auf als in der Kontrollgruppe (bei 19,4 % vs. 31,8 % der Patienten; Tabelle 4-22, Tabelle 4-24). In beiden Gruppen waren Rezidive der Großteil der RFS-Ereignisse und etwa die Hälfte der Rezidive waren Fernmetastasen (bezogen auf Patienten mit Ereignis) (Tabelle 4-24).

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

Tabelle 4-24: Ereignistypen für den Endpunkt Rezidivfreies Überleben aus CA209-76K

	Nivolumab N = 526 n (%)	Kontrollarm N = 264 n (%)
Patienten mit Ereignis	102 (19,4)	84 (31,8)
Ereignistypen		
Erkrankung zu Studienbeginn	0	0
Rezidiv	88 (16,7)	81 (30,7)
Lokales Rezidiv	10 (1,9)	10 (3,8)
In-transit-Metastasen	4 (0,8)	1 (0,4)
Regionales Lymphknoten-Rezidiv	16 (3,0)	23 (8,7)
Fernmetastasen	44 (8,4)	39 (14,8)
Neues primäres invasives Melanom	6 (1,1)	3 (1,1)
Melanoma in situ	8 (1,5)	5 (1,9)
Tod jeglicher Ursache	14 (2,7)	3 (1,1)

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.

<Abbildung Meta-Analyse> – entfällt

Abbildung 4: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> – entfällt
 Es liegt nur eine Studie vor (RCT CA209-76K). Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden. Dies gilt für alle Endpunkte.

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

4.3.1.3.1.2 Endpunkt Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts Fernmetastasenfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
CA209-76K	<p>Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) ist definiert als der Zeitraum zwischen dem Datum der Randomisierung (vor Beginn der adjuvanten Behandlung) und dem ersten Eintreten eines der folgenden Ereignisse gemäß Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Erkrankung zu Studienbeginn ▪ Fernmetastasen ▪ Tod jeglicher Ursache <p>Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt DMFS erfolgte für jeden Behandlungsarm anhand von Ereigniszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode. Das mediane Überleben wurde zusammen mit seinem 95 %-KI dargestellt. Zum Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden ein Log-Rank-Test und das Hazard Ratio (HR) von Nivolumab vs. Kontrollarm mittels eines Cox-Modells unter Verwendung des jeweiligen Behandlungsarms als einzige Kovariate herangezogen. Die Gesamtpopulation wurde stratifiziert ausgewertet (Abschnitt 4.2.5.2.3).</p> <p>Patienten ohne Fernmetastasen oder ohne Versterben werden am Tag der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne Tumoruntersuchungen nach der Ausgangserhebung und ohne Versterben werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne Tumorbewertung zur Ausgangserhebung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert (unabhängig vom Tod). Bei Beginn einer Folgetherapie (inkl. Nivolumab im unverblindeten Teil) wird nicht zensiert.</p>
DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; vs. = Versus	

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben in der Studie CA209-76K

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-76K	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ITT = Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ist doppelt verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben aus CA209-76K

Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm	
N	Patienten mit Ereignis n (%)	Medianes DMFS in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Medianes DMFS in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR ⁽²⁾ (95 %-KI)	p-Wert ⁽³⁾
526	69 (13,1)	N.A. (N.A.; N.A.)	264	51 (19,3)	36,14 (32,85; N.A.)	0,623 (0,433; 0,895)	0,0098
AJCC = American Joint Committee on Cancer; DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); HR = Hazard Ratio; IRT = Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology); KI = Konfidenzintervall; lt. = laut; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; vs. = Versus (1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet. (2) Cox-Modell stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b) lt. IRT. (3) Log-Rank-Test stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b) lt. IRT.							

Für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu Gunsten von Nivolumab versus Kontrollarm: HR = 0,62 (95 %-KI: 0,43; 0,90), p = 0,0098. Dies bedeutet die Reduktion des Risikos für das Auftreten einer Fernmetastase oder den Tod (DMFS-Ereignis) um 38 % (Tabelle 4-27).

Das mediane Fernmetastasenfreie Überleben wurde unter Nivolumab noch nicht erreicht und betrug im Kontrollarm 36,1 Monate (95 %-KI: 32,9; N.A.; Tabelle 4-27, Abbildung 5).

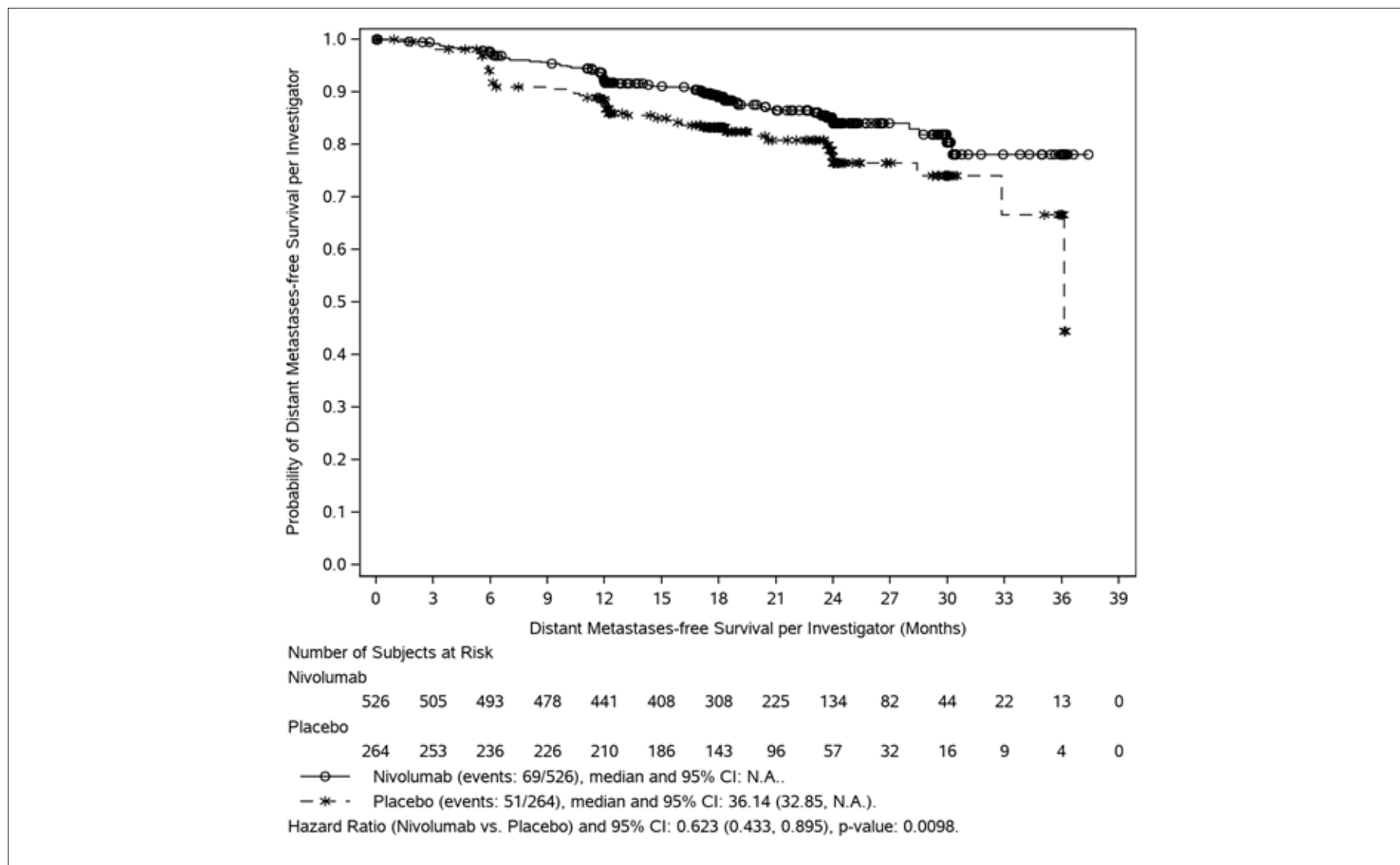


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Fernmetastasenfreien Überlebens (DMFS) aus CA209-76K

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

Die aus den Kaplan-Meier-Kurven abgeleitete 36-Monats-DMFS-Rate war mit 78,1 % (95 %-KI: 70,1 %; 84,2 %) in der Nivolumab-Gruppe 1,2-mal so hoch wie diejenige im Kontrollarm mit 66,7 % (95 %-KI: 48,7 %; 79,6 %).

Tabelle 4-28: Ergebnisse für DMFS-Raten aus CA209-76K

Erhebungszeitpunkte	Nivolumab N = 526	Kontrollarm N = 264
	DMFS-Rate in % (95 %-KI) ⁽¹⁾	
3 Monate	99,2 (97,9; 99,7)	98,1 (95,4; 99,2)
6 Monate	97,6 (95,9; 98,7)	93,7 (90,0; 96,1)
9 Monate	95,7 (93,5; 97,1)	90,9 (86,7; 93,9)
12 Monate	92,0 (89,3; 94,1)	88,5 (83,9; 91,9)
15 Monate	91,1 (88,3; 93,3)	85,0 (79,9; 88,9)
18 Monate	89,0 (85,8; 91,5)	83,2 (77,9; 87,4)
24 Monate	84,0 (79,7; 87,5)	76,5 (69,3; 82,3)
36 Monate	78,1 (70,1; 84,2)	66,7 (48,7; 79,6)

DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); KI = Konfidenzintervall

(1) DMFS-Rate basierend auf Kaplan-Meier Schätzern

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

Tabelle 4-29: Ereignistypen für den Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben aus CA209-76K

	Nivolumab N = 526 n (%)	Kontrollarm N = 264 n (%)
Patienten mit Ereignis	69 (13,1)	51 (19,3)
Ereignistypen		
Erkrankung zu Studienbeginn	0	0
Fernmetastasen	55 (10,5)	45 (17,0)
Tod jeglicher Ursache	14 (2,7)	6 (2,3)

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

4.3.1.3.1.3 Endpunkte Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30

Tabelle 4-30: Operationalisierung von Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-76K	<p>Bewertung der Krankheitssymptomatik gemäß folgender Symptomskalen/Einzelitems des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module (EORTC-QLQ-C30)-Fragebogens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fatigue ▪ Übelkeit und Erbrechen ▪ Schmerz ▪ Dyspnoe ▪ Schlaflosigkeit ▪ Appetitminderung ▪ Obstipation ▪ Diarrhoe <p>Die Änderung der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Gemäß Protokoll wurde der EORTC-QLQ-C30 sowohl im verblindeten als auch im unverblindeten Teil zu folgenden Zeitpunkten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Am ersten Tag jedes vierwöchigen Zyklus ▪ Bei Follow-Up Visite 1 ▪ Bei Follow-Up Visite 2 <p>Die mittlere Änderung der jeweiligen Scores während der Behandlung wurde mit einem MMRM ermittelt. Dabei wurde jeweils die Änderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn als abhängige Variable betrachtet. Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt wurden als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells sind der Wert zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Die Erhebungszeitpunkte wurden als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Es wurden ausschließlich Erhebungszeitpunkte unter Behandlung im verblindeten Teil mit verfügbaren Werten von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Die mittlere Änderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn je Behandlungsarm sowie die entsprechende mittlere Differenz (MD) zwischen den Behandlungsarmen wurden als least squares means aus dem MMRM ermittelt.</p> <p>Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von Hedges’ g wurde basierend auf den Modellschätzern wie folgt berechnet: MD geteilt durch gepoolte Standardabweichung (SD) multipliziert mit $1 - [3/(4*(Gesamtzahl\ Patienten - 2) - 1)]$. Um die klinische Relevanz einer statistisch</p>

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

Studie	Operationalisierung
	<p>signifikanten MD zu beurteilen, wurde je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann.</p> <p>Nach dem ITT-Prinzip bezieht die Analyse alle randomisierten Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert unter der verblindeten Behandlung nach Studienbeginn ein.</p> <p>Zusatzanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Änderung gegenüber Studienbeginn der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 (auf Basis des MMRM): siehe separater Anhang 4-G
<p>EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)</p>	

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 in der Studie CA209-76K

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-76K	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT = Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ist doppelt verblindet. Der EORTC-QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die MMRM-Analyse der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte

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

Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des EORTC-QLQ-C30 sind in Tabelle 4-32 beschrieben.

Tabelle 4-32: Berücksichtigungsanteil des EORTC-QLQ-C30 nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-76K

Berücksichtigungsanteil EORTC-QLQ-C30	Nivolumab	Kontrollarm
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn (Woche 1) und mindestens einem Wert nach Studienbeginn im verblindeten Teil	502/526 (95,4)	254/264 (96,2)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	13/526 (2,5)	8/264 (3,0)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn im verblindeten Teil	13/526 (2,5)	2/264 (0,8)
Patienten ohne Werte zu Studienbeginn und nach Studienbeginn im verblindeten Teil	2/526 (0,4)	0/264
Erhebungszeitpunkte		
Woche 1 (Studienbeginn)	513/526 (97,5)	256/264 (97,0)
<i>Behandlungsphase (verblindeter Teil)</i>		
Woche 5	473/496 (95,4)	249/261 (95,4)
Woche 9	459/483 (95,0)	250/258 (96,9)
Woche 13	442/468 (94,4)	247/253 (97,6)
Woche 17	432/453 (95,4)	242/249 (97,2)
Woche 21	416/435 (95,6)	233/246 (94,7)
Woche 25	402/422 (95,3)	229/241 (95,0)

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

Berücksichtigungsanteil EORTC-QLQ-C30	Nivolumab	Kontrollarm
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 29	388/405 (95,8)	213/233 (91,4)
Woche 33	365/385 (94,8)	214/223 (96,0)
Woche 37	355/374 (94,9)	213/219 (97,3)
Woche 41	350/363 (96,4)	202/212 (95,3)
Woche 45	334/344 (97,1)	200/210 (95,2)
Woche 49	315/323 (97,5)	190/201 (94,5)
Woche 53	132/138 (95,7)	84/86 (97,7)
Woche 57	N.A.	1/1 (100,0)
<i>Follow-Up (verblindeter Teil)</i>		
Follow-Up Visite 1	465/514 (90,5)	217/255 (85,1)
Follow-Up Visite 2	411/508 (80,9)	201/236 (85,2)
<i>Behandlungsphase (unverblindeter Teil)</i>		
Woche 5	3/3 (100,0)	25/29 (86,2)
Woche 9	3/3 (100,0)	29/29 (100,0)
Woche 13	3/3 (100,0)	25/26 (96,2)
Woche 17	2/2 (100,0)	24/24 (100,0)
Woche 21	1/2 (50,0)	23/23 (100,0)
Woche 25	2/2 (100,0)	18/20 (90,0)
Woche 29	2/2 (100,0)	19/19 (100,0)
Woche 33	1/1 (100,0)	19/19 (100,0)
Woche 37	1/1 (100,0)	17/18 (94,4)

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

Berücksichtigungsanteil EORTC-QLQ-C30	Nivolumab	Kontrollarm
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 41	N.A.	17/17 (100,0)
Woche 45	N.A.	16/16 (100,0)
Woche 49	N.A.	14/14 (100,0)
Woche 53	N.A.	9/9 (100,0)
Woche 57	N.A.	6/6 (100,0)
Woche 61	N.A.	4/4 (100,0)
Woche 65	N.A.	4/4 (100,0)
Woche 69	N.A.	3/3 (100,0)
Woche 73	N.A.	1/2 (50,0)
<i>Follow-Up (unverblindeter Teil)</i>		
Follow-Up Visite 1	1/1 (100,0)	17/20 (85,0)
Follow-Up Visite 2	1/1 (100,0)	11/16 (68,8)
EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht		
(1) Die Erhebung des EORTC-QLQ-C30 zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, sofern die Erhebung des Fragebogens zum jeweiligen Zeitpunkt laut Studienprotokoll geplant war (siehe Operationalisierung) und solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist.		
(2) Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.		

Der Anteil der auswertbaren Patienten des EORTC-QLQ-C30-Fragebogens im verblindeten Teil der Studie lag in beiden Behandlungsarmen bei allen Erhebungszeitpunkten, die ins MMRM eingingen, durchgängig über 70 % (Tabelle 4-32).

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für die Endpunkte Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM)

EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm	
	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
Fatigue	483	11,9 (16,7)	5,42 (4,23; 6,61)	253	11,9 (16,8)	4,26 (2,66; 5,85)	1,16 (-0,80; 3,12) 0,2442	0,09 (-0,06; 0,24)
Übelkeit und Erbrechen	483	1,7 (9,1)	1,44 (0,97; 1,92)	253	0,7 (3,7)	0,84 (0,21; 1,47)	0,60 (-0,18; 1,38) 0,1292	0,12 (-0,03; 0,27)
Schmerz	485	9,4 (18,6)	2,16 (1,02; 3,30)	253	10,0 (18,0)	-0,02 (-1,56; 1,51)	2,18 (0,29; 4,07) 0,0237	0,18 (0,02; 0,33)
Dyspnoe	483	6,6 (17,1)	1,82 (0,76; 2,88)	253	5,3 (14,8)	2,33 (0,91; 3,76)	-0,51 (-2,26; 1,25) 0,5702	-0,04 (-0,20; 0,11)
Schlaflosigkeit	482	17,4 (25,0)	-0,20 (-1,57; 1,17)	253	14,5 (23,2)	-0,62 (-2,46; 1,22)	0,42 (-1,84; 2,69) 0,7139	0,03 (-0,12; 0,18)
Appetitminderung	483	3,7 (13,3)	2,86 (1,99; 3,72)	253	2,8 (9,7)	0,73 (-0,42; 1,88)	2,12 (0,71; 3,54) 0,0034	0,23 (0,07; 0,38)
Obstipation	483	4,9 (14,8)	1,33 (0,42; 2,24)	253	5,3 (15,1)	0,80 (-0,42; 2,02)	0,53 (-0,97; 2,03) 0,4890	0,05 (-0,10; 0,21)
Diarrhoe	484	4,2 (12,6)	1,70 (0,90; 2,50)	251	4,0 (12,4)	0,63 (-0,44; 1,70)	1,07 (-0,24; 2,39) 0,1101	0,12 (-0,03; 0,28)

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

	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm	
EORTC-QLQ-C30 Symptomskalen	N⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI)^(2, 3)	N⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI)^(2, 3)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert⁽³⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
<p>EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); vs. = Versus</p> <p>(1) N ist die Anzahl randomisierter Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert unter der verblindeten Behandlung nach Studienbeginn.</p> <p>(2) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind der Wert zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktor. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte im verblindeten Teil mit mindestens 10 Patienten in jedem der beiden Behandlungsarme ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.</p> <p>(3) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Nachteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.</p>								

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 zeigte sich in der Studie CA209-76K für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM) bei sechs der acht Symptomskalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Bei den beiden anderen Symptomskalen Schmerz und Appetitminderung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen (Tabelle 4-33).

4.3.1.3.1.4 Endpunkt Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Tabelle 4-34: Operationalisierung von Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Studie	Operationalisierung
CA209-76K	<p>Bewertung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS, einer Subskala (Domäne) des European Quality of Life Questionnaire Five Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens.</p> <p>Die Änderung des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Gemäß Protokoll wurde der EQ-5D sowohl im verblindeten als auch im unverblindeten Teil zu folgenden Zeitpunkten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Am ersten Tag jedes vierwöchigen Zyklus ▪ Bei Follow-Up Visite 1 ▪ Bei Follow-Up Visite 2 ▪ Nach Follow-Up Visite 2 alle 12 Wochen (± 14 Tage) über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren nach der ersten Dosis der Studienmedikation <p>Die mittlere Änderung der jeweiligen Scores während der Behandlung wurde mit einem MMRM ermittelt. Dabei wurde jeweils die Änderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn als abhängige Variable betrachtet. Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt wurden als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells sind der Wert zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Die Erhebungszeitpunkte wurden als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Es wurden ausschließlich Erhebungszeitpunkte unter Behandlung im verblindeten Teil mit verfügbaren Werten von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Die mittlere Änderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn je Behandlungsarm sowie die entsprechende mittlere Differenz (MD) zwischen den Behandlungsarmen wurden als least squares means aus dem MMRM ermittelt.</p> <p>Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von Hedges’ g wurde basierend auf den Modellschätzern wie folgt berechnet: MD geteilt durch gepoolte Standardabweichung (SD) multipliziert mit $1 - [3/(4*(Gesamtzahl\ Patienten - 2) - 1)]$. Um die klinische Relevanz einer statistisch signifikanten MD zu beurteilen, wurde je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges’ g (SMD) verwendet. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann.</p> <p>Nach dem ITT-Prinzip bezieht die Analyse alle randomisierten Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert unter der verblindeten Behandlung nach Studienbeginn ein.</p> <p>Zusatzanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Änderung gegenüber Studienbeginn des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS (auf Basis des MMRM): siehe separater Anhang 4-G

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

Studie	Operationalisierung
	EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); VAS = Visuelle Analogskala

Tabelle 4-35: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS in der Studie CA209-76K

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-76K	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT = Intention to treat						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ist doppelt verblindet. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die MMRM-Analyse des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des EQ-5D-VAS sind in Tabelle 4-36 beschrieben.

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

Tabelle 4-36: Berücksichtigungsanteil des EQ-5D-VAS nach Erhebungszeitpunkt in der Studie CA209-76K

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-VAS	Nivolumab	Kontrollarm
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn (Woche 1) und mindestens einem Wert nach Studienbeginn im verblindeten Teil	502/526 (95,4)	256/264 (97,0)
Patienten ohne Wert zu Studienbeginn	14/526 (2,7)	6/264 (2,3)
Patienten ohne Wert nach Studienbeginn im verblindeten Teil	12/526 (2,3)	2/264 (0,8)
Patienten ohne Werte zu Studienbeginn und nach Studienbeginn im verblindeten Teil	2/526 (0,4)	0/264
Erhebungszeitpunkte		
Woche 1 (Studienbeginn)	512/526 (97,3)	258/264 (97,7)
<i>Behandlungsphase (verblindeter Teil)</i>		
Woche 5	479/496 (96,6)	251/261 (96,2)
Woche 9	457/483 (94,6)	250/258 (96,9)
Woche 13	443/468 (94,7)	246/253 (97,2)
Woche 17	434/453 (95,8)	244/249 (98,0)
Woche 21	420/435 (96,6)	233/246 (94,7)
Woche 25	405/422 (96,0)	229/241 (95,0)
Woche 29	387/405 (95,6)	214/233 (91,8)
Woche 33	363/385 (94,3)	214/223 (96,0)
Woche 37	355/374 (94,9)	212/219 (96,8)
Woche 41	348/363 (95,9)	203/212 (95,8)

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-VAS	Nivolumab	Kontrollarm
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 45	332/344 (96,5)	199/210 (94,8)
Woche 49	315/326 (96,6)	192/202 (95,0)
Woche 53	130/135 (96,3)	82/86 (95,3)
Woche 57	N.A.	1/1 (100,0)
<i>Follow-Up (verblindeter Teil)</i>		
Follow-Up Visite 1	467/514 (90,9)	217/254 (85,4)
Follow-Up Visite 2	428/508 (84,3)	209/236 (88,6)
Überlebens-Follow-Up 1	382/479 (79,7)	164/213 (77,0)
Überlebens-Follow-Up 2	328/416 (78,8)	135/172 (78,5)
Überlebens-Follow-Up 3	260/344 (75,6)	96/133 (72,2)
Überlebens-Follow-Up 4	198/278 (71,2)	62/96 (64,6)
Überlebens-Follow-Up 5	124/177 (70,1)	43/60 (71,7)
Überlebens-Follow-Up 6	75/115 (65,2)	27/37 (73,0)
Überlebens-Follow-Up 7	46/78 (59,0)	11/22 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 8	26/43 (60,5)	6/8 (75,0)
Überlebens-Follow-Up 9	11/18 (61,1)	2/5 (40,0)
Überlebens-Follow-Up 10	4/10 (40,0)	1/2 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 11	2/8 (25,0)	1/1 (100,0)
Überlebens-Follow-Up 12	1/3 (33,3)	N.A.
<i>Behandlungsphase (unverblindeter Teil)</i>		
Woche 5	3/3 (100,0)	27/29 (93,1)

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-VAS	Nivolumab	Kontrollarm
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Woche 9	3/3 (100,0)	29/29 (100,0)
Woche 13	3/3 (100,0)	25/26 (96,2)
Woche 17	1/2 (50,0)	24/24 (100,0)
Woche 21	1/2 (50,0)	23/23 (100,0)
Woche 25	2/2 (100,0)	19/20 (95,0)
Woche 29	2/2 (100,0)	19/19 (100,0)
Woche 33	1/1 (100,0)	19/19 (100,0)
Woche 37	1/1 (100,0)	17/18 (94,4)
Woche 41	N.A.	17/17 (100,0)
Woche 45	N.A.	16/16 (100,0)
Woche 49	N.A.	13/14 (92,9)
Woche 53	N.A.	9/9 (100,0)
Woche 57	N.A.	6/6 (100,0)
Woche 61	N.A.	4/4 (100,0)
Woche 65	N.A.	4/4 (100,0)
Woche 69	N.A.	3/3 (100,0)
Woche 73	N.A.	1/2 (50,0)
<i>Follow-Up (unverblindeter Teil)</i>		
Follow-Up Visite 1	1/1 (100,0)	17/20 (85,0)
Follow-Up Visite 2	1/1 (100,0)	11/16 (68,8)
Überlebens-Follow-Up 1	N.A.	4/10 (40,0)

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

Berücksichtigungsanteil EQ-5D-VAS	Nivolumab	Kontrollarm
	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾	Anzahl der auswertbaren Patienten/ Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung⁽¹⁾ (Anteil der auswertbaren Patienten in %)⁽²⁾
Überlebens-Follow-Up 2	N.A.	4/8 (50,0)
Überlebens-Follow-Up 3	N.A.	4/5 (80,0)
Überlebens-Follow-Up 4	N.A.	2/3 (66,7)
Überlebens-Follow-Up 5	N.A.	2/2 (100,0)
EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; VAS = Visuelle Analogskala		
(1)	Die Erhebung des EQ-5D zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird erwartet, solange der Patient am Leben und in der Studie eingeschlossen ist (inklusive Überlebens-Follow-Up).	
(2)	Der Anteil der auswertbaren Patienten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt wird berechnet, indem die Anzahl der auswertbaren Patienten durch die Anzahl der Patienten mit erwarteter Erhebung geteilt wird.	

Der Anteil der auswertbaren Patienten des EQ-5D-Fragebogens im verblindeten Teil der Studie lag in beiden Behandlungsarmen bei allen Erhebungszeitpunkten, die ins MMRM eingingen, durchgängig über 70 % (Tabelle 4-36).

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

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM)

	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm	
EQ-5D	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
EQ-5D-VAS	482	84,6 (13,8)	-0,42 (-1,22; 0,38)	255	84,8 (12,0)	0,94 (-0,14; 2,01)	-1,36 (-2,68; -0,03) 0,0447	-0,16 (-0,31; 0,00)

EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); VAS = Visuelle Analogskala; vs. = Versus

(1) N ist die Anzahl randomisierter Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert unter der verblindeten Behandlung nach Studienbeginn.

(2) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind der Wert zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktor. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte im verblindeten Teil mit mindestens 10 Patienten in jedem der beiden Behandlungsarme ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(3) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich in der Studie CA209-76K für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen (Tabelle 4-37).

4.3.1.3.1.5 Endpunkte Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30

Tabelle 4-38: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30

Studie	Operationalisierung
CA209-76K	<p>Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß folgender Skalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module (EORTC-QLQ-C30)-Fragebogens:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Globaler Gesundheitsstatus ▪ Körperliche Funktion ▪ Rollenfunktion ▪ Emotionale Funktion ▪ Kognitive Funktion ▪ Soziale Funktion <p>Die Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 unter der Therapie wird operationalisiert als Änderung zu definierten Zeitpunkten jeweils im Vergleich zum Ausgangswert.</p> <p>Gemäß Protokoll wurde der EORTC-QLQ-C30 sowohl im verblindeten als auch im unverblindeten Teil zu folgenden Zeitpunkten erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Am ersten Tag jedes vierwöchigen Zyklus ▪ Bei Follow-Up Visite 1 ▪ Bei Follow-Up Visite 2 <p>Die mittlere Änderung der jeweiligen Scores während der Behandlung wurde mit einem MMRM ermittelt. Dabei wurde jeweils die Änderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn als abhängige Variable betrachtet. Behandlung, Erhebungszeitpunkt, die Interaktion Behandlung*Erhebungszeitpunkt wurden als feste Effekte verwendet. Kovariaten des Modells sind der Wert zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktor der Randomisierung. Die Erhebungszeitpunkte wurden als wiederholte Messung („repeated effect“) definiert. Es wurden ausschließlich Erhebungszeitpunkte unter Behandlung im verblindeten Teil mit verfügbaren Werten von mindestens 10 Patienten pro Behandlungsarm berücksichtigt. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet. Die mittlere Änderung gegenüber dem Wert zu Studienbeginn je Behandlungsarm sowie die entsprechende mittlere Differenz (MD) zwischen den Behandlungsarmen wurden als least squares means aus dem MMRM ermittelt.</p> <p>Die standardisierte mittlere Differenz (SMD) in Form von Hedges’ g wurde basierend auf den Modellschätzern wie folgt berechnet: MD geteilt durch gepoolte Standardabweichung (SD) multipliziert mit $1 - [3/(4*(Gesamtzahl\ Patienten - 2) - 1)]$. Um die klinische Relevanz einer statistisch</p>

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

Studie	Operationalisierung
	<p>signifikanten MD zu beurteilen, wurde je nach Effektrichtung eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g (SMD) verwendet. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann.</p> <p>Nach dem ITT-Prinzip bezieht die Analyse alle randomisierten Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert unter der verblindeten Behandlung nach Studienbeginn ein.</p> <p>Zusatzanalysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Grafische Darstellung des zeitlichen Verlaufs der Änderung gegenüber Studienbeginn der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 (auf Basis des MMRM): siehe separater Anhang 4-G ▪ Grafische Darstellung der Antworten des FACT-GP5-Items zu den einzelnen Erhebungszeitpunkten: siehe Abschnitt 4.4.2.
<p>EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; FACT-GP5 = Functional Assessment of Cancer Therapy - Item GP5; ITT = Intention to treat; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference)</p>	

Tabelle 4-39: Bewertung des Verzerrungspotenzials für gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 in der Studie CA209-76K

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CA209-76K	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ITT = Intention to treat						

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ist doppelt verblindet. Der EORTC-QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die MMRM-Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Die Berücksichtigungsanteile des EORTC-QLQ-C30 sind in Tabelle 4-32 dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Endpunkte Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 aus CA209-76K – Änderung zu Studienbeginn (MMRM)

EORTC-QLQ-C30 Funktionskalen	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm	
	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
Globaler Gesundheitsstatus	483	81,5 (17,2)	-3,05 (-4,04; -2,06)	250	82,4 (15,3)	-1,66 (-3,00; -0,33)	-1,38 (-3,03; 0,26) 0,0988	-0,13 (-0,28; 0,03)
Körperliche Funktion	482	92,7 (13,4)	-1,37 (-2,11; -0,63)	253	91,8 (14,4)	-0,37 (-1,37; 0,62)	-1,00 (-2,22; 0,23) 0,1100	-0,12 (-0,28; 0,03)
Rollenfunktion	484	91,3 (18,9)	-1,38 (-2,55; -0,21)	253	89,1 (21,1)	1,01 (-0,57; 2,59)	-2,39 (-4,33; -0,44) 0,0161	-0,19 (-0,34; -0,03)
Emotionale Funktion	484	86,2 (16,9)	1,38 (0,36; 2,41)	251	87,5 (15,8)	1,23 (-0,15; 2,61)	0,15 (-1,55; 1,85) 0,8595	0,01 (-0,14; 0,17)
Kognitive Funktion	484	93,2 (13,1)	-1,79 (-2,73; -0,86)	251	95,2 (10,2)	-2,31 (-3,58; -1,05)	0,52 (-1,04; 2,08) 0,5121	0,05 (-0,10; 0,20)
Soziale Funktion	484	92,4 (16,7)	0,88 (-0,07; 1,83)	251	91,9 (18,2)	2,17 (0,89; 3,44)	-1,29 (-2,86; 0,28) 0,1079	-0,12 (-0,28; 0,03)

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

	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm	
EORTC-QLQ-C30 Funktionskalen	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	SMD als Hedges' g (95 %-KI)
<p>EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); vs. = Versus</p> <p>(1) N ist die Anzahl randomisierter Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert unter der verblindeten Behandlung nach Studienbeginn.</p> <p>(2) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung und Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion als feste Effekte. Kovariaten des Modells sind der Wert zu Studienbeginn und der Stratifizierungsfaktor. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte im verblindeten Teil mit mindestens 10 Patienten in jedem der beiden Behandlungsarme ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.</p> <p>(3) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.</p>								

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 zeigte sich in der Studie CA209-76K für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM) bei fünf der sechs Skalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Bei der Skala Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen (Tabelle 4-40).

4.3.1.3.1.6 Endpunkte Verträglichkeit

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Verträglichkeit (UE)

Studie	Operationalisierung
CA209-76K	<p>Berücksichtigt werden alle unerwünschten Ereignisse (UE) (unabhängig von einem möglichen Kausalzusammenhang mit der Studienmedikation), die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation des verblindeten Teils auftraten.</p> <p>Hauptanalyse</p> <p>Zeit bis zum ersten Auftreten des UE; zusätzlich RR.</p> <p>Auswertung ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung.</p> <p>Für die Hauptanalyse wurde am Tag vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil zensiert.</p> <p>Es werden die Ergebnisse zu folgenden UE dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Jegliche UE <p>Ein UE war definiert als jegliches neu auftretende unerwünschte medizinische Ereignis oder als Verschlechterung einer bestehenden Vorerkrankung unter Studienmedikation.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwere UE (UE mit einem Schweregrad von ≥ 3 nach CTCAE) ▪ Schwerwiegende UE (SUE) <p>Ein SUE war definiert als unerwünschtes medizinisches Ereignis, das unabhängig von der Dosis</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zum Tod führte ▪ lebensbedrohlich war (definiert durch das Risiko, dass das Ereignis zum Zeitpunkt seines Eintretens zum Tod führen konnte; die Definition schließt nicht das hypothetische Risiko ein, dass ein schwerwiegenderer Verlauf des Ereignisses zum Tode hätte führen können) ▪ eine Krankenhausaufnahme erforderlich machte oder eine Verlängerung eines Krankenhausaufenthalts verursachte (bestimmte Ausnahmen waren im Protokoll definiert) ▪ in anhaltender oder signifikanter Behinderung oder Invalidität resultierte ▪ eine kongenitale Anomalie/Geburtsfehler war ▪ ein wesentliches (unerwünschtes) medizinisches Ereignis war (definiert als medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich war oder zu Tod oder Krankenhauseinweisung geführt hat und das, gestützt auf medizinische und wissenschaftliche Beurteilung, den Studienteilnehmer/Patienten gefährdet hat oder eine Intervention erforderte [z.B. Medikation, chirurgischer Eingriff], um eine der hier aufgeführten schwerwiegenden Ereignisse zu vermeiden. Beispiele solcher Ereignisse schließen ein (sind aber nicht vollständig): die Behandlung auf einer Intensivstation oder die häusliche Behandlung eines allergischen Bronchospasmus; (relevante) Blutbildveränderungen oder Krampfanfälle, die nicht zu einer Hospitalisierung führen). Auch ein potenzieller arzneimittelinduzierter Leberschaden ist umfasst.

Studie	Operationalisierung
	<p>Nach Vorliegen der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme durch den Patienten mussten alle SUE erfasst werden, einschließlich solcher, von denen ein Zusammenhang mit Protokoll-spezifischen Maßnahmen/Abläufen (Prozeduren) angenommen wurde.</p> <p>SUE mussten unabhängig davon, ob sie mit der Einnahme der Prüfsubstanz in Zusammenhang gebracht wurden oder nicht, dokumentiert und innerhalb 24 Stunden an BMS oder dessen Beauftragten berichtet werden, um die Erfüllung regulatorischer Anforderungen sicherzustellen.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zum Therapieabbruch führende UE <p>Der Schweregrad der UE wurde nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert.</p> <p>Die Kodierung der UE erfolgte nach MedDRA Version 25.1.</p> <p>Zum Vergleich der Behandlungsarme und zur Quantifizierung des Behandlungseffekts wurden ein Log-Rank-Test und das HR von Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm aus einem Cox-Modell herangezogen. Die Gesamtpopulation wurde stratifiziert ausgewertet (Abschnitt 4.2.5.2). Die mediane Zeit bis zum Ereignis in jedem Behandlungsarm wurde anhand der Kaplan-Meier-Methode bestimmt. Das zweiseitige 95 %-KI für die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde jeweils mittels Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.</p> <p>Zusätzlich zum Hazard Ratio wurde vor dem Hintergrund nahezu identischer medianer Beobachtungszeiten in den beiden Behandlungsarmen (Abschnitt 4.3.1.2.1) das Relative Risiko (RR) mit dem entsprechenden 95 %-KI mittels CMH-Methode geschätzt.</p> <p>Die Analyse bezieht alle Patienten der jeweiligen Population ein, die mindestens 1 Dosis einer Studienmedikation erhielten.</p> <p>Die Analyse der Hauptkategorien wurde für die Nutzenbewertung um solche Ereignisse bereinigt, die mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit dem Progress der Grunderkrankung und nicht einer neu auftretenden Krebserkrankung zuzuordnen sind. Dabei wurde für die Analyse eine konservative Auswertung vorgenommen. Bei der konservativen Auswertung wurden alle Preferred Terms, die Progress der Grunderkrankung enthalten, von der Analyse ausgeschlossen, da aufgrund der Einschlusskriterien der Studie die Patienten frei von anderen Krebserkrankungen sein mussten und so diese Ereignisse mit Sicherheit dem Fortschreiten der Grunderkrankung zuzuordnen sind. Diejenigen Preferred Terms, bei denen die Zuordnung nicht eindeutig war, wurden in der Analyse belassen.</p> <p>Folgende Preferred Terms aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ werden als eine Progression der Grunderkrankung betrachtet und wurden bei den bereinigten Analysen ausgeschlossen:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lentigo maligna (Lentigo maligna) ▪ Malignant melanoma (malignes Melanom) ▪ Malignant melanoma in situ (malignes Melanom in situ) ▪ Malignant neoplasm progression (Progression einer bösartigen Neubildung) ▪ Melanoma recurrent (rezidivierendes Melanom) ▪ Metastases to central nervous system (Metastasen im Zentralnervensystem) ▪ Metastases to lung (Lungenmetastasen) ▪ Metastases to lymph nodes (Lymphknotenmetastasen) ▪ Metastases to skin (Hautmetastasen)

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

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metastases to soft tissue (Weichteilmetastasen) ▪ Metastatic malignant melanoma (metastasiertes malignes Melanom) <p>Weitere Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ UE von speziellem Interesse (UESI): imUE, spezifische UE (select UE) und weitere UE von speziellem Interesse (OESI): siehe separater Anhang 4-G ▪ Häufige UE auf SOC/PT-Ebene (inkl. Progress): siehe separater Anhang 4-G <p>Sensitivitätsanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Die Sensitivitätsanalyse für die UE-Hauptkategorien entspricht der Hauptanalyse, jedoch <u>ohne</u> Zensierung am Tag vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil: siehe separater Anhang 4-G
<p>BMS = Bristol Myers Squibb; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR = Hazard Ratio; imUE = Immunvermittelte UE; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI = National Cancer Institute; OESI = weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest); PT = Preferred Term; RR = Relatives Risiko (Relative Risk); SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); UESI = Unerwünschte(s) Ereignis(se) von speziellem Interesse</p>	

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

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit in der Studie CA209-76K

	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Studie CA209-76K						
Jegliche UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Schwere UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Schwerwiegende UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Zum Therapieabbruch führende UE	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Immunvermittelte UE (imUE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Spezifische UE (select UE)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Weitere UE von speziellem Interesse (OESI)	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
Häufige UE auf SOC/PT-Ebene	niedrig	ja	ja	ja	nein	hoch
imUE = Immunvermittelte UE; ITT = Intention to treat; OESI = weitere UE von besonderem Interesse (Other Events of Special Interest); PT = Preferred Term; SOC = Systemorganklasse (System Organ Class); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie ist doppelt verblindet. Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der all-treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: 788/790 (99,7 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird. Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.

Bei der Gesamtrate jeglicher UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 mit unklarer Patientenrelevanz enthalten sein, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

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

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliche UE, schwere UE, SUE sowie zum Therapieabbruch führende UE) bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (UESI; imUE, spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse (OESI)) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung aus CA209-76K – Zeit bis zum ersten Auftreten des UE

UE	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm	
	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Mediane Zeit bis zum ersten UE in Monaten (95 %-KI) ⁽¹⁾	HR ⁽²⁾ (95 %-KI) p-Wert ⁽³⁾	RR ⁽⁴⁾ (95 %-KI) p-Wert ⁽⁵⁾
Jegliche UE	524	508 (96,9)	0,95 (0,89; 0,95)	264	233 (88,3)	1,77 (1,12; 1,91)	1,709 (1,459; 2,002) < 0,0001	1,10 (1,05; 1,15) < 0,0001
Schwere UE	524	146 (27,9)	N.A.	264	42 (15,9)	N.A.	1,963 (1,393; 2,768) < 0,0001	1,75 (1,29; 2,39) 0,0002
Schwerwiegende UE	524	98 (18,7)	N.A.	264	32 (12,1)	N.A.	1,690 (1,134; 2,519) 0,0092	1,54 (1,07; 2,24) 0,0187
Zum Therapieabbruch führende UE	524	116 (22,1)	N.A.	264	9 (3,4)	N.A.	7,169 (3,638; 14,126) < 0,0001	6,50 (3,35; 12,59) < 0,0001

AJCC = American Joint Committee on Cancer; CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; HR = Hazard Ratio; IRT = Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology); KI = Konfidenzintervall; lt. = laut; N.A. = Nicht anwendbar bzw. nicht erreicht; RR = Relatives Risiko (Relative Risk); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); vs. = Versus

Berücksichtigt werden alle UE, die ab Beginn der Behandlung mit der Studienmedikation bis 100 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation des verblindeten Teils oder bis zum Tag vor Beginn der Behandlung mit Nivolumab im unverblindeten Teil auftraten (je nachdem, was zuerst eintrat). Unerwünschte Ereignisse, welche eine Progression der Grunderkrankung repräsentieren, wurden aus der Systemorganklasse „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ ausgeschlossen.

- (1) Das 2-seitige 95 %-KI wurde über eine Log-Log-Transformation (nach Brookmeyer und Crowley) berechnet.
- (2) Cox-Modell stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b) lt. IRT.
- (3) Log-Rank-Test stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b) lt. IRT.
- (4) Schätzungen des RR basieren auf der CMH-Gewichtung, stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b) lt. IRT.
- (5) Zweiseitiger p-Wert basiert auf dem CMH-Test, stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b) lt. IRT.

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

Für jegliche, schwere, schwerwiegende und zum Therapieabbruch führende UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich in der Studie CA209-76K ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Kontrollarm: 1,71 (95 %-KI: 1,46; 2,00), $p < 0,0001$; 1,96 (95 %-KI: 1,39; 2,77), $p < 0,0001$; 1,69 (95 %-KI: 1,13; 2,52), $p = 0,0092$; 7,17 (95 %-KI: 3,64; 14,13), $p < 0,0001$; RR Nivolumab vs. Kontrollarm: 1,10 (95 %-KI: 1,05; 1,15), $p < 0,0001$; 1,75 (95 %-KI: 1,29; 2,39), $p = 0,0002$; 1,54 (95 %-KI: 1,07; 2,24), $p = 0,0187$; 6,50 (95 %-KI: 3,35; 12,59), $p < 0,0001$ (Tabelle 4-43).

Auch Patienten, die die Nivolumab-Therapie aufgrund von UE abbrachen, konnten einen Großteil der geplanten Behandlungszyklen erhalten. Bei 90 % der behandelten Patienten im Nivolumab-Arm war die relative Dosisintensität über die gesamte Behandlungszeit mindestens 90 %. Darüber hinaus ist die mediane Behandlungsdauer nahezu identisch in den beiden Behandlungsarmen. Da die ZVT keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt es für die Patienten gegenüber der ZVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Der Unterschied in den zum Therapieabbruch führenden UE ist immanent durch die Verwendung einer aktiven Therapie.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse der Zeit bis zum ersten Auftreten des UE ohne Zensurierung bei Beginn der unverblindeten Nivolumab-Gabe sind – mit Ausnahme von zwei zusätzlichen Patienten mit schwerwiegenden UE im Kontrollarm – identisch zur Hauptanalyse (siehe separater Anhang 4G).

Weitere Analysen: UE von speziellem Interesse (UESI) und häufige UE auf SOC/PT-Ebene

Die weiteren Analysen zu UE von speziellem Interesse (UESI) sowie zu häufigen UE auf SOC/PT-Ebene (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2) werden im separaten Anhang 4-G dargestellt. Die Einordnung von und der Umgang mit UE ist in Abschnitt 4.4.2 dargestellt.

UE von speziellem Interesse (UESI)

Erfahrungsgemäß treten spezifische UE (select UE) und imUE vor allem bei Behandlung mit Immuntherapeutika auf. Für die gesamte Studienpopulation von CA209-76K wurden diese UE genauer analysiert: Die meisten spezifischen UE (select UE) und imUE unter Nivolumab waren jedoch vom Grad 1 oder 2 (siehe separater Anhang 4-G). Unter Nivolumab auftretende spezifische UE (select UE) und imUE – einschließlich der Grade 3 und 4 – waren mit den bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement gut behandelbar [4]. Die meisten im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehenden spezifischen UE und imUE waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts mit DBL im April 2023 reversibel. Einige endokrine UE wurden aufgrund der anhaltenden Notwendigkeit einer Hormonersatztherapie noch nicht als abgeklungen betrachtet.

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

Weitere UE von besonderem Interesse (OESI) traten in beiden Behandlungsarmen selten auf (siehe separater Anhang 4-G).

Häufige UE auf SOC/PT-Ebene

Nivolumab wird mit einer nicht aktiven Therapie verglichen. Erwartungsgemäß traten einzelne UE nach SOC bzw. nach PT häufiger unter Nivolumab als im Kontrollarm auf. Diese sind größtenteils im Einklang mit dem Wirkmechanismus der Therapie und spiegeln das spezifische Nebenwirkungsspektrum von Immuntherapeutika wider (siehe separater Anhang 4-G).

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – CA209-76K

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁸

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. UESI, 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.

¹⁶ unbesetzt

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

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

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

Tabelle 4-44: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkte Studie CA209-76K	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie ⁽¹⁾	Stadium der Erkrankung nach AJCC	AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF	Region
Endpunkte Morbidität							
Rezidivfreies Überleben	●	●	●	n.d.	●	●	●
Fernmetastasenfreies Überleben	●	●	●	n.d.	●	●	●
<i>Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30</i>							
Fatigue	○	○	○	n.d.	○	○	○
Übelkeit und Erbrechen	○	○	○	n.d.	○	○	○
Schmerz	○	○	○	n.d.	○	○	○
Dyspnoe	○	○	○	n.d.	○	○	○
Schlaflosigkeit	○	○	○	n.d.	○	○	○
Appetitminderung	○	○	○	n.d.	○	○	○
Obstipation	○	○	○	n.d.	○	○	○
Diarrhoe	○	○	○	n.d.	○	○	○
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>							
EQ-5D-VAS	○	○	○	n.d.	○	○	○
Endpunkte Lebensqualität							
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30</i>							
Globaler Gesundheitsstatus	○	○	○	n.d.	○	○	○
Körperliche Funktion	○	○	○	n.d.	○	○	○
Rollenfunktion	○	○	○	n.d.	○	○	○

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

Endpunkte Studie CA209-76K	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Ethnie ⁽¹⁾	Stadium der Erkrankung nach AJCC	AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF	Region
Emotionale Funktion	○	○	○	n.d.	○	○	○
Kognitive Funktion	○	○	○	n.d.	○	○	○
Soziale Funktion	○	○	○	n.d.	○	○	○
Endpunkte Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien							
Jegliche UE	●	●	●	n.d.	○	○	●
Schwere UE	○	○	○	n.d.	○	○	○
SUE	○	○	○	n.d.	○	○	○
Zum Therapieabbruch führende UE	○	○	○	n.d.	○	○	○
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; n.d. = Nicht durchgeführt; SAP = Statistischer Analyseplan; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala</p> <p>● = Gemäß Studienprotokoll und SAP geplante Subgruppenanalyse; ○ = Für das vorliegende Dossier durchgeführte Subgruppenanalyse</p> <p>(1) Für das Subgruppenmerkmal Ethnie wird keine Subgruppenanalyse durchgeführt, da nur eine der Subgruppen ≥ 10 Patienten enthält.</p>							

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-45 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.

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

Tabelle 4-45: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für Studie CA209-76K und alle Effektmodifikatoren

Endpunkte⁽¹⁾ Studie CA209-76K	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Stadium der Erkrankung nach AJCC	AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF	Region
Endpunkte Morbidität						
Rezidivfreies Überleben	0,4295	0,8398	0,0778	0,4890	0,7503	0,6988
Fernmetastasenfreies Überleben	0,5980	0,9055	0,1412	0,7454	0,4626	0,3532
<i>Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30</i>						
Fatigue	0,9137	0,9600	0,5455	0,8687	0,5464	0,5194
Übelkeit und Erbrechen	0,4825	0,7623	0,2211	0,5223	0,6346	0,9283
Schmerz	0,6929	0,0937	0,8960	0,2310	0,0089*	0,2452
Dyspnoe	0,5915	0,6386	0,9485	0,2961	0,5275	0,4977
Schlaflosigkeit	0,9398	0,9401	0,4213	0,3248	0,0547	0,6524
Appetitminderung	0,8001	0,4417	0,5449	0,6715	0,2276	0,7166
Obstipation	0,4224	0,7042	0,4822	0,5352	0,4328	0,8613
Diarrhoe	0,8440	0,9527	0,3705	0,6566	0,8752	0,0747
<i>Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS</i>						
EQ-5D-VAS	0,7398	0,3951	0,6874	0,7952	0,9284	0,8543
Endpunkte Lebensqualität						
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30</i>						
Globaler Gesundheitsstatus	0,9236	0,5669	0,8474	0,4182	0,1881	0,5482
Körperliche Funktion	0,2718	0,5590	0,8626	0,0809	0,0740	0,1516

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

Endpunkte⁽¹⁾ Studie CA209-76K	Altersgruppe I	Altersgruppe II	Geschlecht	Stadium der Erkrankung nach AJCC	AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF	Region
Rollenfunktion	0,5754	0,0873	0,6358	0,5615	0,0919	0,1111
Emotionale Funktion	0,9929	0,9763	0,3250	0,8621	0,3564	0,3718
Kognitive Funktion	0,8433	0,5208	0,5645	0,8300	0,9764	0,5815
Soziale Funktion	0,5068	0,1784	0,4170	0,3113	0,5935	0,0418*
Endpunkte Verträglichkeit⁽²⁾ – UE-Hauptkategorien						
Jegliche UE	0,4528	0,4427	0,5893	0,5840	0,5784	0,5043
Schwere UE	0,7942	0,9257	0,5537	0,3134	0,5955	0,3957
SUE	0,9998	0,9803	0,8622	0,2200	0,4618	0,7205
Zum Therapieabbruch führende UE	0,2701	0,5529	0,0696	0,8907	0,7338	0,9080
AJCC = American Joint Committee on Cancer; eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala						
(1) Angegebene Werte sind Interaktions-p-Werte. p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern und fett markiert. (2) Alle UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung; Zeit bis zum ersten Auftreten des UE.						

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.

Subgruppenanalysen

Die Tabelle 4-4 in 4.2.5.5. und die vorhergehenden Tabellen geben eine Übersicht über die Subgruppen inkl. der gemäß Studienprotokoll und SAP geplanten Subgruppenanalysen.

Die Methodik zur Subgruppenanalyse ist beschrieben in Abschnitt 4.2.5.5; im Folgenden werden die Ergebnisse der Analyse dargestellt.

Begründung, dass keine Meta-Analysen durchgeführt werden

Es liegt nur eine RCT (CA209-76K) zum direkten Vergleich von Nivolumab versus Kontrollarm vor. Daher können keine Meta-Analysen durchgeführt werden.

Darstellung der Subgruppenanalysen

Für alle relevanten Endpunkte werden die Interaktions-p-Werte aller Tests der Subgruppenanalysen dargestellt. Ausschließlich die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mit einem Interaktions-p-Wert $< 0,05$ werden anschließend wie in Abschnitt 4.2.5.5 beschrieben tabellarisch

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

dargestellt. Alle Subgruppenanalysen inkl. derjenigen ohne statistisch signifikanten Interaktions-p-Wert sowie die Subgruppenanalysen für weitere Endpunkte sind im separaten Anhang 4-G hinterlegt.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen für den Endpunkt zur Morbidität – Rezidivfreies Überleben

Fazit Endpunkt Rezidivfreies Überleben (RFS)

In den Subgruppenanalysen fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen für den Endpunkt zur Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben

Fazit Endpunkt Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS)

In den Subgruppenanalysen fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

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

4.3.1.3.2.3 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30

Tabelle 4-46: Subgruppenanalysen für den Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 – Symptomskala Schmerz aus CA209-76K

EORTC-QLQ-C30 Symptomskala: Schmerz	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm		
	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2,3)	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2,3)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ^(2,3)	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions-tests ⁽⁴⁾
Alle Patienten	485	9,4 (18,6)	2,03 (0,91; 3,15)	253	10,0 (18,0)	-0,14 (-1,66; 1,38)	2,17 (0,28; 4,06) 0,0244	0,17 (0,02; 0,33)	
AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF									0,0089*
T3b	190	9,0 (18,3)	3,21 (1,50; 4,92)	103	7,4 (16,8)	-2,18 (-4,45; 0,09)	5,39 (2,55; 8,23) 0,0002	0,45 (0,21; 0,70)	
T4a	106	10,2 (20,3)	1,35 (-0,90; 3,61)	57	12,3 (18,2)	2,70 (-0,35; 5,76)	-1,35 (-5,15; 2,45) 0,4849	-0,11 (-0,44; 0,21)	
T4b	189	9,3 (18,1)	1,22 (-0,50; 2,94)	93	11,5 (19,0)	0,45 (-1,99; 2,88)	0,77 (-2,21; 3,75) 0,6117	0,06 (-0,18; 0,31)	

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

	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm		
EORTC-QLQ-C30 Symptomskala: Schmerz	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2,3)	N ⁽¹⁾	Werte zu Studien- beginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2,3)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ^(2,3)	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Inter- aktions- tests ⁽⁴⁾

AJCC = American Joint Committee on Cancer; eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); vs. = Versus

- (1) N ist die Anzahl randomisierter Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert unter der verblindeten Behandlung nach Studienbeginn.
- (2) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung, Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Wert zu Studienbeginn als Kovariate des Modells. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte in der verblindeten Phase mit mindestens 10 Patienten in jedem der beiden Behandlungsarme ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.
- (3) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Nachteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.
- (4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert.

Fazit Endpunkt Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 – Symptomskala Schmerz

Für die Symptomskala Schmerz ergab sich in der Subgruppenanalyse nach AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF ein p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05. Für das Subgruppenmerkmal AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF waren die Effekte in den einzelnen Subgruppen nicht gleichgerichtet zur Gesamtanalyse: Für die Subgruppen T3b und T4b waren sie gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppe T4a dagegen nicht. Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktionen.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

Fazit Endpunkte Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 – weitere Symptomskalen

In den Subgruppenanalysen für die weiteren Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitminderung, Obstipation und Diarrhoe) fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

4.3.1.3.2.4 Subgruppenanalysen für den Endpunkt zur Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Fazit Endpunkt EQ-5D-VAS

In den Subgruppenanalysen fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

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

4.3.1.3.2.5 Subgruppenanalysen für die Endpunkte zur Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30

Tabelle 4-47: Subgruppenanalysen für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 – Funktionsskala soziale Funktion aus CA209-76K

EORTC-QLQ-C30: Funktionsskala soziale Funktion	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm		
	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI) ^(2, 3)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert ^(2,3)	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions-tests ⁽⁴⁾
Alle Patienten	484	92,4 (16,7)	0,88 (-0,05; 1,81)	251	91,9 (18,2)	2,17 (0,91; 3,44)	-1,29 (-2,86; 0,28) 0,1069	-0,13 (-0,28; 0,03)	
Region									0,0418*
USA und Kanada	89	92,7 (16,8)	1,61 (-0,33; 3,56)	44	95,5 (11,6)	0,47 (-2,23; 3,18)	1,14 (-2,19; 4,47) 0,5026	0,12 (-0,24; 0,48)	
Westeuropa	282	92,8 (16,6)	0,58 (-0,57; 1,73)	150	90,2 (21,0)	3,51 (1,95; 5,07)	-2,93 (-4,87; -1,00) 0,0031	-0,30 (-0,50; -0,10)	
Osteuropa	51	87,9 (16,4)	-0,15 (-2,65; 2,34)	27	92,0 (16,3)	-2,07 (-5,50; 1,36)	1,91 (-2,32; 6,15) 0,3752	0,21 (-0,26; 0,68)	
Australien	62	93,8 (17,4)	2,17 (-0,16; 4,50)	30	95,0 (10,9)	1,90 (-1,37; 5,16)	0,27 (-3,74; 4,28) 0,8957	0,03 (-0,41; 0,46)	

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

	Nivolumab (N = 526)			Kontrollarm (N = 264)			Nivolumab vs. Kontrollarm		
EORTC-QLQ-C30: Funktionskala soziale Funktion	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI)^(2, 3)	N ⁽¹⁾	Werte zu Studienbeginn MW (SD)	Änderung zu Studienbeginn MW (95 %-KI)^(2, 3)	Mittlere Differenz (95 %-KI) p-Wert^(2,3)	SMD als Hedges' g (95 %-KI)	p-Wert des Interaktions-tests⁽⁴⁾

EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; KI = Konfidenzintervall; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs. = Versus

(1) N ist die Anzahl randomisierter Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem Wert unter der verblindeten Behandlung nach Studienbeginn.

(2) MMRM mit Änderung zu Studienbeginn als primäre abhängige Variable, Behandlung, Behandlung*Erhebungszeitpunktinteraktion, Subgruppenmerkmal und dem Interaktionsterm Behandlung*Subgruppenmerkmal als feste Effekte. Der Wert zu Studienbeginn als Kovariate des Modells. Die Erhebungszeitpunkte flossen als wiederholte Messungen ein, wobei nur Zeitpunkte in der verblindeten Phase mit mindestens 10 Patienten in jedem der beiden Behandlungsarme ohne die Nachbeobachtungszeitpunkte berücksichtigt wurden. Die Modelle wurden mittels einer unstrukturierten Kovarianzmatrix berechnet. Im Falle von nicht-konvergierenden Modellen wurden Compound Symmetry bzw. danach Auto-Regressive Covariance als alternative Kovarianzstrukturen verwendet.

(3) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.

(4) p-Werte < 0,05 werden mit einem Stern markiert.

Fazit Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 – Funktionskala soziale Funktion

Für die Funktionskala soziale Funktion ergab sich in der Subgruppenanalyse nach Region ein p-Wert für den Interaktionsterm von < 0,05.

Für das Subgruppenmerkmal Region waren die Effekte in den einzelnen Subgruppen nicht gleichgerichtet zur Gesamtanalyse: Für die Subgruppe Westeuropa war er gleichgerichtet zur Gesamtanalyse, für die Subgruppen USA und Kanada, Osteuropa und Australien dagegen nicht. Für die übrigen Subgruppenanalysen fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

Insgesamt sind die Ergebnisse der Subgruppenanalysen homogen zu denen der Gesamtanalyse. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden daher nur die Ergebnisse der Gesamtanalyse herangezogen.

Fazit Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 – weitere Funktionsskalen

In den Subgruppenanalysen für die weiteren Funktionsskalen (globaler Gesundheitsstatus, körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion und kognitive Funktion) fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

4.3.1.3.2.6 Subgruppenanalysen für die Endpunkte Verträglichkeit

Fazit Endpunkte jegliche UE, schwere UE, SUE und zum Therapieabbruch führende UE

In den Subgruppenanalysen fanden sich keine statistisch signifikanten Interaktions-p-Werte.

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).

Studie CA209-76K

- Studienberichte [29–31]
- Studienregistereinträge [24–28]
- Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (s. Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie separater Anhang 4-G)

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 Website 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 4-48: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 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 4-49: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

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 4-50: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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 4-52: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

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 Website
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

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 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

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.

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 Website*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-58: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

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).

Nicht zutreffend.

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 den direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgesetzten ZVT beobachtendes Abwarten konnte die RCT CA209-76K identifiziert werden.

Umsetzung der ZVT in der RCT CA209-76K

Bezüglich der Umsetzung von beobachtendem Abwarten sollen gemäß G-BA im Rahmen der Studie Untersuchungen erfolgen bzw. eine Nachsorge stattfinden, welche sich an den Empfehlungen der Leitlinien orientiert [1]. Eine Placebo-Gabe als Teil der Operationalisierung von beobachtendem Abwarten ist möglich [1].

In der Zulassungsstudie CA209-76K wird die ZVT beobachtendes Abwarten im Kontrollarm als Placebo-Gabe operationalisiert. Zusammen mit der im Studienprotokoll festgelegten, engmaschigen Untersuchungs- und Nachsorgestrategie, deren Ziel die frühzeitige Erkennung auftretender Rezidive ist, stellt die Placebo-Gabe im Rahmen der Studie CA209-76K eine adäquate Operationalisierung von beobachtendem Abwarten dar und bildet damit die ZVT hinreichend ab.

Weitere Aspekte zur RCT CA209-76K

Die RCT CA209-76K ist eine Phase-III-Zulassungsstudie. Gemäß § 5 Abs. 3 Satz 3 AM-NutzenV sind für die erstmalige Bewertung nach § 35a SGB V grundsätzlich die Zulassungsstudien zugrunde zu legen [12]. Indikationserweiterungen sind prinzipiell vergleichbar zur Erstzulassung. Vor diesem Hintergrund hat die Zulassungsstudie CA209-76K eine besondere Bedeutung.

Die Ergebnisse der multizentrischen, internationalen Studie CA209-76K können gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden: Die Studie wurde v.a. in westlichen Industrieländern (Westeuropa, USA und Kanada) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt (rund 77 % der randomisierten Patienten) und ca. 98 % zählten zur ethnischen Gruppe „weiß“ (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Studie CA209-76K entspricht der Evidenzstufe Ib gemäß G-BA-VerfO [13] und enthält einen direkten Vergleich von Nivolumab gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT beobachtendes Abwarten. Sie wird somit für den Nachweis des Zusatznutzens von Nivolumab herangezogen.

Alle betrachteten Endpunkte sind valide und im vorliegenden Anwendungsgebiet patientenrelevant (Abschnitt 4.2.5.2). Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie für die

Endpunkte Rezidivfreies Überleben (RFS) und Fernmetastasenfreies Überleben (DMFS) wurde als niedrig eingestuft.

Insgesamt ist die Aussagekraft der Ergebnisse der Studienpopulation von CA209-76K für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren hoch.

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.

Zusammenführung der Ergebnisse und Ableitung des Zusatznutzens

Klassifizierung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

In der RCT CA209-76K wird Nivolumab direkt mit der vom G-BA festgelegten ZVT beobachtendes Abwarten – operationalisiert als Placebo-Gabe mit ergänzender, adäquater Untersuchungs- und Nachsorgestrategie – verglichen (s. vorheriger Abschnitt). Die in dieser Studie für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion betrachteten Endpunkte sind alle valide und patientenrelevant. Die Aussagekraft der

Nachweise ist hoch. Anhand der Ergebnisse der RCT CA209-76K ist die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens folgendermaßen zu klassifizieren:

- Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen (basierend auf dem p-Wert) als Hinweis.
- Für Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial und statistisch signifikanten Ergebnissen (basierend auf dem p-Wert) zunächst als Anhaltspunkt. Bei Vorliegen von Effektschätzern mit einem sehr kleinen zugehörigen p-Wert ($p < 0,001$) wird analog zur IQWiG-Methodik von einer Erhöhung der Ergebnissicherheit ausgegangen, sodass ein Hinweis auf einen Zusatznutzen abgeleitet werden kann [2].

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens im Detail

In Tabelle 4-59 sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens der Behandlung mit Nivolumab gegenüber der ZVT für die betrachteten Endpunkte sowie die jeweils zugrunde liegenden Ergebnisse der RCT CA209-76K im Detail dargestellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des Zusatznutzens unter Berücksichtigung des Schweregrades des entsprechenden Ereignisses gemäß AM-NutzenV werden für die einzelnen Endpunkte wie folgt bewertet:

Tabelle 4-59: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene aus Studie CA209-76K

Endpunkt RCT ⁽¹⁾	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Morbidität		
Rezidivfreies Überleben		
RFS	HR = 0,529 (0,396; 0,707) p < 0,0001 36-Monats-RFS-Raten: 69,1 % vs. 58,3 %	Zusatznutzen: Ausmaß erheblich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Fernmetastasenfreies Überleben		
DMFS	HR = 0,623 (0,433; 0,895) p = 0,0098 36-Monats-DMFS-Raten: 78,1 % vs. 66,7 %	Zusatznutzen: Ausmaß beträchtlich; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 (MMRM)⁽²⁾		
Fatigue	MD = 1,16 (-0,80; 3,12), p = 0,2442	Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen
Übelkeit und Erbrechen	MD = 0,60 (-0,18; 1,38), p = 0,1292	
Schmerz	MD = 2,18 (0,29; 4,07), p = 0,0237 SMD = 0,18 (0,02; 0,33)	
Dyspnoe	MD = -0,51 (-2,26; 1,25), p = 0,5702	
Schlaflosigkeit	MD = 0,42 (-1,84; 2,69), p = 0,7139	
Appetitminderung	MD = 2,12 (0,71; 3,54), p = 0,0034 SMD = 0,23 (0,07; 0,38)	
Obstipation	MD = 0,53 (-0,97; 2,03), p = 0,4890	
Diarrhoe	MD = 1,07 (-0,24; 2,39), p = 0,1101	
Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS (MMRM)⁽³⁾		
VAS	MD = -1,36 (-2,68; -0,03), p = 0,0447 SMD = -0,16 (-0,31; 0,00)	Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen

Endpunkt RCT⁽¹⁾	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
Lebensqualität		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 (MMRM)⁽³⁾		
Globaler Gesundheitsstatus	MD = -1,38 (-3,03; 0,26), p = 0,0988	Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen
Körperliche Funktion	MD = -1,00 (-2,22; 0,23), p = 0,1100	
Rollenfunktion	MD = -2,39 (-4,33; -0,44), p = 0,0161 SMD = -0,19 (-0,34; -0,03)	
Emotionale Funktion	MD = 0,15 (-1,55; 1,85), p = 0,8595	
Kognitive Funktion	MD = 0,52 (-1,04; 2,08), p = 0,5121	
Soziale Funktion	MD = -1,29 (-2,86; 0,28), p = 0,1079	
Verträglichkeit		
Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung		
Schwere UE	HR = 1,963 (1,393; 2,768) p < 0,0001 RR = 1,75 (1,29; 2,39) p = 0,0002	Geringerer Nutzen; Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Schwerwiegende UE (SUE)	HR = 1,690 (1,134; 2,519) p = 0,0092 RR = 1,54 (1,07; 2,24) p = 0,0187	
Zum Therapieabbruch führende UE	HR = 7,169 (3,638; 14,126) p < 0,0001 RR = 6,50 (3,35; 12,59) p < 0,0001	

Endpunkt RCT ⁽¹⁾	Nivolumab vs. Kontrollarm Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert	Ableitung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit der Aussage
<p>DBL = Database Lock; DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); EORTC-QLQ-C30 = European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-Module; EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MD = Mittlere Differenz; MMRM = Gemischtes Modell für wiederholte Messungen (Mixed Model for Repeated Measurements); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); RCT = Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial); RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); RR = Relatives Risiko (Relative Risk); SMD = Standardisierte mittlere Differenz (Standardized Mean Difference); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); VAS = Visuelle Analogskala</p>		
<p>(1) Die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts mit DBL im April 2023 sind dargestellt. Zum Zeitpunkt dieses Datenschnitts wurde in der vorliegenden Therapiesituation (adjuvante Behandlung des Melanoms im frühen Stadium nach vollständiger Resektion) keine Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, da die präspezifizierte Anzahl benötigter Ereignisse noch nicht erreicht worden war (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).</p> <p>(2) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verschlechterung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Nachteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.</p> <p>(3) Eine positive Änderung zu Studienbeginn bedeutet eine Verbesserung; ein positiver Effektschätzer bedeutet einen Vorteil für Nivolumab vs. Kontrollarm.</p>		

Mortalität

Zum Zeitpunkt des aktuellen Datenschnitts mit DBL im April 2023 wurde in der vorliegenden Therapiesituation (adjuvante Behandlung des Melanoms im frühen Stadium nach vollständiger Resektion) keine Auswertung zum Gesamtüberleben (OS) durchgeführt, da die präspezifizierte Anzahl benötigter Ereignisse noch nicht erreicht worden war (Details siehe Abschnitt 4.2.5.2.2).

Morbidität

Rezidivfreies Überleben

Für das Rezidivfreie Überleben zeigte sich ein signifikanter, erheblicher Vorteil von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm: HR = 0,53 (95 %-KI: 0,40; 0,71), $p < 0,0001$. Somit wird das Risiko für ein Rezidiv oder den Tod (RFS-Ereignis) etwa halbiert. Folglich verdoppelt Nivolumab die Chance auf eine potenzielle Heilung durch den vorliegenden kurativen Therapieansatz nahezu. Das mediane Rezidivfreie Überleben wurde unter Nivolumab noch nicht erreicht und betrug im Kontrollarm 36,1 Monate (95 %-KI: 24,8; N.A.).

Ausgehend von einem kurativen Therapieansatz im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Auftreten eines Rezidivs als Scheitern der potenziellen Heilung zu werten. Folglich wird der Endpunkt als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft.

Der Hochrisikozeitraum für das Auftreten eines Rezidivs in den Stadien IIB/IIC beschränkt sich gemäß S3-Leitlinie auf die ersten 2 Jahre nach Primärdiagnose. Dieser Hochrisikozeitraum

wird mit dem im Dossier dargestellten Datenschnitt adäquat abgedeckt bzw. sogar überschritten (Details zum Hochrisikozeitraum siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Das Ausmaß der Effekte ist somit sicher quantifizierbar.

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT beim Rezidivfreien Überleben.**

Fernmetastasenfreies Überleben

Für das Fernmetastasenfreie Überleben zeigte sich ein signifikanter, deutlicher Vorteil von Nivolumab gegenüber dem Kontrollarm: HR = 0,62 (95 %-KI: 0,43; 0,90), p = 0,0098. Somit wird das Risiko für das Auftreten einer Fernmetastase oder den Tod (DMFS-Ereignis) um knapp 40 % reduziert. Das mediane Fernmetastasenfreie Überleben war unter Nivolumab noch nicht erreicht und betrug im Kontrollarm 36,1 Monate (95 %-KI: 32,9; N.A.).

Entsprechend RFS wird auch DMFS als schwer bzw. schwerwiegend eingestuft und das Ausmaß der Effekte ist sicher quantifizierbar.

Insgesamt ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Nivolumab gegenüber der ZVT beim Fernmetastasenfreien Überleben.**

Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30

Für die Endpunkte Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 zeigte sich in der Studie CA209-76K für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM) bei sechs der acht Symptomskalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Bei den beiden anderen Symptomskalen Schmerz und Appetitminderung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 nicht nachgewiesen.**

Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS zeigte sich in der Studie CA209-76K für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für den Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS nicht nachgewiesen.**

Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30

Für die Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 zeigte sich in der Studie CA209-76K für die Änderung zu Studienbeginn (MMRM) bei fünf der sechs Skalen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Bei der Skala Rollenfunktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Nivolumab und dem Kontrollarm. Auf Basis der Effektgröße (Hedges' g) ist der beobachtete Unterschied jedoch nicht als klinisch relevant einzustufen.

Insgesamt ist ein **Zusatznutzen oder geringerer Nutzen für die gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 nicht nachgewiesen.**

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung

Für schwere, schwerwiegende und zum Therapieabbruch führende UE ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung zeigte sich in der Studie CA209-76K ein signifikanter Unterschied zu Ungunsten von Nivolumab: HR Nivolumab vs. Kontrollarm: 1,96 (95 %-KI: 1,39; 2,77), $p < 0,0001$; 1,69 (95 %-KI: 1,13; 2,52), $p = 0,0092$; 7,17 (95 %-KI: 3,64; 14,13), $p < 0,0001$; RR Nivolumab vs. Kontrollarm: 1,75 (95 %-KI: 1,29; 2,39), $p = 0,0002$; 1,54 (95 %-KI: 1,07; 2,24), $p = 0,0187$; 6,50 (95 %-KI: 3,35; 12,59), $p < 0,0001$.

Einordnung von und Umgang mit UE

- Mehr als 60 % der UE, die zum Abbruch der Nivolumab-Behandlung führten, sind von Grad 1-2.
- Auch Patienten, die die Nivolumab-Therapie aufgrund von UE abbrechen, konnten einen Großteil der geplanten Behandlungszyklen erhalten. Bei 90 % der behandelten Patienten im Nivolumab-Arm war die relative Dosisintensität über die gesamte Behandlungszeit mindestens 90 %. Darüber hinaus ist die mediane Behandlungsdauer nahezu identisch in den beiden Behandlungsarmen. Da die ZVT keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt es für die Patienten gegenüber der ZVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abbrechen müssen. Der Unterschied in den zum Therapieabbruch führenden UE ist immanent durch die Verwendung einer aktiven Therapie.
- Es gibt in der Studie CA209-76K keine Hinweise auf eine klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zum Kontrollarm (Tabelle 4-59 und Tabelle 4-40).
- Die Bedeutung von UE für die Patienten wurde mit dem GP5-Item „Ich fühle mich durch die Nebenwirkungen der Behandlung beeinträchtigt“ der Subskala körperliches Wohlbefinden (PWB) des FACT-G-Fragebogens im Studienverlauf routinemäßig erhoben. Der Anteil der auswertbaren Patienten des GP5-Items lag in beiden Behandlungsarmen bei allen Erhebungszeitpunkten, bei denen noch wenigstens 10 Patienten erwartet wurden,

durchgängig über 70 % (außer Follow-Up-Visite 2 im unverblindeten Teil im Kontrollarm). Etwa 90 % der Patienten im Nivolumab-Arm, die das GP5-Item beantwortet hatten, fühlten sich durch die Nebenwirkungen gar nicht („not at all“) oder nur ein wenig („a little“) beeinträchtigt (siehe Abbildung 6).

- Die in der Studie CA209-76K aufgetretenen UE decken sich mit den bekannten und zu erwartenden Nebenwirkungen der Immunonkologika. Daher sind auch diese entsprechend den in der klinischen Routine seit Langem bewährten Behandlungsalgorithmen der Nebenwirkungen von Nivolumab (siehe Fachinformation [4]) in der Regel gut behandelbar. Dies wird untermauert durch den Verzicht der EMA, Leitfäden für Ärzte als Teil der Risk-Management-Plan-(RMP-)Materialien zu fordern [37].
- Ein geeignetes Management im Umgang mit UE in der klinischen Praxis (intensive Beobachtung des Patienten, frühzeitige Diagnose sowie frühzeitige und konsequente Behandlung der UE) kann einen Therapieabbruch wegen UE verhindern und führt zu keiner generellen Einschränkung der Therapie.
- Mit Ausnahme der endokrinen imUE sind die Ereignisse bei schneller und konsequenter Anwendung der bewährten Algorithmen zum Nebenwirkungsmanagement zumeist reversibel. Die meisten irreversiblen endokrinen UE können mit einer Hormonsubstitution adäquat behandelt werden [4, 38].

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

Insgesamt ergibt sich bei der Verträglichkeit ein **Hinweis auf einen geringeren Nutzen von Nivolumab gegenüber der nicht aktiven ZVT beobachtendes Abwarten.**

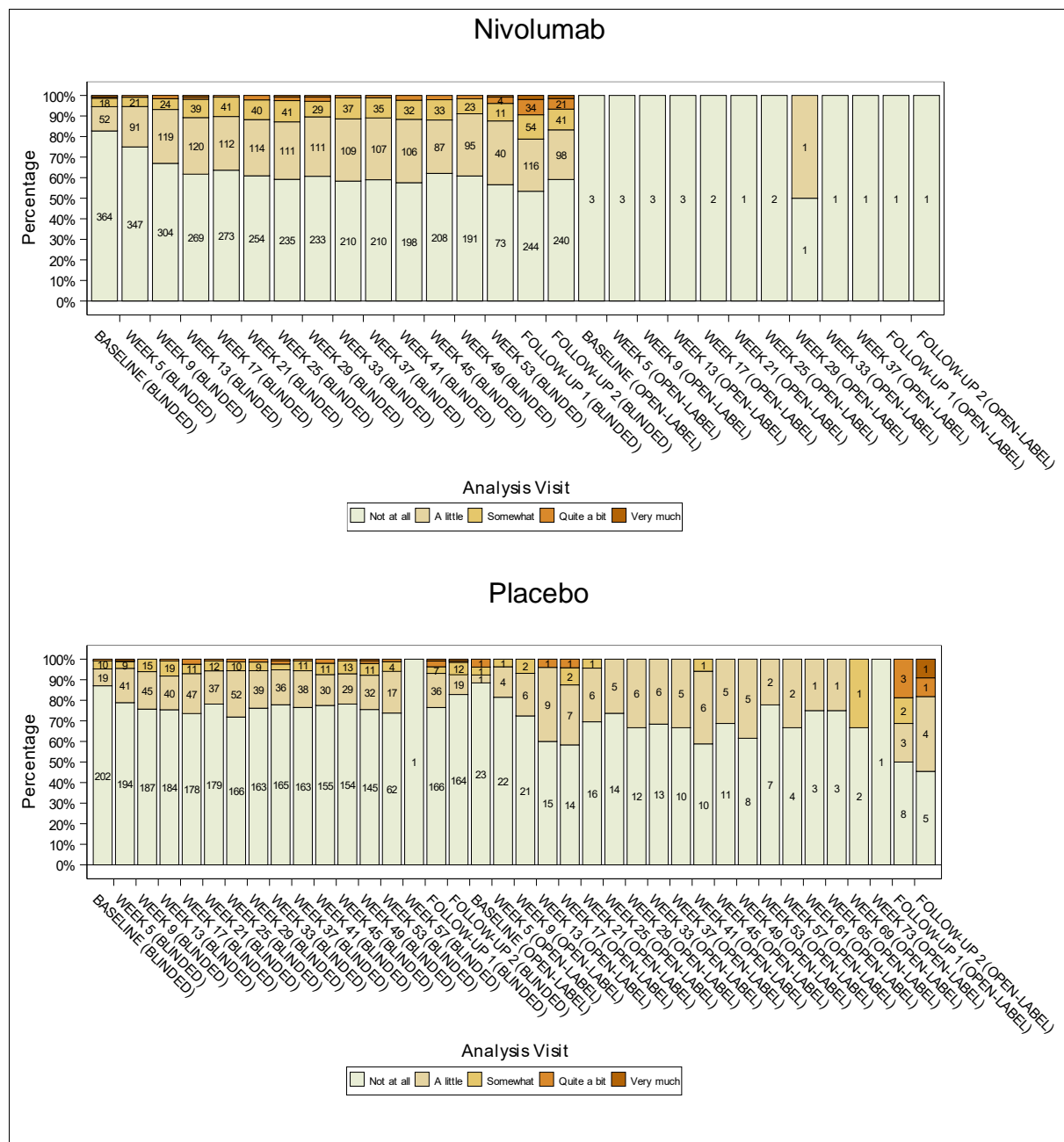


Abbildung 6: Zusatzanalyse: Zeitlicher Verlauf der Beeinträchtigung durch Nebenwirkungen gemäß des FACT-GP5-Items in CA209-76K

Subgruppenanalysen

Bei der Bewertung der Subgruppenergebnisse sind die generellen Limitationen der Aussagekraft dieser Analysen zu beachten. Im Allgemeinen sind Subgruppenergebnisse als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorische Überprüfung einer Hypothese zu betrachten. Zudem sind die Ergebnisse der Interaktionstests insbesondere dann vorsichtig zu interpretieren, wenn die Patientenzahlen in den Subgruppen ungleich zwischen den Behandlungsarmen verteilt sind bzw. wenn eine bestimmte Subgruppe in einem

Behandlungsarm nur sehr wenige Patienten umfasst. Die Ableitung separater Zusatznutzenaussagen für Subgruppen allein auf Basis signifikanter Interaktionstests wäre daher mit hoher Unsicherheit behaftet und wird von BMS nicht als adäquat betrachtet. Neben dem Interaktionstest sollte immer auch die medizinische oder (patho-)physiologische Plausibilität der Subgruppenergebnisse geprüft und in der Bewertung berücksichtigt werden.

Die durchgeführten Subgruppenanalysen ergaben einzelne Belege für eine Effektmodifikation durch verschiedene Subgruppenmerkmale (Tabelle 4-45 und separater Anhang 4-G), bei denen nicht auszuschließen ist, dass es sich um Zufallsbefunde handelt.

Zusammenfassend lässt sich aufgrund der oben genannten Limitationen kein Nachweis ableiten, dass bestimmte Patientengruppen deutlich stärker oder geringer von einer Therapie mit Nivolumab im Vergleich zum Kontrollarm profitieren. Daher werden ausschließlich die Ergebnisse aus der Gesamtpopulation für den Nachweis des Zusatznutzens herangezogen.

Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur ZVT

Das maligne Melanom zählt zu den häufigsten Krebsneuerkrankungen in Deutschland. Das maligne Melanom ist wegen seiner hohen genetischen Heterogenität prognostisch ungünstig und als ein sehr aggressiver Tumor zu bewerten. Bei fast allen Patienten mit Tumoren im Stadium II erfolgt die Resektion des Primärtumors. Bis zum Ende des Hochrisikozeitraums von zwei Jahren nach Primärdiagnose erleiden etwa 20 % der Patienten im Stadium IIB und etwa 40 % im Stadium IIC ein Rezidiv. Ein Rezidiv, insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen, verschlechtert die Prognose. Somit besteht ein dringender therapeutischer Bedarf an adjuvanten Therapieoptionen, die ein Rezidiv und insbesondere eine Progression in ein höheres Tumorstadium verhindern und somit das Langzeitüberleben erhöhen (siehe Modul 3).

Nivolumab kann diesen therapeutischen Bedarf erfüllen, da es nachweislich zu einer erheblichen Verbesserung des Rezidivfreien Überlebens und einer beträchtlichen Verbesserung des Fernmetastasenfreien Überlebens bei gut charakterisierten und behandelbaren Nebenwirkungen führt und dabei die Lebensqualität und die Symptomatik nicht klinisch relevant beeinflusst.

Für die Gesamtschau des Zusatznutzens von Nivolumab im Vergleich zur ZVT sind folgende Ergebnisse maßgeblich (Tabelle 4-59):

- **Morbidität**
 - Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen beim Rezidivfreien Überleben.
 - Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Fernmetastasenfreien Überleben.
 - Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen bei der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 und beim Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS

- **Lebensqualität**

- Zusatznutzen oder geringerer Nutzen nicht nachgewiesen bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30

- **Verträglichkeit**

- Hinweis auf einen geringeren Nutzen

Für Nivolumab ergibt sich somit in der Kategorie Morbidität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich und in der Kategorie Verträglichkeit ein geringerer Nutzen.

Für den Zusatznutzen in der Gesamtschau sind hinsichtlich der Einordnung der negativen Effekte in der Kategorie Verträglichkeit folgende Aspekte von Bedeutung:

- Mehr als 60 % der UE, die zum Abbruch der Nivolumab-Behandlung führten, sind von Grad 1-2.
- Auch Patienten, die die Nivolumab-Therapie aufgrund von UE abbrachen, konnten einen Großteil der geplanten Behandlungszyklen erhalten. Da die ZVT keine aktive Therapie, sondern beobachtendes Abwarten ist, stellt es für die Patienten gegenüber der ZVT keinen Nachteil dar, wenn diese die Therapie abrechnen müssen.
- Die Lebensqualität wird nicht in klinisch relevanter Weise beeinträchtigt.
- Etwa 90 % der Patienten im Nivolumab-Arm fühlten sich durch die Nebenwirkungen gar nicht oder nur wenig beeinträchtigt.
- Die beobachteten UE sind mit den bewährten Behandlungsalgorithmen zum Nebenwirkungsmanagement in der Regel gut behandelbar.

Je nach Art und Schweregrad des UE sowie dem Zustand des individuellen Patienten sind die UE somit nicht zwangsweise therapielimitierend.

In der Gesamtschau werden die negativen Effekte bei der Verträglichkeit gegenüber der nicht aktiven ZVT beobachtendes Abwarten zwar als relevant für die Patienten betrachtet, sie rechtfertigen jedoch im Vergleich zum erheblichen Vorteil beim Rezidivfreien Überleben keine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens. In der Nutzenbewertung von Pembrolizumab im identischen Anwendungsgebiet stellt auch der G-BA in diesem Zusammenhang fest: „Die Nachteile bei den Nebenwirkungen werden vor dem Hintergrund des vorliegenden kurativen Therapieanspruches gewichtet. Diese stellen den Vorteil in der Vermeidung von Rezidiven nicht infrage“ [3]. Somit wird unter Berücksichtigung des kurativen Therapieansatzes der Zusatznutzen von Nivolumab insgesamt mit dem Ausmaß **„erheblich“** eingestuft. Die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens insgesamt ist als **„Hinweis“** einzustufen. Dies ist begründet durch die hohe Aussagekraft der Ergebnisse der RCT CA209-76K, in der Nivolumab direkt mit der vom G-BA festgelegten ZVT (siehe Abschnitt 4.4.1) verglichen wird. Der

Hochrisikozeitraum von 2 Jahren für das Auftreten von Rezidiven wird durch die RCT CA209-76K adäquat abgedeckt bzw. sogar überschritten (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Daher ist das Ausmaß der Effekte **sicher quantifizierbar**.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gewährleistet (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

In der Gesamtschau ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Nivolumab für die adjuvante Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren. Dieses gründet insgesamt auf einer nachhaltigen und bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der ZVT, insbesondere durch eine Verlängerung der Dauer der potenziellen Heilung der Patienten von der Tumorerkrankung durch den kurativen Therapieansatz (Rezidivfreies Überleben). Die Ergebnisse gelten für alle untersuchten Patientensubgruppen gleichermaßen.

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 4-60: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in adjuvanter Behandlung des Melanoms im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion	Erheblich (Wahrscheinlichkeit: Hinweis)

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.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). 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 2006²¹) 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

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ 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.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

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

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

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2022-B-302; Nivolumab zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB oder IIC nach vollständiger Resektion. Datum des Gesprächs: 27. Januar 2023; Niederschrift vom: 3. Mai 2023; inklusive Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V und Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2022-B-302 Nivolumab; 2023.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, aufgerufen am 04.08.2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Pembrolizumab (neues Anwendungsgebiet: Melanom, adjuvante Therapie, ≥ 12 Jahre). Vom 19. Januar 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9202/2023-01-19_AM-RL-XII_Pembrolizumab-Melanom_D-846_TrG.pdf, aufgerufen am 02.08.2023.
4. Bristol Myers Squibb. Fachinformation OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: August 2023; 2023. Verfügbar unter: <http://www.fachinfo.de>, aufgerufen am 25.08.2023.
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. und Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. Nutzenbewertung von Medikamenten in der Onkologie: Diskussionspapier AWMF und DGHO zu den Fragen des Gemeinsamen Bundesausschusses; 2010. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3001/AWMF%20und%20DGHO.pdf>, aufgerufen am 23.08.2023.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Nivolumab (Neubewertung nach Fristablauf, Melanom, adjuvante Therapie). Vom 16. September 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7845/2021-09-16_AM-RL-XII_Nivolumab_D-668_TrG.pdf, aufgerufen am 04.08.2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trametinib (Melanom, in Kombination mit Dabrafenib, BRAF-V600-Mutation, adjuvante Behandlung). Vom 22. März 2019; 2019. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5649/2019-03-22_AM-RL-XII_Trametinib_D-384_TrG.pdf, aufgerufen am 04.08.2023.
8. Leeneman B, Franken MG, Coupé VMH, Hendriks MP, Kruit W, Plaisier PW et al. Stage-specific disease recurrence and survival in localized and regionally advanced cutaneous melanoma. *Eur J Surg Oncol* 2019; 45(5):825–31. doi: 10.1016/j.ejso.2019.01.225.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms. Langversion 3.3 - Juli 2020, AWMF-Register-Nummer 032/024OL; 2020. Verfügbar

- unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Melanom/Melanom_Version_3/LL_Melanom_Langversion_3.3.pdf, aufgerufen am 02.09.2023.
10. Leung AM, Hari DM, Morton DL. Surgery for distant melanoma metastasis. *Cancer J* 2012; 18(2):176–84. doi: 10.1097/PPO.0b013e31824bc981.
 11. Becker G, Hatami I, Xander C, Dworschak-Flach B, Olschewski M, Momm F et al. Palliative cancer care: an epidemiologic study. *JCO* 2011; 29(6):646–50. doi: 10.1200/JCO.2010.29.2599.
 12. Bundesministerium für Gesundheit. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist; 2023. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>, aufgerufen am 13.09.2023.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch die Beschlüsse vom 20. April 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 21.07.2023 B1 und BAnz AT 21.07.2023 B2, in Kraft getreten am 22. Juli 2023; 2023. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3198/VerfO_2023-04-20_iK_2023-07-22.pdf, aufgerufen am 24.08.2023.
 14. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5):365–76. doi: 10.1093/jnci/85.5.365.
 15. Bjordal K, Graeff A de, Fayers PM, Hammerlid E, van Pottelsberghe C, Curran D et al. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. *EORTC Quality of Life Group. Eur J Cancer* 2000; 36(14):1796–807. doi: 10.1016/S0959-8049(00)00186-6.
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie; in Kombination mit Cetuximab); Beschluss vom: 17. Dezember 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-559/2020-12-17_Geltende-Fassung_Encorafenib_D-551.pdf, aufgerufen am 07.08.2023.
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Talazoparib; Beschluss vom: 20. November 2020; 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-554/2020-11-20_Geltende-Fassung_Talazoparib_D-545.pdf, aufgerufen am 07.08.2023.

18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Geltende Fassung Arzneimittel-Richtlinie/Anlage XII: Atezolizumab (neues Anwendungsgebiet: hepatozelluläres Karzinom, Kombination mit Bevacizumab); Beschluss vom: 20. Mai 2021; 2021. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-613/2021-05-20_Geltende-Fassung_Atezolizumab_D-603.pdf, aufgerufen am 07.08.2023.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ivacaftor. Vom 15. November 2012; 2012. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/downloads/92-975-130/Nutzenbewertung%20G-BA.pdf>, aufgerufen am 09.08.2022.
20. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health and quality of life outcomes* 2007; 5(1):70. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
21. Longworth L, Yang Y, Young T, Mulhern B, Hernandez Alava M, Mukuria C et al. Use of generic and condition-specific measures of health-related quality of life in NICE decision-making: a systematic review, statistical modelling and survey. *Health Technol Assess* 2014; 18(9):1–224. doi: 10.3310/hta18090.
22. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, Schulenburg JM von der. Validating the EQ-5D with time trade off for the German population. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care* 2005; 6(2):124–30. doi: 10.1007/s10198-004-0264-z.
23. Pearman TP, Beaumont JL, Mroczek D, O'Connor M, Cella D. Validity and usefulness of a single-item measure of patient-reported bother from side effects of cancer therapy. *Cancer* 2018; 124(5):991–7. doi: 10.1002/cncr.31133.
24. clinicaltrials.gov. Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrent Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate76K); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT04099251); first posted: 2019-09-23; last update posted: 2023-07-27; 2023. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04099251>, aufgerufen am 04.08.2023.
25. EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate 76K: CHECKpoint pathway and nivoluMAb clinical Trial Evaluation 76K); Sponsor Protocol Number: CA209-76K; Registereintrag EUCTR (EudraCT Number: 2019-001230-34); 2019. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-001230-34>, aufgerufen am 04.08.2023.
26. ICTRP WHO. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate 76K); Registereintrag ICTRP WHO - EUCTR (EudraCT Number: 2019-001230-34-FR); date of registration: 26/06/2019; last updated on 25 November 2019;

2019. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001230-34-FR>, aufgerufen am 04.08.2023.
27. ICTRP WHO. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate 76K); Registereintrag ICTRP WHO - EUCTR (EUCTR2019-001230-34-AT); date of registration: 01/08/2019; last updated on 14 March 2022; 2022. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001230-34-AT>, aufgerufen am 04.08.2023.
28. ICTRP WHO. Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrent Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma CheckMate76K; ICTRP WHO - ClinicalTrials.gov (NCT04099251); date of registration: 20/09/2019; last updated on 02 August 2023; 2023. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04099251>, aufgerufen am 04.08.2023.
29. Bristol Myers Squibb. Nivolumab. Primary Clinical Study Report for study CA20976K. A phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus placebo after complete resection of stage IIB/C melanoma. Report date: 25.11.2022; 2022.
30. Bristol Myers Squibb. Nivolumab. Addendum to the Primary Clinical Study Report for Study CA20976K. A phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus placebo after complete resection of stage IIB/C melanoma. Report Date 30.01.2023; 2023.
31. Bristol Myers Squibb. Nivolumab. Addendum to the Primary Clinical Study Report for Study CA20976K. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma. Report Date 05.09.2023; 2023.
32. Winge-Main A, Robsahm TE, Nyakas M, Festervoll G, Torkilseng E, Thybo S et al. Long-term outcomes of stage IIB-IV melanoma patients: nationwide data from Norway. *Future Oncol* 2023; 19(3):205–15. doi: 10.2217/fon-2022-0969.
33. Slingsluff CL, Lewis KD, Andtbacka R, Hyngstrom J, Milhem M, Markovic SN et al. Multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of seviprotimut-L polyvalent melanoma vaccine in patients with post-resection melanoma at high risk of recurrence. *J Immunother Cancer* 2021; 9(10). doi: 10.1136/jitc-2021-003272.
34. Poo-Hwu WJ, Ariyan S, Lamb L, Papac R, Zelterman D, Hu GL et al. Follow-up recommendations for patients with American Joint Committee on Cancer Stages I-III malignant melanoma. *Cancer* 1999; 86(11):2252–8.
35. Leiter U, Buettner PG, Eigentler TK, Bröcker EB, Voit C, Gollnick H et al. Hazard rates for recurrent and secondary cutaneous melanoma: an analysis of 33,384 patients in the German Central Malignant Melanoma Registry. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2012; 66(1):37–45. doi: 10.1016/j.jaad.2010.09.772.

36. Creagan ET, Dalton RJ, Ahmann DL, Jung SH, Morton RF, Langdon RM et al. Randomized, surgical adjuvant clinical trial of recombinant interferon alfa-2a in selected patients with malignant melanoma. *JCO* 1995; 13(11):2776–83. doi: 10.1200/JCO.1995.13.11.2776.
37. European Medicines Agency. Assessment report. OPDIVO; Nivolumab; Procedure No. EMEA/H/C/003985/II/0130; 20.07.2023; 2023. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>, aufgerufen am 08.09.2023.
38. Eigentler TK, Hassel JC, Berking C, Aberle J, Bachmann O, Grünwald V et al. Diagnosis, monitoring and management of immune-related adverse drug reactions of anti-PD-1 antibody therapy. *Cancer Treat Rev* 2016; 45:7–18. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.02.003.

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 ²³] – 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

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	Pubmed	
Datum der Suche	26.07.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision); PubMed format (Box 3.a) (Cochrane Handbook)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Nivolumab [tiab] OR Opdivo [tiab] OR BMS-936558 [tiab] OR BMS936558 [tiab] OR MDX-1106 [tiab] OR MDX1106 [tiab] OR ONO-4538 [tiab] OR ONO4538 [tiab]	8.827
2	nivolumab [MeSH]	5.164
3	#1 OR #2	9.626
4	melanoma [MeSH]	108.921
5	skin neoplasms [MeSH]	143.483
6	"melanom*" [All Fields]	160.724
7	skin neoplasms [All Fields]	191.214
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	300.198
9	#3 AND #8	2.792
10	randomized controlled trial [pt]	598.328
11	controlled clinical trial [pt]	688.799
12	randomized [tiab]	667.159
13	placebo [tiab]	246.996
14	drug therapy [sh]	2.608.726
15	randomly [tiab]	413.914
16	trial [tiab]	773.578
17	groups [tiab]	2.579.512
18	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	5.792.742
19	animals [mh] NOT humans [mh]	5.139.706
20	#18 NOT #19	5.062.224
21	#9 AND #20	1.890

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid SP	
Datum der Suche	26.07.2023	
Zeitsegment	1974 to 2023 Juli 25	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien - Strategies minimizing difference between sensitivity and specificity - nach 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.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp nivolumab/	36.709
2	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or bms936558 or mdx-1106 or mdx1106 or ono-4538 or ono4538).ti,ab.	19.086
3	1 or 2	37.994
4	melanom*.mp.	249.337
5	exp melanoma/	195.881
6	exp skin neoplasms/	239.038
7	Skin neoplasms.mp.	3.523
8	4 or 5 or 6 or 7	434.615
9	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	2.232.177
10	3 and 8 and 9	1.277

Datenbankname	The Cochrane Library	
Suchoberfläche	The Cochrane Library	
Datum der Suche	26.07.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung.	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ exportiert.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Nivolumab] explode all trees	764
2	(Nivolumab or Opdivo or BMS-936558 or BMS936558 or MDX-1106 or MDX1106 or ONO-4538 or ONO4538):ti,ab,kw ⁽¹⁾	2.820
3	#1 or #2	2.820
4	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2.732
5	MeSH descriptor: [Skin Neoplasms] explode all trees	2.131
6	melanom* ⁽¹⁾	6.524
7	skin neoplasms ⁽¹⁾	5.584
8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	10.756
9	#3 AND #8	627
10	#3 AND #8 → in Trials	625
(1)	Word variations have been searched.	

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	26.07.2023
Suchstrategie^a	Melanoma AND (Nivolumab OR Opdivo OR BMS-936558 OR BMS936558 OR MDX-1106 OR MDX1106 OR ONO-4538 OR ONO4538)
Treffer	385
^a : Die Suche wurde über die Eingabeoberfläche „Expert Search“ durchgeführt (Zugang unter https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y).	

Studienregister	ICTRP Search Portal der WHO
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	26.07.2023
Suchstrategie	nivolumab AND melanom* OR opdivo AND melanom* OR BMS936558 AND melanom* OR BMS 936558 AND melanom* OR BMS-936558 AND melanom* OR ONO-4538 AND melanom* OR ONO4538 AND melanom* OR ONO 4538 AND melanom* OR mdx 1106 AND melanom* OR mdx1106 AND melanom* OR mdx-1106 AND melanom*
Treffer	571 Einträge zu 373 Studien

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	26.07.2023
Suchstrategie^a	(Melanom* OR Melanoma) AND (nivolumab OR opdivo OR bms-936558 OR (bms 936558) OR bms936558 OR mdx-1106 OR (mdx 1106) OR mdx1106 OR ono-4538 OR (ono 4538) OR ono4538)
Treffer	94
^a : Keine Verwendung der Advanced Search bzw. Search tools, um die Suche nicht einzuschränken.	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend. Es wurden keine Studien im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov		
001	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Similarity of ABP 206 Compared With OPDIVO [®] (Nivolumab) in Subjects With Resected Melanoma. NCT05907122 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05907122 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
002	clinicaltrials.gov. A Study Comparing 3 Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, Pembrolizumab) to 2 Study Medicines (Ipilimumab and Nivolumab) in Patients With Advanced Melanoma. NCT05926960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05926960 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
003	clinicaltrials.gov. A Study of IO102/IO103, Nivolumab, and Relatlimab in People With Melanoma. NCT05912244 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05912244 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
004	clinicaltrials.gov. Crizanzumab Alone or in Combination With Nivolumab for Glioblastoma and Melanoma With Brain Metastases. NCT05909618 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05909618 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
005	clinicaltrials.gov. Blocking TNF to Potentiate the ICI-dependent Immune Awakening in Melanoma. NCT05867004 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05867004 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
006	clinicaltrials.gov. Immunotherapy in Combination With Prednisone and Sirolimus for Kidney Transplant Recipients With Unresectable or Metastatic Skin Cancer. NCT05896839 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05896839 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
007	clinicaltrials.gov. mFOLFIRINOX Versus mFOLFOX With or Without Nivolumab for the Treatment of Advanced, Unresectable, or Metastatic HER2 Negative Esophageal, Gastroesophageal Junction, and Gastric Adenocarcinoma. NCT05677490 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05677490 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
008	clinicaltrials.gov. Circulating Tumour DNA guided Therapy for Stage IIB/C melanoma After surgical resection. NCT04901988 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04901988 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
009	clinicaltrials.gov. REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers. NCT04913025 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04913025 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
010	clinicaltrials.gov. Exercise as a Supportive Measure for Patients Undergoing Checkpoint-inhibitor Treatment. NCT03171064 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03171064 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
011	clinicaltrials.gov. Nivolumab/Ipilimumab Plus Cabozantinib in Patients With Unresectable Advanced Melanoma. NCT04091750 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04091750 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
012	clinicaltrials.gov. Oral Decitabine/Cedazuridine (DEC-C) in Combination With Nivolumab for Patients With Mucosal Melanoma. NCT05089370 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05089370 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
013	clinicaltrials.gov. A Phase 2 Clinical Trial of Neoadjuvant Relatlimab and Nivolumab in High Risk, Clinical Stage II Cutaneous Melanoma. NCT05418972 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05418972 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
014	clinicaltrials.gov. The Effectiveness of Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy in Adults With Advanced Melanoma in Germany. NCT03205722 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205722 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
015	clinicaltrials.gov. Effectiveness, Safety and Use of Nivolumab Administered During the French Temporary Authorization for Use in Patients With Advanced Melanoma. NCT03504696 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03504696 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
016	clinicaltrials.gov. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02913417 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
017	clinicaltrials.gov. Axitinib and Nivolumab for the Treatment of Mucosal Melanoma. NCT05384496 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05384496 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
018	clinicaltrials.gov. NeoVax + CDX-301 and Nivolumab in Melanoma. NCT04930783 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04930783 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
019	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02374242 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
020	clinicaltrials.gov. Study of Ipilimumab, Nivolumab, and Cabozantinib in Patients With Cutaneous Melanoma. NCT05200143 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05200143 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
021	clinicaltrials.gov. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978443 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
022	clinicaltrials.gov. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626962 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
023	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02054520 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
024	clinicaltrials.gov. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. NCT03165422 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165422 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
025	clinicaltrials.gov. Nivolumab +/- Ipilimumab Immunomonitoring in Metastatic Melanoma. NCT03225365 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03225365 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
026	clinicaltrials.gov. A Phase II Trial of Neoadjuvant Treatment With PD-1 Inhibition (Nivolumab) With or Without IDO Inhibition (BMS-986205) and With or Without CTLA-4 Inhibition (Ipilimumab) in Resectable Stage III or IV Melanoma. NCT04007588 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007588 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
027	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced Melanoma. NCT02799901 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02799901 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
028	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab Versus Standard Adjuvant Nivolumab in Macroscopic Stage III Melanoma. NCT04949113 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04949113 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
029	clinicaltrials.gov. Neoantigen Vaccine Plus Locally Administered Ipilimumab and Systemic Nivolumab in Advanced Melanoma. NCT03929029 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03929029 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
030	clinicaltrials.gov. SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126461 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
031	clinicaltrials.gov. PVSRIPO in Combination With Nivolumab in Melanoma. NCT04125719 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04125719 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
032	clinicaltrials.gov. Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. NCT04581382 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04581382 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
033	clinicaltrials.gov. A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03301636 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301636 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
034	clinicaltrials.gov. Memory-Like Natural Killer Cells With Nivolumab and Relatlimab in Advanced or Metastatic Melanoma After Progression on Checkpoint Inhibitors. NCT05629546 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05629546 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
035	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT04552223 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04552223 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
036	clinicaltrials.gov. Adjuvant Nivolumab & Low Dose Ipilimumab for Stage III & Resected Stage IV Melanoma. NCT02656706 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02656706 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
037	clinicaltrials.gov. CMP-001 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Melanoma. NCT04698187 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04698187 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
038	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and Low-dose Ipilimumab. NCT04655157 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655157 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
039	clinicaltrials.gov. Avadomide (CC-122) in Combination With Nivolumab in Advanced Melanoma. NCT03834623 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834623 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
040	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab and Hydroxychloroquine or Nivolumab/Ipilimumab and Hydroxychloroquine in Advanced Melanoma. NCT04464759 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464759 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
041	clinicaltrials.gov. Interleukin-6 Receptor Inhibitor Sarilumab in Combination With Ipilimumab, Nivolumab and Relatlimab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT05428007 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05428007 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
042	clinicaltrials.gov. A Study to Assess Adjuvant Immunotherapy With Nivolumab Plus Relatlimab Versus Nivolumab Alone After Complete Resection of Stage III-IV Melanoma. NCT05002569 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05002569 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
043	clinicaltrials.gov. A Phase 1b Study of the Selective HDAC Inhibitor Mocetinostat in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT03565406 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565406 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
044	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared to Nivolumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. NCT03068455 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068455 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
045	clinicaltrials.gov. High Dose IL-2 in Combination With Anti-PD-1 to Overcome Anti-PD-1 Resistance in Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. NCT03991130 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03991130 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
046	clinicaltrials.gov. CMP-001 in Combination With Nivolumab Compared to Nivolumab Monotherapy in Subjects With Advanced Melanoma. NCT04695977 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04695977 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
047	clinicaltrials.gov. A Study of Subcutaneous Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combination (FDC) in Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT05625399 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05625399 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
048	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab vs. Double Placebo for Stage IV Melanoma w. NED. NCT02523313 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523313 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
049	clinicaltrials.gov. Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma. NCT03047928 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03047928 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
050	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941744 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
051	clinicaltrials.gov. A Study of NIVO Plus IPI and Guadecitabine or NIVO Plus IPI in Melanoma and NSCLC Resistant to Anti-PD1/PDL1. NCT04250246 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04250246 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
052	clinicaltrials.gov. A Study of Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Melanoma That Has Been Removed. NCT03771859 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771859 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
053	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma. NCT03259425 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03259425 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
054	clinicaltrials.gov. A Phase II Study of the Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT03999749 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03999749 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
055	clinicaltrials.gov. Neo-adjuvant T-VEC + Nivolumab Combination Therapy for Resectable Early Metastatic (Stage IIIB/C/D-IV M1a) Melanoma With Injectable Disease. NCT04330430 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04330430 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
056	clinicaltrials.gov. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. NCT02357732 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02357732 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
057	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Nivolumab Compared to Ipilimumab in Prevention of Recurrence of Melanoma After Complete Resection of Stage IIIB/c or Stage IV Melanoma. NCT02388906 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02388906 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
058	clinicaltrials.gov. Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Bempedalesleukin Combined With Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence. NCT04410445 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04410445 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
059	clinicaltrials.gov. Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161756 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
060	clinicaltrials.gov. Assessing the Tolerance and Clinical Benefit of feCAI tranSplantation in patientS With melanOma. NCT04988841 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04988841 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
061	clinicaltrials.gov. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176474 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
062	clinicaltrials.gov. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02631447 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
063	clinicaltrials.gov. Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma. NCT04688658 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04688658 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
064	clinicaltrials.gov. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02400385 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
065	clinicaltrials.gov. 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). NCT05061017 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05061017 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
066	clinicaltrials.gov. 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. NCT04133948 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04133948 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
067	clinicaltrials.gov. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. NCT03922880 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03922880 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
068	clinicaltrials.gov. The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. NCT04017897 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017897 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
069	clinicaltrials.gov. IT-hu14.18-IL2 With Radiation, Nivolumab and Ipilimumab for Melanoma. NCT03958383 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03958383 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
070	clinicaltrials.gov. IL2 With Ipilimumab Followed by Nivolumab in Stage 3 or 4 Melanoma Patients. NCT04562129 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562129 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
071	clinicaltrials.gov. Melanoma Checkpoint and Gut Microbiome Alteration With Microbiome Intervention. NCT03817125 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03817125 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
072	clinicaltrials.gov. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. NCT04283890 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04283890 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
073	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Nivolumab+Ipilimumab Followed by Adjuvant Nivolumab or Neoadjuvant Nivolumab+Ipilimumab Followed by Adjuvant Observation Compared With Adjuvant Nivolumab in Treatment-Naive High-risk Melanoma Participants. NCT04495010 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495010 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
074	clinicaltrials.gov. Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies. NCT02626065 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02626065 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
075	clinicaltrials.gov. A CD8 Positron Emission Tomography With Computed Tomography (PET/CT) Study Using ^{68}Ga -Zr Df-IAB22M2C in Patients With Metastatic Melanoma Receiving Beppegaldesleukin (NKTR-214) and Nivolumab. NCT04955262 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955262 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
076	clinicaltrials.gov. A Study to Compare Nivolumab Administered Subcutaneously vs Intravenous in Melanoma Participants Following Complete Resection. NCT05297565 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05297565 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
077	clinicaltrials.gov. Adoptive Tumor-infiltrating Lymphocyte Transfer With Nivolumab for Melanoma. NCT04165967 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04165967 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
078	clinicaltrials.gov. To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib.. NCT03514901 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03514901 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
079	clinicaltrials.gov. Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. NCT03620019 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620019 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
080	clinicaltrials.gov. Observational Study of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma and in Participants With Adjuvant Nivolumab Therapy. NCT02990611 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02990611 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
081	clinicaltrials.gov. Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients. NCT03374839 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03374839 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
082	clinicaltrials.gov. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma. NCT03293784 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03293784 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
083	clinicaltrials.gov. CD24Fc With Ipilimumab and Nivolumab to Decrease irAE (CINDI). NCT04060407 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04060407 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
084	clinicaltrials.gov. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905266 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
085	clinicaltrials.gov. An Observational Study of Adjuvant (Post-surgery) Therapy With Nivolumab for Resected (Completely Removed) Melanoma in Australia. NCT04146324 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146324 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
086	clinicaltrials.gov. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy Extension (ABC-X Study). NCT03340129 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03340129 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
087	clinicaltrials.gov. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02553642 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
088	clinicaltrials.gov. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02970981 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
089	clinicaltrials.gov. CD8+ T Cell Imaging During Pre-surgery Immunotherapy in People With Melanoma. NCT05289193 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05289193 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
090	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself. NCT02320058 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02320058 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
091	clinicaltrials.gov. A Study to Compare Nivolumab Drug Product Process D to Nivolumab Drug Product Process C in Participants With Stage IIIa/b/c/d or Stage IV Melanoma After Complete Resection. NCT03980314 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03980314 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
092	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Activity of Belvarafenib as a Single Agent and in Combination With Either Cobimetinib or Cobimetinib Plus Nivolumab in Patients With NRAS-mutant Advanced Melanoma.. NCT04835805 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04835805 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
093	clinicaltrials.gov. A Study of Relatlimab Plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Melanoma. NCT03470922 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03470922 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
094	clinicaltrials.gov. Tinostamustine and Nivolumab in Advanced Melanoma. NCT03903458 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903458 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
095	clinicaltrials.gov. A Study of NKTR-214 Combined With Nivolumab vs Nivolumab Alone in Participants With Previously Untreated Inoperable or Metastatic Melanoma. NCT03635983 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635983 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
096	clinicaltrials.gov. A Prospective Non-Interventional Study in Participants Receiving Nivolumab in Adjuvant Setting for Resected Melanoma in Real-World Conditions in France. NCT04550247 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04550247 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
097	clinicaltrials.gov. Study of DS-8273a With Nivolumab in Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT02983006 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983006 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
098	clinicaltrials.gov. Nivolumab, BMS-936558 in Combination With Relatlimab, BMS-986016 in Patients With Metastatic Melanoma Na ⁺ ve to Prior Immunotherapy in the Metastatic Setting. NCT03743766 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03743766 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
099	clinicaltrials.gov. Cryoablation+Ipilimumab+Nivolumab in Melanoma. NCT05779423 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05779423 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. NCT05004025 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05004025 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. UV1 Vaccination Plus Nivolumab and Ipilimumab in Treatment of Melanoma. NCT04382664 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04382664 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Axitinib in Patients With Anti-PD1 Refractory Advanced Melanoma. NCT04493203 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493203 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Immunotherapy With Tavo + Electroporation in Combination With Nivo. in Melanoma Patients. NCT04526730 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04526730 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Relatlimab in Patients With Active Melanoma Brain Metastases. NCT05704647 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05704647 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. A Comparison of Nivolumab-based Treatments in a Real-world PD-L1 Positive Metastatic Melanoma Population in the US. NCT03732560 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03732560 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. NCT03528408 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528408 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Stage IIB-IIC Melanoma That Can Be Removed by Surgery. NCT03405155 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405155 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Radiation Therapy as Definitive Treatment for Patients With Locally Advanced, Unresectable Head and Neck Mucosal Melanoma.. NCT03758729 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03758729 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. A Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT02714218 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02714218 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
110	clinicaltrials.gov. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599402 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab With or Without Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma. NCT03646617 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03646617 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. A Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Treatment Na ⁺ ve Patients With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (RCC). NCT04495257 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04495257 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Treatment of Mucosal Melanoma. NCT03241186 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241186 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Compared With Dacarbazine in Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01721772 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721772 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Pilot Study of the Safety/Efficacy of Combination Checkpoint Blockade + External Beam Radiotherapy in Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02659540 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) and APX005M or Ipilimumab With Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT03597282 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03597282 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. Study of CBL0137 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab Therapy in Melanoma. NCT05498792 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05498792 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Combination With Talazoparib in Melanoma and Mutations in BRCA or BRCA-ness Genes. NCT04187833 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04187833 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. TIL-ACT After NMA Chemo With IL-2 and Nivo Rescue in Metastatic Melanoma (mMEL). NCT03475134 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475134 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. Cryotherapy With in Situ Immunotherapy in Melanoma Metastasis. NCT03949153 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03949153 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02259231 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. Pilot Study of Nivolumab w/Ipilimumab or Relatlimab in Surgically Resectable Melanoma Brain Metastases. NCT05704933 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05704933 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
123	clinicaltrials.gov. A Study of Nivolumab Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Switch in Adjuvant Melanoma and Bladder Cancer. NCT05496192 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05496192 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02186249 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02156804 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. Study Comparing Investigational Drug HBI-8000 Combined With Nivolumab vs. Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT04674683 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674683 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Sonocloud Device Combined With Nivolumab in Brain Metastases From Patients With Melanoma. NCT04021420 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021420 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Combined With Nivolumab, Compared to Nivolumab by Itself, in Patients With Advanced Melanoma. NCT03329846 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03329846 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
129	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01927419 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01621490 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread. NCT03165409 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165409 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. NCT03132675 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03132675 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Optune Device - TT Field Plus Nivolumab and Ipilimumab for Melanoma With Brain Metastasis. NCT03903640 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03903640 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02437279 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
135	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Relatlimab or Ipilimumab in Metastatic Melanoma Stratified by MHC-II Expression. NCT03724968 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03724968 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024231 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
137	clinicaltrials.gov. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02142218 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. Safe Stop Ipilimumab-nivolumab (IPI-NIVO) Trial. NCT05652673 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05652673 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
139	clinicaltrials.gov. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. NCT04935229 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04935229 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723006 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585194 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
142	clinicaltrials.gov. A Phase Ib Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of FMT and Nivolumab in Subjects With Metastatic or Inoperable Melanoma, MSI-H, dMMR or NSCLC. NCT04521075 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521075 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
143	clinicaltrials.gov. Troriluzole or Placebo Plus Ipi Plus Nivo in Mel Brain Mets. NCT04899921 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04899921 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
144	clinicaltrials.gov. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. NCT04463368 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04463368 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
145	clinicaltrials.gov. A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460068 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. SCIB1 in Melanoma Patients Receiving Either Nivolumab With Ipilimumab or Pembrolizumab (The SCOPE Study). NCT04079166 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04079166 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02731729 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
148	clinicaltrials.gov. Using Nivolumab Alone or With Cabozantinib to Prevent Mucosal Melanoma Return After Surgery. NCT05111574 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05111574 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Profiling of Pembrolizumab and Nivolumab in Patients With Melanoma and/or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT05740501 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05740501 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
150	clinicaltrials.gov. Evaluation of Safety and Efficacy of Patients With Four and More Symptomatic Brain Metastases of Melanoma. NCT03728465 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03728465 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02771626 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771626 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. Programmed Cell Death 1 + Selected Cell Therapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic Melanoma. NCT04223648 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04223648 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
153	clinicaltrials.gov. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02935790 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
154	clinicaltrials.gov. VX15/2503 With or Without Ipilimumab and/or Nivolumab in Patients With Resectable Stage IIIB-D Melanoma. NCT03769155 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769155 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
155	clinicaltrials.gov. PD-L1 PET Imaging in Melanoma Patients. NCT03520634 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520634 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
156	clinicaltrials.gov. CMP-001 in Combo With Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With Clinically Apparent Lymph Node Disease. NCT03618641 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618641 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
157	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. NCT03472586 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03472586 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	clinicaltrials.gov. SBRT as a Vaccination for Metastatic Melanoma. NCT04042506 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042506 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
159	clinicaltrials.gov. Post-ATU Study of Nivolumab. NCT03325257 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325257 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
160	clinicaltrials.gov. A Study of IMM-101 in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Advanced Melanoma. NCT03711188 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03711188 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
161	clinicaltrials.gov. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect through STereotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA). NCT03354962 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03354962 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
162	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab for the Treatment of Stage III-IV Unresectable Metastatic Melanoma. NCT04967196 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04967196 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
163	clinicaltrials.gov. A Phase II/III Trial of Nivolumab, Ipilimumab, and GM-CSF in Patients With Advanced Melanoma. NCT02339571 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02339571 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. Study of TLR9 Agonist Vidutolimod (CMP-001) in Combination With Nivolumab vs. Nivolumab. NCT04401995 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401995 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
165	clinicaltrials.gov. Hepatic Ablation of Melanoma Metastases to Enhance Immunotherapy Response, a Phase I Clinical Trial (HAMMER I). NCT05169957 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169957 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. Adaptive BRAF-MEK Inhibitor Therapy for Advanced BRAF Mutant Melanoma. NCT03543969 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543969 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. NCT03235245 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235245 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. Impact of Telemonitoring for the Management of Side Effects in Patients With Melanoma, Lung or Renal Cancer, Treated With Immunotherapy Combination of Nivolumab and Ipilimumab. NCT04605146 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04605146 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
169	clinicaltrials.gov. APX005M With Nivolumab and Cabiralizumab in Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma. NCT03502330 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03502330 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
170	clinicaltrials.gov. Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02718066 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718066 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
171	clinicaltrials.gov. Radiation and Combination Immunotherapy for Melanoma. NCT03850691 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03850691 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. SRS and Nivolumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain or Spine. NCT02716948 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716948 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
173	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02857569 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
174	clinicaltrials.gov. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02968303 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02073123 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783938 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. NCT03050060 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050060 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
178	clinicaltrials.gov. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. NCT02831933 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02831933 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
179	clinicaltrials.gov. Aerosolized Sargramostim Added to Immunotherapy for the Treatment of Patients With Metastatic Melanoma to the Lung. NCT05717140 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05717140 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. NCT04462406 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04462406 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. Phase 3 Study of Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Ipilimumab Alone in Previously Untreated Advanced Melanoma (CheckMate 067). NCT01844505 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01844505 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
182	clinicaltrials.gov. Binimetinib and Nivolumab for the Treatment of Locally Advanced Unresectable or Metastatic BRAF V600 Wildtype Melanoma. NCT04375527 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04375527 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01721746 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. Study of First-line Treatment Patterns and Clinical Outcomes in Patients With Advanced Melanoma in the United Kingdom. NCT03448497 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03448497 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
185	clinicaltrials.gov. Rituximab and Hyaluronidase Human in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT03719131 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03719131 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
186	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Administration of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab Versus Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases. NCT04511013 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04511013 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
187	clinicaltrials.gov. Tocilizumab, Ipilimumab, and Nivolumab for the Treatment of Advanced Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, or Urothelial Carcinoma. NCT04940299 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04940299 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Opdualag in Metastatic Uveal Melanoma. NCT05077280 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077280 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Anti-SEMA4D Monoclonal Antibody VX15/2503 With Nivolumab or Ipilimumab in Treating Patients With Stage III or IV Melanoma. NCT03425461 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03425461 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. Testing Treatment With Ipilimumab and Nivolumab Compared to Treatment With Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma. NCT03033576 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033576 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. NCT03563729 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03563729 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
192	clinicaltrials.gov. TIL and Anti-PD1 in Metastatic Melanoma. NCT03638375 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638375 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
193	clinicaltrials.gov. Multiple Class I Peptides & Montanide ISA 51 VG w Escalating Doses of Anti-PD-1 ab BMS936558. NCT01176461 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01176461 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
194	clinicaltrials.gov. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02224781 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
195	clinicaltrials.gov. Nivolumab With Trametinib and Dabrafenib, or Encorafenib and Binimetinib in Treating Patients With BRAF Mutated Metastatic or Unresectable Stage III-IV Melanoma. NCT02910700 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02910700 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
196	clinicaltrials.gov. Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma. NCT02652455 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02652455 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01940809 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
198	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736123 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
199	clinicaltrials.gov. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220009 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. A Pilot Study Using Short-Term Cultured Anti-Tumor Autologous Lymphocytes. NCT03526185 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526185 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
201	clinicaltrials.gov. Intrathecal Double Checkpoint Inhibition. NCT05598853 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05598853 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
202	clinicaltrials.gov. Study to Assess the Safety of Nivolumab in the Treatment of Metastatic Melanoma, Lung Cancer, Renal Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adults in Mexico. NCT03161613 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03161613 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
203	clinicaltrials.gov. Evaluating the Effect of Nivolumab for Patients With In-transit Metastases Treated With Isolated Limb Perfusion. NCT03685890 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03685890 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. BiCaZO: A Study Combining Two Immunotherapies (Cabozantinib and Nivolumab) to Treat Patients With Advanced Melanoma or Squamous Cell Head and Neck Cancer, an immunoMATCH Pilot Study. NCT05136196 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05136196 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
205	clinicaltrials.gov. Adoptive Cell Therapy Following a Non-myeloablative, Lymphodepleting Induction Regimen in Metastatic Melanoma Patients. NCT03166397 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03166397 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. Fecal Microbial Transplantation in Combination With Immunotherapy in Melanoma Patients (MIMic). NCT03772899 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03772899 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
207	clinicaltrials.gov. Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. NCT05341349 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05341349 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
208	clinicaltrials.gov. Adjuvant Therapy Based on Pathologic Response After Neoadjuvant Encorafenib Binimetinib in Melanoma. NCT04741997 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04741997 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
209	clinicaltrials.gov. Personalized Neo-Antigen Peptide Vaccine for the Treatment of Stage IIIC-IV Melanoma or Hormone Receptor Positive Her2 Negative Metastatic Refractory Breast Cancer. NCT05098210 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05098210 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
210	clinicaltrials.gov. TNF in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy. NCT03348891 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348891 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
211	clinicaltrials.gov. A Study of Treatment Patterns and Outcomes in Participants With Stage IIIA Melanoma Receiving Adjuvant Systemic Therapy. NCT05432622 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05432622 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
212	clinicaltrials.gov. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT02977052 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02977052 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice. NCT02847728 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847728 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02621515 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. Predictive Clinical Features for Response to Adjuvant Immunotherapy in Stage II,III and IV Resected Melanoma. NCT05527795 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05527795 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
216	clinicaltrials.gov. Multi-Centre, Retrospective, Open Label Study, to Validate ML-PrediCare by Patients With Melanoma Under 1st and 2nd Lines of Immunotherapy. NCT02581228 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581228 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. Retrospective Assessment of Adverse Events-related Healthcare Resource Utilization and Costs of Immune Checkpoint Inhibitor and Targeted Therapy for Adjuvant Treatment of Melanoma. NCT05714371 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05714371 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
218	clinicaltrials.gov. CD40 Agonistic Antibody APX005M in Combination With Nivolumab. NCT03123783 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123783 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
219	clinicaltrials.gov. A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer. NCT02897765 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02897765 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. IL2 Imaging in Metastatic Melanoma. NCT02922283 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922283 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
221	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. NCT02519322 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02519322 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
222	clinicaltrials.gov. Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I-IV Melanoma. NCT04697576 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04697576 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. Immunological Functionnal Test Validation to Predict Melanoma Metastatic Patient Response to Checkpoint Inhibitors. NCT05649683 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05649683 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
224	clinicaltrials.gov. Adjuvant Treatment Determined By Pathological Response To Neoadjuvant Nivolumab. NCT04013854 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04013854 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. RATIO: Rational Approach To Immuno-Oncology. NCT02700971 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02700971 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
226	clinicaltrials.gov. Study of Adjuvant Immunotherapy With EVX-02 and Anti-PD-1. NCT04455503 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04455503 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
227	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Melanoma (Morpheus-Melanoma). NCT05116202 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05116202 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
228	clinicaltrials.gov. QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. NCT03167177 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03167177 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
229	clinicaltrials.gov. A Study of Glematumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. NCT02302339 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02302339 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
230	clinicaltrials.gov. Treatment Patterns and Outcomes of Targeted Therapy and Immunotherapy Among BRAF-Positive Melanoma Patients Treated in the Adjuvant Setting and Among BRAF-Positive Metastatic Melanoma Patients With Low Tumor Burden. NCT05611229 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05611229 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
231	clinicaltrials.gov. 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. NCT02796352 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796352 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
232	clinicaltrials.gov. A First-in-human (FIH) Combination Treatment Study With a Single Dose Level of BMC128. NCT05354102 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05354102 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
233	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Pembrolizumab and Lenvatinib for Mucosal Melanoma. NCT05545969 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05545969 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
234	clinicaltrials.gov. MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable Neuroblastoma RAS (NRAS) Melanoma. NCT03979651 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979651 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
235	clinicaltrials.gov. Effect of Diet on the Immune System in Patients With Stage III-IV Melanoma Receiving Immunotherapy, DIET Study. NCT04645680 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04645680 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
236	clinicaltrials.gov. BLOOD Groups as Biomarker to Optimize Odds of Response to Anti-PD-1 Drugs. NCT04473027 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04473027 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
237	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03122522 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
238	clinicaltrials.gov. Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Nivolumab+Ipilimumab. NCT04074967 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04074967 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
239	clinicaltrials.gov. Survival Study for Participants Treated With Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy. NCT03438279 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03438279 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
240	clinicaltrials.gov. Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting PD-1. NCT03313544 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313544 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
241	clinicaltrials.gov. Pembrolizumab Effects on NK Cell Exhaustion in Melanoma (Merck NK-IIT). NCT03241927 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241927 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
242	clinicaltrials.gov. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. NCT03025256 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025256 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
243	clinicaltrials.gov. A Study of BMS-986253 in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Cancers. NCT03400332 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03400332 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
244	clinicaltrials.gov. Definition of an Immune Signature Predictive of Anti-PD1 (Programmed Death-1) Antibody in the Treatment of Advanced Melanoma. NCT02938728 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938728 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
245	clinicaltrials.gov. Evaluation of Sphingolipids as Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitor Response in Melanoma Patients. NCT03627026 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627026 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
246	clinicaltrials.gov. A Study To See Why Patients Agree To or Decline To Have Treatment After Surgery. NCT03843593 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03843593 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
247	clinicaltrials.gov. Immune Monitoring in Metastatic Melanoma. NCT04158544 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158544 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
248	clinicaltrials.gov. Polish Microbiome Map. NCT04169867 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04169867 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
249	clinicaltrials.gov. ATL001 in Patients With Metastatic or Recurrent Melanoma. NCT03997474 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997474 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
250	clinicaltrials.gov. 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. NCT04860076 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860076 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
251	clinicaltrials.gov. Pilot Study of Biomarkers of Response to Immune Checkpoint Blockade in Metastatic Melanoma. NCT03356470 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03356470 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
252	clinicaltrials.gov. 68Ga-grazytracer PET/CT in Subjects With Non-small Cell Lung Cancer or Melanoma. NCT05000372 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05000372 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
253	clinicaltrials.gov. Bone Loss in Melanoma Survivors Receiving Immunotherapy. NCT04516122 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04516122 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
254	clinicaltrials.gov. Biomarker-driven Therapy for Melanoma. NCT05063058 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05063058 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
255	clinicaltrials.gov. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02763761 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
256	clinicaltrials.gov. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00441337 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
257	clinicaltrials.gov. Camu-Camu Prebiotic and Immune Checkpoint Inhibition in Patients With Non-small Cell Lung Cancer and Melanoma. NCT05303493 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05303493 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
258	clinicaltrials.gov. Safety of SBRT With Anti-PD1 and Anti-IL-8 for the Treatment of Multiple Metastases in Advanced Solid Tumors. NCT04572451 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04572451 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
259	clinicaltrials.gov. Fecal Microbial Transplantation Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma. NCT04951583 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04951583 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
260	clinicaltrials.gov. Fecal Microbiota Transplant (FMT) in Melanoma Patients. NCT03341143 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341143 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
261	clinicaltrials.gov. ADP-A2M4CD8 as Monotherapy or in Combination With Either Nivolumab or Pembrolizumab in HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). NCT04044859 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044859 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
262	clinicaltrials.gov. Study of RP1 Monotherapy and RP1 in Combination With Nivolumab. NCT03767348 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767348 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
263	clinicaltrials.gov. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of NKTR-214 in Combination With Nivolumab and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Advanced Solid Tumors. NCT02983045 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02983045 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
264	clinicaltrials.gov. Immunotherapy or Targeted Therapy With or Without Stereotactic Radiosurgery for Patients With Brain Metastases From Melanoma or Non-small Cell Lung Cancer. NCT05522660 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05522660 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
265	clinicaltrials.gov. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03326258 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326258 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
266	clinicaltrials.gov. Validation of Molecular Diagnostic Assays to Detect Cancer Biomarkers in Blood and Primary Tumor in HNSCC/NSCLC/Melanoma. NCT04490564 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04490564 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
267	clinicaltrials.gov. BioForte Technology for in Silico Identification of Candidates for a New Microbiome-based Therapeutics and Diagnostics. NCT04136470 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04136470 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
268	clinicaltrials.gov. Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. NCT03645928 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03645928 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
269	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Leptomeningeal Metastases. NCT02939300 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939300 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
270	clinicaltrials.gov. Nivolumab (Opdivo®) Plus ABI-009 (Nab-rapamycin) for Advanced Sarcoma and Certain Cancers. NCT03190174 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03190174 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
271	clinicaltrials.gov. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. NCT03511391 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03511391 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
272	clinicaltrials.gov. Nodal Radiation Therapy for Sentinel Lymph Node Positive Melanoma. NCT04594187 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04594187 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
273	clinicaltrials.gov. Medico-economic Evaluation Comparing the Impact of the New Fixed-dose Nivolumab Regimen With the Old mg/kg Regimen in the Management of Patients With Metastatic Cancer. NCT05380336 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05380336 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
274	clinicaltrials.gov. PAK4 and NAMPT in Patients With Solid Malignancies or NHL (PANAMA). NCT02702492 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02702492 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
275	clinicaltrials.gov. Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. NCT04114136 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114136 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
276	clinicaltrials.gov. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204). NCT02327078 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02327078 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
277	clinicaltrials.gov. Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. NCT04107168 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04107168 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
278	clinicaltrials.gov. Identification of Predictive Parameters for Colitis in Melanoma Patients Treated With Immunotherapy.. NCT02600143 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02600143 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
279	clinicaltrials.gov. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549. NCT02637531 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637531 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
280	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. NCT03633110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03633110 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
281	clinicaltrials.gov. A Two-arm (Phase 2) Exploratory Study of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Nab-paclitaxel and Carboplatin in Early Stage NSCLC in China. NCT04015778 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04015778 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
282	clinicaltrials.gov. ACTengine [®] IMA203/IMA203CD8 as Monotherapy or in Combination With Nivolumab in Recurrent and/or Refractory Solid Tumors. NCT03686124 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686124 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
283	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study to Assess the Safety, Tolerability and Effectiveness of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors. NCT01968109 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968109 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
284	clinicaltrials.gov. Study of Nivolumab in Combination With Gemcitabine/Cisplatin or Ipilimumab for Patients With Advanced Unresectable Biliary Tract Cancer. NCT03101566 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101566 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
285	clinicaltrials.gov. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread. NCT02658890 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02658890 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
286	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730639 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
287	clinicaltrials.gov. Study of VE800 and Nivolumab in Patients With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. NCT04208958 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04208958 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
288	clinicaltrials.gov. Screening Trial of Nivolumab With Image Guided, Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) Versus Nivolumab Alone in Patients With Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). NCT02684253 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684253 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
289	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Treating Patients With Metastatic Adrenocortical Cancer. NCT02720484 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02720484 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
290	clinicaltrials.gov. Intratumoral Tilsotolimod, a TLR-9 Agonist, Together With Intratumoral Ipilimumab and Intravenous Nivolumab in Patients With Advanced Cancers. NCT04270864 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04270864 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
291	clinicaltrials.gov. Trial of Anti-PD-1 (Nivolumab) in Bladder Cancer Patients Recently Treated With Intravesical BCG Immunotherapy. NCT03106610 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03106610 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
292	clinicaltrials.gov. Ipilimumab and Nivolumab in Treating Patients With Recurrent Stage IV HER2 Negative Inflammatory Breast Cancer. NCT02892734 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02892734 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
293	clinicaltrials.gov. A Study of Subcutaneous Nivolumab Monotherapy With or Without Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (rHuPH20). NCT03656718 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03656718 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
294	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Veliparib in Treating Patients With Recurrent or Refractory Stage IV Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Lymphoma With or Without Alterations in DNA Repair Genes. NCT03061188 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061188 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
295	clinicaltrials.gov. Nivolumab and HPV-16 Vaccination in Patients With HPV-16 Positive Incurable Solid Tumors. NCT02426892 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02426892 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
296	clinicaltrials.gov. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. NCT03693014 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03693014 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
297	clinicaltrials.gov. Lirilumab and Nivolumab With 5-Azacitidine in Patients With Myelodysplastic Syndromes (MDS). NCT02599649 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02599649 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
298	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Recurrent and/or Metastatic SCCHN. NCT03226756 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03226756 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
299	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Metformin Hydrochloride in Treating Patients With Stage III-IV Non-small Cell Lung Cancer That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03048500 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03048500 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
300	clinicaltrials.gov. A Study of Ad-RTS-hIL-12 With Veledimex in Combination With Nivolumab in Subjects With Glioblastoma; a Substudy to ATI001-102. NCT03636477 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03636477 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
301	clinicaltrials.gov. Double Immune Checkpoint Inhibitors in PD-L1-positive Stage IV Non-small Lung CancEr. NCT03469960 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03469960 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
302	clinicaltrials.gov. Intermittent Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma Patients Treated With Ipilimumab and Nivolumab. NCT03126331 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126331 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
303	clinicaltrials.gov. Nivolumab Plus Standard Dose Bevacizumab Versus Nivolumab Plus Low Dose Bevacizumab in GBM. NCT03452579 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452579 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
304	clinicaltrials.gov. CheckpOiNt Blockade For Inhibition of Relapsed Mesothelioma. NCT03063450 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03063450 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
305	clinicaltrials.gov. Phase II Sequential Treatment Trial of Single Agent Nivolumab, Then Combination Ipilimumab + Nivolumab in Metastatic or Unresectable Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ANZUP1602). NCT03177239 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03177239 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
306	clinicaltrials.gov. Phase I Multicenter Trial Combining Nivolumab, Ipilimumab and Hypo-fractionated Radiotherapy for Pretreated Advanced Stage Non-small Cell Lung Cancer Patients. NCT03509584 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509584 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
307	clinicaltrials.gov. Nivolumab With Epstein Barr Virus Specific T Cells (EBVSTS), Relapsed/Refractory EBV Positive Lymphoma (PREVALE). NCT02973113 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973113 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
308	clinicaltrials.gov. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Melanoma. NCT01993719 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01993719 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
309	clinicaltrials.gov. Nivolumab in Prostate Cancer With DNA Repair Defects (ImmunoProst Trial). NCT03040791 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040791 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
310	clinicaltrials.gov. Immune Checkpoint Inhibitors and Pre-existing Autoimmune Diseases. NCT03140137 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03140137 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
311	clinicaltrials.gov. A Study of BMS-986340 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab or Docetaxel in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT04895709 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04895709 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
312	clinicaltrials.gov. A Study of DF6002 Alone and in Combination With Nivolumab. NCT04423029 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04423029 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
313	clinicaltrials.gov. Cytokine Microdialysis for Real-Time Immune Monitoring in Glioblastoma Patients Undergoing Checkpoint Blockade. NCT03493932 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03493932 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
314	clinicaltrials.gov. Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers. NCT03816332 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816332 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
315	clinicaltrials.gov. A Study Evaluating the Drug Levels of Ipilimumab Given Under the Skin Alone and in Combination With Nivolumab in Multiple Tumor Types. NCT04311710 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04311710 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
316	clinicaltrials.gov. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
317	clinicaltrials.gov. Prophylactic Mesalamine to Prevent Colitis Following Treatment With Ipilimumab/Nivolumab (Ipi/Nivo). NCT05663775 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05663775 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
318	clinicaltrials.gov. Sequential Immuno Apheresis Plasma Volume Escalation Cohort Study of Reduction of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 (sTNFR1/2) With or Without Nivolumab in Patients With Inoperable or Metastatic Solid Tumors. NCT04142931 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04142931 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
319	clinicaltrials.gov. Real World Study of Four PD-1 Agents in China. NCT03966456 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966456 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
320	clinicaltrials.gov. Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV. NCT04514484 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04514484 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
321	clinicaltrials.gov. In Situ, Autologous Therapeutic Vaccination Against Solid Cancers With Intratumoral Hiltonol [®] . NCT02423863 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02423863 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
322	clinicaltrials.gov. Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. NCT03229278 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
323	clinicaltrials.gov. CAcTUS - Circulating Tumour DNA Guided Switch. NCT03808441 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03808441 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
324	clinicaltrials.gov. Evaluation of Vascular Toxicity of Immune Checkpoint Inhibitors in Patients Head and Neck or Lung Cancer. NCT05655663 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05655663 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
325	clinicaltrials.gov. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03841110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841110 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
326	clinicaltrials.gov. TIL Therapy in Combination With Checkpoint Inhibitors for Metastatic Ovarian Cancer. NCT03287674 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287674 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
327	clinicaltrials.gov. QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. NCT03228667 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03228667 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
328	clinicaltrials.gov. Exercise to Boost Response to Checkpoint Blockade Immunotherapy. NCT05358938 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05358938 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
329	clinicaltrials.gov. Recombinant Interleukin-15 in Combination With Checkpoint Inhibitors Nivolumab and Ipilimumab in People With Refractory Cancers. NCT03388632 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03388632 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
330	clinicaltrials.gov. Cadonilimab for PD-1/PD-L1 Blockade-refractory, MSI-H/dMMR, Advanced Colorectal Cancer. NCT05426005 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05426005 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
331	clinicaltrials.gov. Study of RP2 Monotherapy and RP2 in Combination With Nivolumab in Patients With Solid Tumors. NCT04336241 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04336241 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
332	clinicaltrials.gov. The Effect of Diet and Exercise on ImmuNotherapy and the Microbiome (EDEN). NCT04866810 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04866810 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
333	clinicaltrials.gov. Anti-CTLA-4 Antibody Followed by Anti-PD-1 Antibody in Recurrent or Metastatic NSCLC. NCT03527251 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03527251 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
334	clinicaltrials.gov. SAINT:Trabectedin, Ipilimumab and Nivolumab as First Line Treatment for Advanced Soft Tissue Sarcoma. NCT03138161 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03138161 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
335	clinicaltrials.gov. Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases. NCT02978404 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978404 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
336	clinicaltrials.gov. Impact of Immunotherapy on the Sperm Count of Patients With Cancer. NCT04554030 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04554030 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
337	clinicaltrials.gov. Predicting Response to PD-1 Checkpoint Blockade Using Deep Learning Analysis of Imaging and Clinical Data. NCT05711914 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05711914 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
338	clinicaltrials.gov. De-escalation Immunotherapy mAintenance Duration Trial for Stage IV Lung Cancer Patients With Disease Control After Chemo-immunotherapy Induction. NCT05255302 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05255302 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
339	clinicaltrials.gov. Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. NCT04902040 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04902040 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
340	clinicaltrials.gov. Combination Immunotherapy-Ipilimumab-Nivolumab-Dendritic Cell p53 Vac - Patients With Small Cell Lung Cancer (SCLC). NCT03406715 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406715 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
341	clinicaltrials.gov. Immune Related-adverse Events in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. NCT04268368 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04268368 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
342	clinicaltrials.gov. Immunotherapy in Patient With Poor General Condition. NCT04108026 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04108026 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
343	clinicaltrials.gov. Study of Cabiralizumab in Combination With Nivolumab in Patients With Selected Advanced Cancers. NCT02526017 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02526017 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
344	clinicaltrials.gov. NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. NCT03589339 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03589339 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
345	clinicaltrials.gov. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126110 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
346	clinicaltrials.gov. Breathomics as Predictive Biomarker for Checkpoint Inhibitor Response. NCT04146064 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04146064 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
347	clinicaltrials.gov. Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. NCT02419495 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02419495 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
348	clinicaltrials.gov. A Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Participants With Advanced or Metastatic Malignancies (ECHO-208). NCT03347123 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03347123 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
349	clinicaltrials.gov. A Study of TSR-022 in Participants With Advanced Solid Tumors (AMBER). NCT02817633 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02817633 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
350	clinicaltrials.gov. A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03872947 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03872947 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
351	clinicaltrials.gov. REVEAL Study of NKTR-262 in Combination With NKTR-214 and Nivolumab in Patients With Locally Advanced / Metastatic Solid Tumor Malignancies. NCT03435640 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03435640 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
352	clinicaltrials.gov. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). NCT02465060 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
353	clinicaltrials.gov. A Study of CM24 in Combination With Nivolumab in Adults With Advanced Solid Tumors. NCT04731467 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04731467 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
354	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Dual Checkpoint Inhibition and Cryoablation in Relapsed/Refractory Pediatric Solid Tumors. NCT05302921 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05302921 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
355	clinicaltrials.gov. A Phase 1/2 Study of BA3071. NCT05180799 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05180799 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
356	clinicaltrials.gov. A Study of BMS-986249 Alone and in Combination With Nivolumab in Advanced Solid Tumors. NCT03369223 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369223 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
357	clinicaltrials.gov. Improved Therapy Response Assessment in Metastatic Brain Tumors. NCT03458455 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458455 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
358	clinicaltrials.gov. A Study of Gene Edited Autologous Neoantigen Targeted TCR T Cells With or Without Anti-PD-1 in Patients With Solid Tumors. NCT03970382 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03970382 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
359	clinicaltrials.gov. Neoadjuvant Immunotherapy in Brain Metastases. NCT04434560 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04434560 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
360	clinicaltrials.gov. A Study of Bempegaldesleukin (BEMPEG: NKTR-214) in Combination With Nivolumab in Children, Adolescents and Young Adults With Recurrent or Treatment-resistant Cancer. NCT04730349 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730349 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
361	clinicaltrials.gov. CIVO Intratumoural Microdosing of Anti-Cancer Therapies in Australia. NCT04891718 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04891718 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
362	clinicaltrials.gov. A Study Exploring the Safety and Efficacy of INCAGN01949 in Combination With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03241173 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03241173 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
363	clinicaltrials.gov. A Study of Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Nivolumab in Chinese Subjects With Previously Treated Advanced or Recurrent Solid Tumors. NCT02593786 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02593786 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
364	clinicaltrials.gov. Study of IMM 101 in Combination With Standard of Care in Patients With Metastatic or Unresectable Cancer. NCT03009058 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009058 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
365	clinicaltrials.gov. FT538 in Combination With Monoclonal Antibodies in Advanced Solid Tumors. NCT05069935 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069935 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
366	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT02009449 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009449 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
367	clinicaltrials.gov. Testing the Addition of the Pill Chemotherapy, Cabozantinib, to the Standard Immune Therapy Nivolumab Compared to Standard Chemotherapy for Non-small Cell Lung Cancer. NCT04310007 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04310007 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
368	clinicaltrials.gov. Immunotherapy With Nivolumab and Ipilimumab Followed by Nivolumab or Nivolumab With Cabozantinib for Patients With Advanced Kidney Cancer, The PDIGREE Study. NCT03793166 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793166 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
369	clinicaltrials.gov. Testing Immunotherapy Versus Observation in Patients With HPV Throat Cancer. NCT03811015 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03811015 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
370	clinicaltrials.gov. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Rare Tumors. NCT02834013 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834013 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
371	clinicaltrials.gov. Pan Tumor Nivolumab Rollover Study. NCT03899155 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899155 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
372	clinicaltrials.gov. Analysis of Reporting of Cutaneous Toxicities Associated With Immune Checkpoint Inhibitors. NCT04898751 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04898751 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
373	clinicaltrials.gov. Evaluating Length of Treatment With PD-1/PD-L1 Inhibitor in Advanced Solid Tumors. NCT04157985 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04157985 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
374	clinicaltrials.gov. Trying to Find the Correct Length of Treatment With Immune Checkpoint Therapy. NCT04637594 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637594 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
375	clinicaltrials.gov. A Trial of PF-07901800 (TTI-621) for Patients With Hematologic Malignancies and Selected Solid Tumors. NCT02663518 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02663518 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
376	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of p53 Gene Therapy Combined With Immune Checkpoint Inhibitors in Solid Tumors.. NCT03544723 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03544723 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
377	clinicaltrials.gov. Immunological Variables Associated to ICI Toxicity in Cancer Patients. NCT05429866 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05429866 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
378	clinicaltrials.gov. Trial of Intratumoral Injections of TTI-621 in Subjects With Relapsed and Refractory Solid Tumors and Mycosis Fungoides. NCT02890368 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02890368 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
379	clinicaltrials.gov. Nivolumab With Vismodegib in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome. NCT03767439 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03767439 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
380	clinicaltrials.gov. 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). NCT02194738 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194738 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
381	clinicaltrials.gov. 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. NCT02693535 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693535 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
382	clinicaltrials.gov. Risk Factors of Immune-Checkpoint Inhibitors Mediated Liver, Gastrointestinal, Endocrine and Skin Toxicity. NCT04631731 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04631731 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
383	clinicaltrials.gov. Investigation of Circulating Tumor Cells From Cancer Patients Undergoing Radiation Therapy. NCT02449837 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449837 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
384	clinicaltrials.gov. Adjuvant Nivolumab Treatment in Stage II (IIA, IIB, IIC) High-risk Melanoma. NCT04309409 [Internet]. Adresse: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04309409 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
ICTRP WHO		
385	ICTRP WHO. A Study of IO102/IO103, Nivolumab, and Relatlimab in People With Melanoma. NCT05912244 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05912244 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
386	ICTRP WHO. Immunotherapy in Combination With Prednisone and Sirolimus for Kidney Transplant Recipients With Unresectable or Metastatic Skin Cancer. NCT05896839 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05896839 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
387	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Similarity of ABP 206 Compared With OPDIVO® (Nivolumab) in Subjects With Resected Melanoma. NCT05907122 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05907122 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
388	ICTRP WHO. Crizanzumab Alone or in Combination With Nivolumab for Glioblastoma and Melanoma With Brain Metastases. NCT05909618 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05909618 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
389	ICTRP WHO. A Study Comparing 3 Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, Pembrolizumab) to 2 Study Medicines (Ipilimumab and Nivolumab) in Patients With Advanced Melanoma. NCT05926960 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05926960 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
390	ICTRP WHO. This is a phase 3 study to compare investigational drug HBI-8000 Combined With Nivolumab vs. Nivolumab in patients with Advanced Melanoma (skin cancer). CTRI/2023/03/050971 [Internet]. Adresse: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=77167 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
391	ICTRP WHO. Integrated Analysis of Post Marketing Survey for Nivolumab. JPRN-UMIN000048892 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000055680 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
392	ICTRP WHO. REFINE - a randomised control trial testing reduced intensity immunotherapy across different cancers. ISRCTN79455488 [Internet]. Adresse: https://www.isrctn.com/ISRCTN79455488 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
393	ICTRP WHO. Early detection of side effects in patients with metastatic melanoma receiving immune checkpoint inhibitor therapy by investigation of the CD8+ immune infiltrate using [89Zr]Zr-Df-IAB22M2C-PET. DRKS00028982 [Internet]. Adresse: http://drks.de/en/trial/DRKS00028982 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
394	ICTRP WHO. 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. JPRN-jRCT2051210120 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2051210120 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
395	ICTRP WHO. Phase Ib/II study of Azacitidine and Carboplatin priming for Ipilimumab and Nivolumab re-challenge in patients with advanced melanoma who are resistant to immunotherapy.. ACTRN12621001155886 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12621001155886.aspx . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
396	ICTRP WHO. Phase 2, Open-label, study of the safety and efficacy of TM5614 in combination with Nivolumab in patients with unresectable malignant melanoma. JPRN-jRCT2021210029 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021210029 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
397	ICTRP WHO. DETECTION Trial: Using blood tests to guide early treatment of relapse in early stage melanoma. ISRCTN94991276 [Internet]. Adresse: https://www.isrctn.com/ISRCTN94991276 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
398	ICTRP WHO. Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis.. NL9473 [Internet]. Adresse: https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/25676 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
399	ICTRP WHO. Feasibility study on electronically aided patient management “Kaiku Health” to improve early detection of adverse events in melanoma patients under immune-oncology (IO) combination therapy. DRKS00024401 [Internet]. Adresse: http://drks.de/en/trial/DRKS00024401 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
400	ICTRP WHO. A study combining blood pressure medication with standard treatment in advanced melanoma. ACE-IT-001. ACTRN12621000156886 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12621000156886.aspx . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
401	ICTRP WHO. Carbon-ion radiotherapy followed by Nivolumab for primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. JPRN-UMIN000042226 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000048210 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
402	ICTRP WHO. Phase II trial on Programmed death-One inhibitor plus RadioThERapy in patients with Metastatic Mucosal Melanoma. JPRN-jRCT1051200028 [Internet]. Adresse: https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1051200028 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
403	ICTRP WHO. Biomarker Study for Combined nivolumab and ipilimumab in Fecal microbiota metabolites of Advanced malignant melanoma. JPRN-UMIN000039666 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000045161 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
404	ICTRP WHO. Enhancing patients defense against TB for early recovery.. CTRI/2020/03/023815 [Internet]. Adresse: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=37449 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
405	ICTRP WHO. Metastatic Melanoma Patients Under Immunotherapy: Monitoring of Therapeutic Success Using Liquid Biopsy and PET/CT in a Prospective Study. DRKS00017724 [Internet]. Adresse: http://drks.de/en/trial/DRKS00017724 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
406	ICTRP WHO. Anti-PD-1 agent with radiotherapy in previously untreated, surgically unresectable metastatic melanoma. KCT0004145 [Internet]. Adresse: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=14235 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
407	ICTRP WHO. A Phase II Study of Nivolumab in Combination with Radiation Therapy as Definitive Treatment for Patients with Locally Advanced, Unresectable Head and Neck Mucosal Melanoma.. KCT0004049 [Internet]. Adresse: https://cris.nih.go.kr/cris/search/detailSearchEn.do?seq=23217 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
408	ICTRP WHO. High Dose IL-2 in Combination With Anti-PD-1 in Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. NCT03889782 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03889782 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
409	ICTRP WHO. A study combining 2 medications against cancer (Nivolumab and Celecoxib). EUCTR2019-000572-41-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000572-41 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
410	ICTRP WHO. 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. DRKS00016064 [Internet]. Adresse: http://drks.de/en/trial/DRKS00016064 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
411	ICTRP WHO. Follow-up survey of nivolumab, pembrolizumab and ipilimumab in Sapporo City General Hospital. JPRN-UMIN000034302 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039031 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
412	ICTRP WHO. Safe Stop Onderzoek: het eerder staken van nivolumab of pembrolizumab bij patiënten met gevorderd melanoom die goed reageren op deze behandeling. NTR7502 [Internet]. Adresse: https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/21032 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
413	ICTRP WHO. Prospective observational study of Japanese melanoma patients treated with combination therapy using nivolumab and ipilimumab. JPRN-UMIN000031736 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036236 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
414	ICTRP WHO. 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. DRKS00014063 [Internet]. Adresse: http://drks.de/en/trial/DRKS00014063 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
415	ICTRP WHO. Phase II trial on Programmed death-One inhibitor plus RadioThERapy in patients with Metastatic Mucosal Melanoma. JPRN-UMIN000030533 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000034817 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
416	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Combined With Nivolumab, Compared to Nivolumab by Itself, in Patients With Advanced Melanoma. JPRN-JapicCTI-183835 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-183835 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
417	ICTRP WHO. Novel Triple Combination Immunotherapy for Patients with Metastatic Melanoma. ACTRN12617001621303 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12617001621303.aspx . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
418	ICTRP WHO. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. JPRN-UMIN000028628 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000032762 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
419	ICTRP WHO. A Phase Ib/II Trial of Ipilimumab-Nivolumab-Denosumab and Nivolumab-Denosumab in Patients with Unresectable Stage III and IV Melanoma. ACTRN12617000772347 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000772347.aspx . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
420	ICTRP WHO. Combination therapy of immuno checkpoint inhibitors and radiosensitization treatment for metastatic melanoma. JPRN-UMIN000026925 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030884 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
421	ICTRP WHO. A phase I/II study with adoptive TIL-therapy in combination with anti-PD1 (Nivolumab) in patients with metastatic skin melanoma. EUCTR2016-004426-41-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004426-41 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
422	ICTRP WHO. 64Cu-DOTA-nivolumab PET imaging in patients with malignant melanoma or non-small cell lung cancer.. JPRN-UMIN000026658 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030609 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
423	ICTRP WHO. Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers. NCT02978625 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978625 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
424	ICTRP WHO. Drug Use-Results Survey of OPDIVO (malignant melanoma). JPRN-JapicCTI-163272 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163272 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
425	ICTRP WHO. A Phase II study of ONO-4538 (ONO-4538-31). JPRN-JapicCTI-153108 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153108 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
426	ICTRP WHO. A Phase I Trial of Combined immunotherapy with nivolumab and interferon-beta in Patients with advanced melanoma.. JPRN-UMIN000020222 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000023357 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
427	ICTRP WHO. EXPANDED ACCESS PROGRAM WITH NIVOLUMAB FOR SUBJECTS WITH HISTOLOGICALLY CONFIRMED STAGE III (UNRESECTABLE) OR STAGE IV MELANOMA PROGRESSING POST PRIOR SYSTEMIC TREATMENT CONTAINING AN ANT-CTLA-4 MONOCLONAL ANTIBODY.. PER-012-15 [Internet]. Adresse: https://www.ins.gob.pe/ensayosclnicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=012-15 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
428	ICTRP WHO. CheckMate 238: CHECKpoint pathway and nivoluMab clinical Trial Evaluation 238. JPRN-JapicCTI-152945 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152945 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
429	ICTRP WHO. A Phase II combination study of ONO-4538 (ONO-4538-17). JPRN-JapicCTI-152869 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152869 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
430	ICTRP WHO. Clinical Research on the efficacy evaluation and the biomarker of nivolumab to an advance malignant melanoma. JPRN-UMIN000016608 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000019276 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
431	ICTRP WHO. A phase II study of nivolumab and nivolumab combined with ipilimumab in patients with melanoma brain metastases (ABC - Anti-PD1 Brain Collaboration Study). ACTRN12614001315606 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12614001315606.aspx . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
432	ICTRP WHO. A phase II trial of nivolumab in advanced mucosal melanoma. JPRN-UMIN000015845 [Internet]. Adresse: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018439 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
433	ICTRP WHO. A phase II study of ONO-4538 (ONO-4538-08). JPRN-JapicCTI-142533 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142533 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
434	ICTRP WHO. Radiotherapy, Ipilimumab and Nivolumab in Metastatic Melanoma.. ACTRN12613000385741 [Internet]. Adresse: https://anzctr.org.au/ACTRN12613000385741.aspx . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
435	ICTRP WHO. A Phase II study of ONO-4538 (ONO-4538-02). JPRN-JapicCTI-111681 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-111681 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
436	ICTRP WHO. REduced Frequency ImmuNE Checkpoint Inhibition in Cancers. NCT04913025 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04913025 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
437	ICTRP WHO. Circulating Tumour DNA guidEd Therapy for Stage IIB/C mElanoma After surgiCal resecTION. NCT04901988 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04901988 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
438	ICTRP WHO. Pharmacokinetic Profiling of Pembrolizumab and Nivolumab in Patients With Melanoma and/or Non-Small Cell Lung Cancer. NCT05740501 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05740501 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
439	ICTRP WHO. Phase 2 Study of Encorafenib and Binimetinib Plus Pembrolizumab in Participants With BRAF V600E/K Mutation-Positive Melanoma Who Progressed During or After Prior Treatment with Anti-PD-1 Therapy. EUCTR2021-003640-24-PL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003640-24 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
440	ICTRP WHO. Aerosolized Sargramostim Added to Immunotherapy for the Treatment of Patients With Metastatic Melanoma to the Lung. NCT05717140 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05717140 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
441	ICTRP WHO. Pilot Study of Nivolumab w/Ipilimumab or Relatlimab in Surgically Resectable Melanoma Brain Metastases. NCT05704933 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05704933 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
442	ICTRP WHO. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Relatlimab in Patients With Active Melanoma Brain Metastases. NCT05704647 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05704647 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
443	ICTRP WHO. Prophylactic Mesalamine to Prevent Colitis Following Treatment With Ipilimumab/Nivolumab (Ipi/Nivo). NCT05663775 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05663775 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
444	ICTRP WHO. Memory-Like Natural Killer Cells With Nivolumab and Relatlimab in Advanced or Metastatic Melanoma After Progression on Checkpoint Inhibitors. NCT05629546 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05629546 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
445	ICTRP WHO. A Study of Subcutaneous Nivolumab + Relatlimab Fixed-dose Combination (FDC) in Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma. NCT05625399 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05625399 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
446	ICTRP WHO. Treatment Patterns and Outcomes of Targeted Therapy and Immunotherapy Among BRAF-Positive Melanoma Patients Treated in the Adjuvant Setting and Among BRAF-Positive Metastatic Melanoma Patients With Low Tumor Burden. NCT05611229 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05611229 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
447	ICTRP WHO. Intrathecal Double Checkpoint Inhibition. NCT05598853 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05598853 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
448	ICTRP WHO. Safe Stop Ipilimumab-nivolumab (IPI-NIVO) Trial. NCT05652673 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05652673 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
449	ICTRP WHO. Study of CBL0137 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab Therapy in Melanoma. NCT05498792 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05498792 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
450	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Switch in Adjuvant Melanoma and Bladder Cancer. NCT05496192 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05496192 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
451	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab IV to Subcutaneous Switch in Adjuvant Melanoma and Bladder Cancer. EUCTR2022-000294-67-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000294-67 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
452	ICTRP WHO. Interleukin-6 Receptor Inhibitor Sarilumab in Combination With Ipilimumab, Nivolumab and Relatlimab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT05428007 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05428007 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
453	ICTRP WHO. A Phase 2 Clinical Trial of Neoadjuvant Relatlimab and Nivolumab in High Risk, Clinical Stage II Cutaneous Melanoma. NCT05418972 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05418972 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
454	ICTRP WHO. A first-in-human clinical trial in adult patients with metastatic or recurrent melanoma of a personalised therapy targeting specific mutations that occur in all cancer cells within a single patient.. EUCTR2018-003446-16-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003446-16 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
455	ICTRP WHO. Axitinib and Nivolumab for the Treatment of Mucosal Melanoma. NCT05384496 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05384496 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
456	ICTRP WHO. A First-in-human (FIH) Combination Treatment Study With a Single Dose Level of BMC128. NCT05354102 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05354102 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
457	ICTRP WHO. Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. NCT05341349 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05341349 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
458	ICTRP WHO. A Study to Compare Nivolumab Administered Subcutaneously vs Intravenous in Melanoma Participants Following Complete Resection. NCT05297565 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05297565 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
459	ICTRP WHO. CD8+ T Cell Imaging During Pre-surgery Immunotherapy in People With Melanoma. NCT05289193 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05289193 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
460	ICTRP WHO. Neoadjuvant Dual Checkpoint Inhibition and Cryoablation in Relapsed/Refractory Pediatric Solid Tumors. NCT05302921 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05302921 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
461	ICTRP WHO. Study of Ipilimumab, Nivolumab, and Cabozantinib in Patients With Cutaneous Melanoma. NCT05200143 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05200143 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
462	ICTRP WHO. A study in patients with skin cancer. EUCTR2019-002521-30-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002521-30 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
463	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of BA3071. NCT05180799 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05180799 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
464	ICTRP WHO. An Investigational Immunotherapy Study of BMS-986288 Alone and in Combination With Nivolumab in Advanced Solid Cancers. EUCTR2021-004284-27-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004284-27 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
465	ICTRP WHO. Hepatic Ablation of Melanoma Metastases to Enhance Immunotherapy Response, a Phase I Clinical Trial (HAMMER I). NCT05169957 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05169957 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
466	ICTRP WHO. An Investigational Immunotherapy Study of BMS-986288 Alone and in Combination With Nivolumab in Advanced Solid Cancers. EUCTR2021-004284-27-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004284-27 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
467	ICTRP WHO. BiCaZO: A Study Combining Two Immunotherapies (Cabozantinib and Nivolumab) to Treat Patients With Advanced Melanoma or Squamous Cell Head and Neck Cancer, an immunoMATCH Pilot Study. NCT05136196 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05136196 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
468	ICTRP WHO. A study in patients with skin cancer. EUCTR2019-002521-30-CZ [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002521-30 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
469	ICTRP WHO. Using Nivolumab Alone or With Cabozantinib to Prevent Mucosal Melanoma Return After Surgery. NCT05111574 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05111574 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
470	ICTRP WHO. Study in melanoma patients with lymph node metastases into treatment with ipilimumab and nivolumab before surgery compared to standard nivolumab treatment after surgery.. EUCTR2021-001492-16-PL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001492-16 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
471	ICTRP WHO. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients With Melanoma (Morpheus-Melanoma). NCT05116202 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05116202 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
472	ICTRP WHO. Personalized Neo-Antigen Peptide Vaccine for the Treatment of Stage IIIC-IV Melanoma or Hormone Receptor Positive Her2 Negative Metastatic Refractory Breast Cancer. NCT05098210 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05098210 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
473	ICTRP WHO. Oral Decitabine/Cedazuridine (DEC-C) in Combination With Nivolumab for Patients With Mucosal Melanoma. NCT05089370 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05089370 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
474	ICTRP WHO. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Opdualag in Metastatic Uveal Melanoma. NCT05077280 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05077280 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
475	ICTRP WHO. 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). NCT05061017 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05061017 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
476	ICTRP WHO. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). EUCTR2021-002147-29-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
477	ICTRP WHO. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). EUCTR2021-002147-29-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
478	ICTRP WHO. A randomized, run-in, phase II study of nivolumab combined with ipilimumab and guadecitabine or nivolumab combined with ipilimumab in melanoma and NSCLC patients resistant to anti-PD-1/PD-L1. EUCTR2019-002986-36-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002986-36 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
479	ICTRP WHO. A study to evaluate CM24 in combination with nivolumab in adults with solid tumours. EUCTR2020-005016-21-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005016-21 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
480	ICTRP WHO. Adjuvant Immunotherapy with Relatlimab and Nivolumab Fixed-dose Combination versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage III-IV Melanoma. EUCTR2021-001641-13-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001641-13 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
481	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab for the Treatment of Stage III-IV Unresectable Metastatic Melanoma. NCT04967196 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04967196 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
482	ICTRP WHO. Assessing the Tolerance and Clinical Benefit of feCAL transplantation in patients With melanoma. NCT04988841 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04988841 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
483	ICTRP WHO. Dose Escalation of DF6002 in Patients With Advanced Solid Tumors, and Expansion in Selected Indications. EUCTR2021-000038-33-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000038-33 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
484	ICTRP WHO. Tocilizumab, Ipilimumab, and Nivolumab for the Treatment of Advanced Melanoma, Non-Small Cell Lung Cancer, or Urothelial Carcinoma. NCT04940299 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04940299 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
485	ICTRP WHO. 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. EUCTR2017-003038-98-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003038-98 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
486	ICTRP WHO. A study evaluating the drug levels of ipilimumab given under the skin alone and in combination with nivolumab in multiple tumor types. EUCTR2019-004380-40-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004380-40 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
487	ICTRP WHO. Neoadjuvant Ipilimumab Plus Nivolumab Versus Standard Adjuvant Nivolumab in Macroscopic Stage III Melanoma. NCT04949113 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04949113 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
488	ICTRP WHO. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. NCT05004025 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05004025 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
489	ICTRP WHO. NeoVax + CDX-301 and Nivolumab in Melanoma. NCT04930783 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04930783 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
490	ICTRP WHO. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. NCT04935229 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04935229 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
491	ICTRP WHO. Onderzoek bij melanoom patiënten met uitzaaiingen in de lymfeklieren naar behandeling met ipilimumab en nivolumab voorafgaand aan de operatie in vergelijking met standaard nivolumab behandeling na de operatie.. EUCTR2021-001492-16-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001492-16 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
492	ICTRP WHO. A Study of BMS-986340 as Monotherapy and in Combination With Nivolumab or Docetaxel in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT04895709 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04895709 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
493	ICTRP WHO. Plinabulin in Combination With Radiation/Immunotherapy in Patients With Select Advanced Cancers After Progression on PD-1 or PD-L1 Targeted Antibodies. NCT04902040 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04902040 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
494	ICTRP WHO. Nivolumab dose optimization during nivolumab therapy in melanoma patients after achieving a complete or partial response (NIVOPTIMIZE-trial). EUCTR2021-001707-32-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001707-32 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
495	ICTRP WHO. Troriluzole or Placebo Plus Ipi Plus Nivo in Mel Brain Mets. NCT04899921 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04899921 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
496	ICTRP WHO. A Study to Evaluate the Safety and Activity of Belvarafenib as a Single Agent and in Combination With Either Cobimetinib or Cobimetinib Plus Nivolumab in Patients With NRAS-mutant Advanced Melanoma.. NCT04835805 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04835805 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
497	ICTRP WHO. INDUCING REMISSION IN MELANOMA PATIENTS WITH CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY USING FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION.. EUCTR2019-004233-16-AT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004233-16 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
498	ICTRP WHO. Adjuvant Therapy Based on Pathologic Response After Neoadjuvant Encorafenib Binimetinib in Melanoma. NCT04741997 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04741997 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
499	ICTRP WHO. Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. EUCTR2019-001409-26-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
500	ICTRP WHO. A Study of CM24 in Combination With Nivolumab in Adults With Advanced Solid Tumors. NCT04731467 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04731467 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
501	ICTRP WHO. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy Extension: The ABC-X Study. EUCTR2020-005647-24-NO [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005647-24 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
502	ICTRP WHO. Intralesional Influenza Vaccine for the Treatment of Stage I, II, and IV Melanoma. NCT04697576 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04697576 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
503	ICTRP WHO. Duvelisib in Combination With Nivolumab in Patients With Advanced Unresectable Melanoma. NCT04688658 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04688658 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
504	ICTRP WHO. CMP-001 in Combination With Nivolumab Compared to Nivolumab Monotherapy in Subjects With Advanced Melanoma. NCT04695977 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04695977 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
505	ICTRP WHO. CMP-001 in Combination With Nivolumab in Subjects With Advanced Melanoma. NCT04698187 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04698187 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
506	ICTRP WHO. Study Comparing Investigational Drug HBI-8000 Combined With Nivolumab vs. Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT04674683 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04674683 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
507	ICTRP WHO. Safety and Efficacy in Participants With Metastatic BRAF-mutant Melanoma Treated With Encorafenib With and Without Binimetinib in Combination With Nivolumab and Low-dose Ipilimumab. NCT04655157 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04655157 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
508	ICTRP WHO. Ipilimumab in combination with Nivolumab followed by Nivolumab monotherapy in patients with unresectable or oligometastatic melanoma. EUCTR2018-002172-40-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002172-40 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
509	ICTRP WHO. Impact of Telemonitoring for the Management of Side Effects in Patients With Melanoma, Lung or Renal Cancer, Treated With Immunotherapy Combination of Nivolumab and Ipilimumab. NCT04605146 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04605146 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
510	ICTRP WHO. Safety of SBRT With Anti-PD1 and Anti-IL-8 for the Treatment of Multiple Metastases in Advanced Solid Tumors. NCT04572451 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04572451 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
511	ICTRP WHO. A study evaluating the drug levels of ipilimumab given under the skin alone and in combination with nivolumab in multiple tumor types. EUCTR2019-004380-40-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004380-40 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
512	ICTRP WHO. Radiation Therapy, Plasma Exchange, and Immunotherapy (Pembrolizumab or Nivolumab) for the Treatment of Melanoma. NCT04581382 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04581382 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
513	ICTRP WHO. IL2 With Ipilimumab Followed by Nivolumab in Stage 3 or 4 Melanoma Patients. NCT04562129 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04562129 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
514	ICTRP WHO. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT04552223 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04552223 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
515	ICTRP WHO. A Prospective Non-Interventional Study in Participants Receiving Nivolumab in Adjuvant Setting for Resected Melanoma in Real-World Conditions in France. NCT04550247 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04550247 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
516	ICTRP WHO. Neoadjuvant Immunotherapy With Tavo + Electroporation in Combination With Nivo. in Melanoma Patients. NCT04526730 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04526730 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
517	ICTRP WHO. Testing the Combination of the Anti-cancer Drugs XL184 (Cabozantinib) and Nivolumab in Patients With Advanced Cancer and HIV. NCT04514484 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04514484 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
518	ICTRP WHO. A Phase Ib Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of FMT and Nivolumab in Subjects With Metastatic or Inoperable Melanoma, MSI-H, dMMR or NSCLC. NCT04521075 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04521075 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
519	ICTRP WHO. A Study to Compare the Administration of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab Versus Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases. NCT04511013 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04511013 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
520	ICTRP WHO. Neoadjuvant Nivolumab+Ipilimumab Followed by Adjuvant Nivolumab or Neoadjuvant Nivolumab+Ipilimumab Followed by Adjuvant Observation Compared With Adjuvant Nivolumab in Treatment-Naive High-risk Melanoma Participants. NCT04495010 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04495010 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
521	ICTRP WHO. A Study of APX005M in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Treatment Naïve Patients With Advanced Melanoma or Renal Cell Carcinoma (RCC). NCT04495257 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04495257 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
522	ICTRP WHO. Nivolumab Plus Axitinib in Patients With Anti-PD1 Refractory Advanced Melanoma. NCT04493203 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04493203 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
523	ICTRP WHO. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. NCT04463368 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04463368 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
524	ICTRP WHO. Using Biomarkers to Help Guide Safe Immunotherapy Discontinuation in Patients With Unresectable Stage IIIB-IV Melanoma, The PET-Stop Trial. NCT04462406 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04462406 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
525	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab and Hydroxychloroquine or Nivolumab/Ipilimumab and Hydroxychloroquine in Advanced Melanoma. NCT04464759 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04464759 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
526	ICTRP WHO. Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Bempegaldesleukin Combined With Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk for Recurrence. NCT04410445 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04410445 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
527	ICTRP WHO. Study of TLR9 Agonist Vidutolimod (CMP-001) in Combination With Nivolumab vs. Nivolumab. NCT04401995 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04401995 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
528	ICTRP WHO. Binimetinib and Nivolumab for the Treatment of Locally Advanced Unresectable or Metastatic BRAF V600 Wildtype Melanoma. NCT04375527 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04375527 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
529	ICTRP WHO. UV1 Vaccination Plus Nivolumab and Ipilimumab in Treatment of Melanoma. NCT04382664 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04382664 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
530	ICTRP WHO. Clinical research study to investigate effectiveness and safety of UV1 Vaccination in Combination with Nivolumab and Ipilimumab as First-line Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. EUCTR2019-002026-75-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002026-75 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
531	ICTRP WHO. A study for patients with metastatic uveal melanoma, in which treatment with ipilimumab and nivolumab is combined with hepatic percutaneous perfusion. EUCTR2018-004248-49-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
532	ICTRP WHO. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. NCT04283890 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04283890 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
533	ICTRP WHO. Neo-adjuvant T-VEC + Nivolumab Combination Therapy for Resectable Early Metastatic (Stage IIIB/C/D-IV M1a) Melanoma With Injectable Disease. NCT04330430 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04330430 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
534	ICTRP WHO. A Study of NIVO Plus IPI and Guadecitabine or NIVO Plus IPI in Melanoma and NSCLC Resistant to Anti-PD1/PDL1. NCT04250246 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04250246 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
535	ICTRP WHO. Programmed Cell Death 1 + Selected Cell Therapy With Durvalumab (MEDI4736) and Tremelimumab in Metastatic Melanoma. NCT04223648 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04223648 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
536	ICTRP WHO. Study of VE800 and Nivolumab in Patients With Selected Types of Advanced or Metastatic Cancer. NCT04208958 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04208958 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
537	ICTRP WHO. Clinical research study to investigate effectiveness and safety of UV1 Vaccination in Combination with Nivolumab and Ipilimumab as First-line Treatment of Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. EUCTR2019-002026-75-NO [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002026-75 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
538	ICTRP WHO. A study in melanoma patients with metastases in the lymph nodes and/or on/under the skin who will be treated with T-VEC and nivolumab before surgery.. EUCTR2019-001911-22-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001911-22 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
539	ICTRP WHO. Nivolumab in Combination With Talazoparib in Melanoma and Mutations in BRCA or BRCA-ness Genes. NCT04187833 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04187833 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
540	ICTRP WHO. Phase 2 Study testing the COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in BRAF V600 mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize immunotherapY with Nivolumab and Ipilimumab (COWBOY). EUCTR2016-003279-23-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003279-23 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
541	ICTRP WHO. Adoptive Tumor-infiltrating Lymphocyte Transfer With Nivolumab for Melanoma. NCT04165967 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04165967 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
542	ICTRP WHO. An Observational Study of Adjuvant (Post-surgery) Therapy With Nivolumab for Resected (Completely Removed) Melanoma in Australia. NCT04146324 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04146324 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
543	ICTRP WHO. 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. NCT04133948 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04133948 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
544	ICTRP WHO. Sequential Immuno Apheresis Plasma Volume Escalation Cohort Study of Reduction of Soluble Tumor Necrosis Factor Receptors 1 and 2 (sTNFR1/2) With or Without Nivolumab in Patients With Inoperable or Metastatic Solid Tumors. NCT04142931 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04142931 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
545	ICTRP WHO. PVSRIPO in Combination With Nivolumab in Melanoma. NCT04125719 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04125719 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
546	ICTRP WHO. Anti-PD-1 mAb Plus Metabolic Modulator in Solid Tumor Malignancies. NCT04114136 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04114136 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
547	ICTRP WHO. Nivolumab/Ipilimumab Plus Cabozantinib in Patients With Unresectable Advanced Melanoma. NCT04091750 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04091750 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
548	ICTRP WHO. Microbiome Immunotherapy Toxicity and Response Evaluation. NCT04107168 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04107168 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
549	ICTRP WHO. Study of ARRY-614 Plus Either Nivolumab or Nivolumab+Ipilimumab. NCT04074967 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04074967 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
550	ICTRP WHO. SCIB1 in Melanoma Patients Receiving Either Nivolumab With Ipilimumab or Pembrolizumab (The SCOPE Study). NCT04079166 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04079166 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
551	ICTRP WHO. CD24Fc With Ipilimumab and Nivolumab to Decrease irAE (CINDI). NCT04060407 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04060407 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
552	ICTRP WHO. SBRT as a Vaccination for Metastatic Melanoma. NCT04042506 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04042506 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
553	ICTRP WHO. Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. EUCTR2019-001409-26-PL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
554	ICTRP WHO. The Combination of Anti-PD-1 With Radiotherapy in Previously Untreated Metastatic Melanoma. NCT04017897 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04017897 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
555	ICTRP WHO. Adjuvant Treatment Determined By Pathological Response To Neoadjuvant Nivolumab. NCT04013854 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04013854 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
556	ICTRP WHO. ADP-A2M4CD8 as Monotherapy or in Combination With Either Nivolumab or Pembrolizumab in HLA-A2+ Subjects With MAGE-A4 Positive Tumors (SURPASS). NCT04044859 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04044859 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
557	ICTRP WHO. Safety and Efficacy of Sonocloud Device Combined With Nivolumab in Brain Metastases From Patients With Melanoma. NCT04021420 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04021420 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
558	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Neoadjuvant Treatment With PD-1 Inhibition (Nivolumab) With or Without IDO Inhibition (BMS-986205) and With or Without CTLA-4 Inhibition (Ipilimumab) in Resectable Stage III or IV Melanoma. NCT04007588 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04007588 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
559	ICTRP WHO. A CD8 Positron Emission Tomography With Computed Tomography (PET/CT) Study Using ⁸⁹ Zr Df-IAB22M2C in Patients With Metastatic Melanoma Receiving Bempegaldesleukin (NKTR-214) and Nivolumab. NCT04955262 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04955262 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
560	ICTRP WHO. A Phase II Study of the Interleukin-6 Receptor Inhibitor Tocilizumab in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT03999749 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03999749 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
561	ICTRP WHO. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination with Nivolumab in Subjects with Non-small Cell Lung Cancer and Subjects with Metastatic Melanoma. EUCTR2018-003866-14-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
562	ICTRP WHO. High Dose IL-2 in Combination With Anti-PD-1 to Overcome Anti-PD-1 Resistance in Metastatic Melanoma and Renal Cell Carcinoma. NCT03991130 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03991130 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
563	ICTRP WHO. A Study to Compare Nivolumab Drug Product Process D to Nivolumab Drug Product Process C in Participants With Stage IIIa/b/c/d or Stage IV Melanoma After Complete Resection. NCT03980314 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03980314 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
564	ICTRP WHO. IT-hu14.18-IL2 With Radiation, Nivolumab and Ipilimumab for Melanoma. NCT03958383 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03958383 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
565	ICTRP WHO. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. NCT03922880 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03922880 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
566	ICTRP WHO. Cryotherapy With in Situ Immunotherapy in Melanoma Metastasis. NCT03949153 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03949153 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
567	ICTRP WHO. Optune Device - TT Field Plus Nivolumab and Ipilimumab for Melanoma With Brain Metastasis. NCT03903640 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03903640 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
568	ICTRP WHO. Neoantigen Vaccine Plus Locally Administered Ipilimumab and Systemic Nivolumab in Advanced Melanoma. NCT03929029 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03929029 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
569	ICTRP WHO. Tinstamustine and Nivolumab in Advanced Melanoma. NCT03903458 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03903458 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
570	ICTRP WHO. A Study of TRK-950 in Combinations With Anti-Cancer Treatment Regimens in Patients With Advanced Solid Tumors. NCT03872947 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03872947 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
571	ICTRP WHO. Radiation and Combination Immunotherapy for Melanoma. NCT03850691 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03850691 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
572	ICTRP WHO. FT500 as Monotherapy and in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Subjects With Advanced Solid Tumors. NCT03841110 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03841110 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
573	ICTRP WHO. Avadomide (CC-122) in Combination With Nivolumab in Advanced Melanoma. NCT03834623 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03834623 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
574	ICTRP WHO. Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers. NCT03816332 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03816332 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
575	ICTRP WHO. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination with Nivolumab in Subjects with Non-small Cell Lung Cancer and Subjects with Metastatic Melanoma. EUCTR2018-003866-14-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
576	ICTRP WHO. Melanoma Checkpoint and Gut Microbiome Alteration With Microbiome Intervention. NCT03817125 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03817125 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
577	ICTRP WHO. A first-in-human clinical trial in adult patients with metastatic or recurrent melanoma of a personalised therapy targeting specific mutations that occur in all cancer cells within a single patient.. EUCTR2018-003446-16-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003446-16 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
578	ICTRP WHO. A Study of Patients Receiving Adjuvant Nivolumab Therapy for Melanoma That Has Been Removed. NCT03771859 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03771859 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
579	ICTRP WHO. VX15/2503 With or Without Ipilimumab and/or Nivolumab in Patients With Resectable Stage IIIB-D Melanoma. NCT03769155 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03769155 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
580	ICTRP WHO. Study of RP1 Monotherapy and RP1 in Combination With Nivolumab. NCT03767348 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03767348 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
581	ICTRP WHO. Phase II Study of Nivolumab in Combination With Radiation Therapy as Definitive Treatment for Patients With Locally Advanced, Unresectable Head and Neck Mucosal Melanoma.. NCT03758729 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03758729 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
582	ICTRP WHO. A Comparison of Nivolumab-based Treatments in a Real-world PD-L1 Positive Metastatic Melanoma Population in the US. NCT03732560 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03732560 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
583	ICTRP WHO. The effect and influence of seasonal prophylactic influenza vaccination to the immunesystem in patients receiving PD-1 melanoma treatment. EUCTR2018-003616-49-FI [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
584	ICTRP WHO. Nivolumab Plus Relatlimab or Ipilimumab in Metastatic Melanoma Stratified by MHC-II Expression. NCT03724968 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03724968 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
585	ICTRP WHO. Cryotherapy under interventional radiology combined with in situ ipilimumab and a flat dose of Nivolumab in stage IIIB/C melanoma. Prospective proof of concept study. EUCTR2018-003521-28-FR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003521-28 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
586	ICTRP WHO. Rituximab and Hyaluronidase Human in Patients With Advanced Melanoma Undergoing Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT03719131 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03719131 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
587	ICTRP WHO. Evaluation of Safety and Efficacy of Patients With Four and More Symptomatic Brain Metastases of Melanoma. NCT03728465 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03728465 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
588	ICTRP WHO. Nivolumab, BMS-936558 in Combination With Relatlimab, BMS-986016 in Patients With Metastatic Melanoma Naïve to Prior Immunotherapy in the Metastatic Setting. NCT03743766 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03743766 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
589	ICTRP WHO. An Investigational Immunotherapy Study of NKTR-214 and Nivolumab vs Nivolumab alone in Participants With Previously Untreated Inoperable or Metastatic Melanoma. EUCTR2018-001423-40-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001423-40 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
590	ICTRP WHO. A Study of IMM-101 in Combination With Checkpoint Inhibitor Therapy in Advanced Melanoma. NCT03711188 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03711188 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
591	ICTRP WHO. A Study of Several Radiation Doses for Patients With Progression on Immunotherapy/Checkpoint Inhibitors. NCT03693014 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03693014 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
592	ICTRP WHO. Evaluating the Effect of Nivolumab for Patients With In-transit Metastases Treated With Isolated Limb Perfusion. NCT03685890 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03685890 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
593	ICTRP WHO. A Study of Subcutaneous Nivolumab Monotherapy With or Without Recombinant Human Hyaluronidase PH20 (rHuPH20). NCT03656718 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03656718 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
594	ICTRP WHO. Effects of a treatment with Denosumab, applied together with either Nivolumab oder Pembrolizumab, in patients with skin cancer and bone metastases. EUCTR2016-001925-15-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
595	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab With or Without Hypofractionated Radiotherapy in Patients With Metastatic Melanoma. NCT03646617 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03646617 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
596	ICTRP WHO. Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Solid Tumors. NCT03645928 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03645928 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
597	ICTRP WHO. A Study of NKTR-214 Combined With Nivolumab vs Nivolumab Alone in Participants With Previously Untreated Inoperable or Metastatic Melanoma. NCT03635983 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03635983 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
598	ICTRP WHO. A phase Ib/II randomized double-blind placebo controlled trial evaluating the effect of nivolumab for patients with in-transit melanoma metastases treated with isolated limb perfusion. EUCTR2017-004200-21-SE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004200-21 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
599	ICTRP WHO. Safety, Tolerability, Immunogenicity, and Antitumor Activity of GEN-009 Adjuvanted Vaccine. NCT03633110 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03633110 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
600	ICTRP WHO. CMP-001 in Combo With Nivolumab in Stage IIIB/C/D Melanoma Patients With Clinically Apparent Lymph Node Disease. NCT03618641 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03618641 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
601	ICTRP WHO. A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) and APX005M or Ipilimumab With Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma. NCT03597282 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03597282 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
602	ICTRP WHO. Denosumab + PD-1 in Subjects With Stage III/ IV Melanoma. NCT03620019 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03620019 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
603	ICTRP WHO. TIL and Anti-PD1 in Metastatic Melanoma. NCT03638375 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03638375 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
604	ICTRP WHO. A Phase 1b Study of the Selective HDAC Inhibitor Mocetinostat in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT03565406 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03565406 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
605	ICTRP WHO. Melanoma Metastasized to the Brain and Steroids. NCT03563729 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03563729 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
606	ICTRP WHO. Adaptive BRAF-MEK Inhibitor Therapy for Advanced BRAF Mutant Melanoma. NCT03543969 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03543969 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
607	ICTRP WHO. DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. EUCTR2017-002435-42-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
608	ICTRP WHO. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. NCT03528408 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03528408 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
609	ICTRP WHO. CHEckpoint Inhibition in Combination With an Immunoboost of External Beam Radiotherapy in Solid Tumors. NCT03511391 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03511391 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
610	ICTRP WHO. NBTXR3 Activated by Radiotherapy for Patients With Advanced Cancers Treated With An Anti-PD-1 Therapy. NCT03589339 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03589339 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
611	ICTRP WHO. Preconditioning of Tumor, Tumor Microenvironment and the Immune System to Immunotherapy (PROMIT). EUCTR2017-003556-23-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
612	ICTRP WHO. APX005M With Nivolumab and Cabiralizumab in Advanced Melanoma, Non-small Cell Lung Cancer or Renal Cell Carcinoma. NCT03502330 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03502330 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
613	ICTRP WHO. To Evaluate the Efficacy Beyond Progression of Vemurafenib+Cobimetinib Associated With Local Treatment Compared to Second-line Treatment in Patients With BRAFV600+ Metastatic Melanoma in Focal Progression With First-line+Vemurafenib+Cobimetinib.. NCT03514901 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03514901 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
614	ICTRP WHO. A Study of Relatlimab Plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants With Advanced Melanoma. NCT03470922 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03470922 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
615	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. NCT03472586 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03472586 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
616	ICTRP WHO. Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EUCTR2018-000875-34-DK [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
617	ICTRP WHO. Effectiveness, Safety and Use of Nivolumab Administered During the French Temporary Authorization for Use in Patients With Advanced Melanoma. NCT03504696 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03504696 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
618	ICTRP WHO. TIL-ACT After NMA Chemo With IL-2 and Nivo Rescue in Metastatic Melanoma (mMEL). NCT03475134 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03475134 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
619	ICTRP WHO. A Study of Relatlimab plus Nivolumab Versus Nivolumab Alone in Participants with Advanced Melanoma. EUCTR2017-003583-12-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003583-12 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
620	ICTRP WHO. A Study of NKTR-262 in Combination With Bempegaldesleukin (NKTR-214) and With Bempegaldesleukin Plus Nivolumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Solid Tumor Malignancies. NCT03435640 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03435640 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
621	ICTRP WHO. Survival Study for Participants Treated With Ipilimumab-Nivolumab Combination Therapy. NCT03438279 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03438279 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
622	ICTRP WHO. PHASE 2 CLINICAL STUDY OF NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA. (NIVOLUMAB-IPILIMUMAB AT 1MG/KG – NIVOIPI01). EUCTR2016-000742-61-IT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
623	ICTRP WHO. A Pilot Study Using Short-Term Cultured Anti-Tumor Autologous Lymphocytes. NCT03526185 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03526185 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
624	ICTRP WHO. Nivolumab in Treating Patients With Stage IIB-IIC Melanoma That Can Be Removed by Surgery. NCT03405155 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03405155 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
625	ICTRP WHO. A Study of BMS-986253 in Combination With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab in Advanced Cancers. NCT03400332 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03400332 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
626	ICTRP WHO. Anti-SEMA4D Monoclonal Antibody VX15/2503 With Nivolumab or Ipilimumab in Treating Patients With Stage III or IV Melanoma. NCT03425461 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03425461 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
627	ICTRP WHO. A Phase 2/3 (Adaptive Design) Study of the Concomitant Administration of Indoximod or Placebo plus Pembrolizumab or Nivolumab in Adult Patients with Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. EUCTR2017-003634-93-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
628	ICTRP WHO. Combined Therapy of Nivolumab and Adoptive T Cell Therapy in Metastatic Melanoma Patients. NCT03374839 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03374839 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
629	ICTRP WHO. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Rising , Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Cancers (ECHO-208). EUCTR2017-001743-12-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
630	ICTRP WHO. Induction of Immune-mediated aBscOpal Effect through STEReotactic Radiation Therapy in Metastatic Melanoma Patients Treated by PD-1 + CTLA-4 Inhibitors (BOOSTER MELANOMA). NCT03354962 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03354962 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
631	ICTRP WHO. Investigation of immunotherapy with nivolumab compared to nivolumab plus ipilimumab compared to placebo for patients with Stage IV melanoma with no evidence of disease after surgery or radiotherapy. EUCTR2014-001167-12-AT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
632	ICTRP WHO. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. NCT03326258 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326258 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
633	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Combined with Nivolumab, Compared to Nivolumab by itself, in Patients with Advanced Melanoma. EUCTR2017-002499-14-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
634	ICTRP WHO. A prospective phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) with three treatment arms to which the patients with metastatic melanoma and BRAF mutation are allocated by chance. EUCTR2014-004842-92-GR [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
635	ICTRP WHO. Evolution of the Heart Function When Monitoring Immunotherapies Anti-cancerous Inhibiting PD-1. NCT03313544 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03313544 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
636	ICTRP WHO. A Study of Indoximod or Placebo Plus Pembrolizumab or Nivolumab for Subjects With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03301636 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03301636 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
637	ICTRP WHO. TNF-Inhibitor as Immune Checkpoint Inhibitor for Advanced MELanoma. NCT03293784 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03293784 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
638	ICTRP WHO. Anti-PD 1 Brain Collaboration + Radiotherapy Extension (ABC-X Study). NCT03340129 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03340129 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
639	ICTRP WHO. Neoadjuvant Trial of Nivolumab in Combination With HF10 Oncolytic Viral Therapy in Resectable Stage IIIB, IIIC, IVM1a Melanoma. NCT03259425 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03259425 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
640	ICTRP WHO. Ipilimumab and Nivolumab as Adjuvant Treatment of Mucosal Melanoma. NCT03241186 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03241186 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
641	ICTRP WHO. Immunotherapy With Ipilimumab and Nivolumab Preceded or Not by a Targeted Therapy With Encorafenib and Binimetinib. NCT03235245 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03235245 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
642	ICTRP WHO. QUILT-3.055: A Study of Combination Immunotherapies in Patients Who Have Previously Received Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. NCT03228667 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03228667 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
643	ICTRP WHO. Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma. NCT03229278 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03229278 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
644	ICTRP WHO. Nivolumab +/- Ipilimumab Immunomonitoring in Metastatic Melanoma. NCT03225365 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03225365 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
645	ICTRP WHO. Nivolumab or Expectant Observation Following Ipilimumab, Nivolumab, and Surgery in Treating Patients With High Risk Localized, Locoregionally Advanced, or Recurrent Mucosal Melanoma. NCT03220009 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03220009 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
646	ICTRP WHO. Post-ATU Study of Nivolumab. NCT03325257 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03325257 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
647	ICTRP WHO. A study exploring the safety, tolerability, and efficacy of INCAGN01876 in combination with immune therapies in subjects with advanced or metastatic malignancies. EUCTR2016-004989-25-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
648	ICTRP WHO. The Effectiveness of Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy in Adults With Advanced Melanoma in Germany. NCT03205722 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03205722 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
649	ICTRP WHO. Cost of Adverse Events Related to How Often Follow-Up Occurs Among Patients With Cancer That Has Spread. NCT03165409 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165409 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
650	ICTRP WHO. QUILT-3.046: NANT Melanoma Vaccine: Combination Immunotherapy in Subjects With Melanoma Who Have Progressed On or After Chemotherapy and PD-1/PD-L1 Therapy. NCT03167177 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03167177 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
651	ICTRP WHO. Adoptive Cell Therapy Following a Non-myeloablative, Lymphodepleting Induction Regimen in Metastatic Melanoma Patients. NCT03166397 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03166397 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
652	ICTRP WHO. Study to Assess the Safety of Nivolumab in the Treatment of Metastatic Melanoma, Lung Cancer, Renal Cancer, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, and Chronic Hodgkin Lymphoma in Adults in Mexico. NCT03161613 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161613 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
653	ICTRP WHO. A Real-World Study of Ipilimumab Treatment After Nivolumab Treatment in Melanoma in Japan. NCT03165422 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03165422 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
654	ICTRP WHO. Evaluation of Denosumab in Combination With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Unresectable or Metastatic Melanoma. NCT03161756 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161756 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
655	ICTRP WHO. Tavo and Pembrolizumab in Patients With Stage III/IV Melanoma Progressing on Either Pembrolizumab or Nivolumab Treatment. NCT03132675 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03132675 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
656	ICTRP WHO. Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 Combined With Immune Therapies in Advanced or Metastatic Malignancies. NCT03126110 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126110 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
657	ICTRP WHO. A Study to Evaluate Adaptive Dosing of Ipilimumab and Nivolumab Combination Immunotherapy. NCT03122522 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03122522 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
658	ICTRP WHO. CD40 Agonistic Antibody APX005M in Combination With Nivolumab. NCT03123783 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03123783 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
659	ICTRP WHO. SAbR Plus Ipilimumab Plus Nivolumab in Metastatic Melanoma Patients. NCT03126461 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03126461 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
660	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Compared to Nivolumab by Itself After Complete Surgical Removal of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma. NCT03068455 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068455 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
661	ICTRP WHO. A Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab Compared to Nivolumab Alone in Treatment of Patients After Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma.. EUCTR2016-003729-41-AT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
662	ICTRP WHO. Image Guided Hypofractionated Radiation Therapy, Nelfinavir Mesylate, Pembrolizumab, Nivolumab and Atezolizumab in Treating Patients With Advanced Melanoma, Lung, or Kidney Cancer. NCT03050060 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050060 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
663	ICTRP WHO. Combination Therapy With Nivolumab and PD-L1/IDO Peptide Vaccine to Patients With Metastatic Melanoma. NCT03047928 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03047928 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
664	ICTRP WHO. Nivolumab (Opdivo®) Plus ABI-009 (Nab-rapamycin) for Advanced Sarcoma and Certain Cancers. NCT03190174 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03190174 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
665	ICTRP WHO. A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers. EUCTR2016-002423-29-GB [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002423-29 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
666	ICTRP WHO. Testing Treatment With Ipilimumab and Nivolumab Compared to Treatment With Ipilimumab Alone in Advanced Melanoma. NCT03033576 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03033576 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
667	ICTRP WHO. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. NCT03025256 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03025256 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
668	ICTRP WHO. A study to test safety and efficacy of treatment with ipilimumab and nivolumab in patients suffering from melanoma having 4 and more brain metastases. EUCTR2016-004614-10-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
669	ICTRP WHO. Combination therapy with Nivolumab and peptide vaccine to patients with metastatic malignant melanoma - an open phase I/II clinical trial to assess safety, immunologic and clinical effect.. EUCTR2016-004527-23-DK [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
670	ICTRP WHO. Study of DS-8273a With Nivolumab in Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. NCT02983006 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02983006 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
671	ICTRP WHO. Observational Study of Nivolumab Monotherapy or in Combination With Ipilimumab in Participants With Advanced Melanoma and in Participants With Adjuvant Nivolumab Therapy. NCT02990611 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02990611 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
672	ICTRP WHO. A Biomarker Study in Advanced Mucosal or Acral Lentiginous Melanoma Receiving Nivolumab in Combination With Ipilimumab. NCT02978443 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978443 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
673	ICTRP WHO. A Dose Escalation and Cohort Expansion Study of NKTR-214 in Combination With Nivolumab and Other Anti-Cancer Therapies in Patients With Select Advanced Solid Tumors. NCT02983045 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02983045 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
674	ICTRP WHO. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab. NCT02977052 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02977052 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
675	ICTRP WHO. Combining Radiosurgery and Nivolumab in the Treatment of Brain Metastases. NCT02978404 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02978404 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
676	ICTRP WHO. Study of Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Melanoma. NCT02970981 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02970981 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
677	ICTRP WHO. Induction Therapy With Vemurafenib and Cobimetinib to Optimize Nivolumab and Ipilimumab Therapy. NCT02968303 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02968303 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
678	ICTRP WHO. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. NCT02913417 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
679	ICTRP WHO. Nivolumab With Trametinib and Dabrafenib, or Encorafenib and Binimetinib in Treating Patients With BRAF Mutated Metastatic or Unresectable Stage III-IV Melanoma. NCT02910700 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02910700 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
680	ICTRP WHO. A Safety and Efficacy Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects With Melanoma. NCT02905266 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905266 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
681	ICTRP WHO. A Clinical Trial: Adjuvant Low-dose Ipilimumab + Nivolumab After Resection of Melanoma Macrometastases. NCT02941744 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941744 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
682	ICTRP WHO. A Personal Cancer Vaccine (NEO-PV-01) w/ Nivolumab for Patients With Melanoma, Lung Cancer or Bladder Cancer. NCT02897765 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02897765 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
683	ICTRP WHO. A Trial Evaluating the Safety & Efficacy of Intra-Tumoral Ipilimumab in Combination With Intra-venous Nivolumab in Patients With Metastatic Melanoma. NCT02857569 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02857569 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
684	ICTRP WHO. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. NCT02831933 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831933 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
685	ICTRP WHO. Pattern of Use and Safety/Effectiveness of Nivolumab in Routine Oncology Practice. NCT02847728 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02847728 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
686	ICTRP WHO. PD-L1 PET Imaging in Melanoma Patients. NCT03520634 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03520634 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
687	ICTRP WHO. Nivolumab Plus Radiotherapy in Advanced Melanoma. NCT02799901 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02799901 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
688	ICTRP WHO. Study CB-839 in Combination With Nivolumab in Patients With Melanoma, Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ccRCC) and Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). NCT02771626 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771626 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
689	ICTRP WHO. An Investigational Study of Infliximab With Prednisone or Methylprednisolone Versus Prednisone Combination Treatment in Immune Related or Severe Diarrhea in Patients Treated With Yervoy and/or Opdivo. NCT02763761 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02763761 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
690	ICTRP WHO. Selective HDAC6 Inhibitor ACY-241 in Combination With Ipilimumab and Nivolumab. NCT02935790 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02935790 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
691	ICTRP WHO. Ipilimumab vs Ipilimumab Plus Nivolumab in Patients With Stage III-IV Melanoma Who Have Progressed or Relapsed on PD-1 Inhibitor Therapy. NCT02731729 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02731729 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
692	ICTRP WHO. Neoadjuvant Combination Biotherapy With Ipilimumab and Nivolumab or Nivolumab Alone. NCT02736123 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02736123 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
693	ICTRP WHO. Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacodynamics of Investigational Treatments in Combination With Standard of Care Immune Checkpoint Inhibitors in Participants With Advanced Melanoma. NCT02723006 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02723006 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
694	ICTRP WHO. SRS and Nivolumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Melanoma Metastases in the Brain or Spine. NCT02716948 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716948 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
695	ICTRP WHO. Study of HBI-8000 With Nivolumab in Melanoma, Renal Cell Carcinoma and Non-Small Cell Lung Cancer. NCT02718066 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02718066 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
696	ICTRP WHO. RATIO: Rational Approach To Immuno-Oncology. NCT02700971 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02700971 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
697	ICTRP WHO. A Randomized, Double Blinded, Study of Two Different Dose Combinations of Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. EUCTR2015-004920-67-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
698	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study of BMS-986205 Given in Combination With Nivolumab and in Combination With Both Nivolumab and Ipilimumab in Cancers That Are Advanced or Have Spread. NCT02658890 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02658890 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
699	ICTRP WHO. Adjuvant Nivolumab & Low Dose Ipilimumab for Stage III & Resected Stage IV Melanoma. NCT02656706 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02656706 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
700	ICTRP WHO. Combining PD-1 Blockade, CD137 Agonism and Adoptive Cell Therapy for Metastatic Melanoma. NCT02652455 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02652455 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
701	ICTRP WHO. Pilot Study of the Safety/Efficacy of Combination Checkpoint Blockade + External Beam Radiotherapy in Stage IV Melanoma. NCT02659540 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02659540 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
702	ICTRP WHO. A Dose-Escalation Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of IPI-549. NCT02637531 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02637531 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
703	ICTRP WHO. Sequential Combo Immuno and Target Therapy (SECOMBIT) Study. NCT02631447 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02631447 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
704	ICTRP WHO. Immune Modulation Study in Patients With Metastatic Melanoma Treated With Anti-PD1 Monoclonal Antibodies. NCT02626065 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626065 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
705	ICTRP WHO. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. NCT02626962 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
706	ICTRP WHO. Nivolumab Combined With Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Treatment for Patients With Advanced Melanoma. NCT02599402 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02599402 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
707	ICTRP WHO. Study to evaluate the effect of nivolumab and ipilimumab in patients with metastatic melanoma and brain metastases that produces symptoms.. EUCTR2015-003199-56-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
708	ICTRP WHO. Relationship Between Tumor Mutation Burden and Predicted Neo-antigen Burden in Patients With Advanced Melanoma or Bladder Cancer Treated With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab (CA209-260). NCT02553642 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02553642 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
709	ICTRP WHO. Nivo/Ipi Combination Therapy in Symptomatic Brain Metastases. NCT02621515 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02621515 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
710	ICTRP WHO. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy With Nivolumab or Nivolumab Plus Ipilimumab Versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanoma With No Evidence of Disease. NCT02523313 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02523313 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
711	ICTRP WHO. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. NCT02519322 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
712	ICTRP WHO. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial). NCT02465060 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465060 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
713	ICTRP WHO. A Study of Fotemustine(FTM) Vs FTM and Ipilimumab (IPI) or IPI and Nivolumab in Melanoma Brain Metastasis. NCT02460068 [Internet]. Adresse: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460068 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
714	ICTRP WHO. Selinexor With Multiple Standard Chemotherapy or Immunotherapy Regimens in Treating Patients With Advanced Malignancies. NCT02419495 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02419495 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
715	ICTRP WHO. Study to Identify the Optimal Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab in Melanoma Patients. NCT02437279 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02437279 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
716	ICTRP WHO. A Phase II Trial of Sunitinib and Nivolumab for KIT-mutated Advanced Melanoma. NCT02400385 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02400385 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
717	ICTRP WHO. Anti-PD 1 Brain Collaboration for Patients With Melanoma Brain Metastases. NCT02374242 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02374242 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
718	ICTRP WHO. Investigation of immunotherapy with nivolumab or nivolumab / ipilimumab compared to placebo, respectively, for patients with stage IV melanoma with no evidence of disease after surgery or radiotherapy. EUCTR2014-001167-12-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
719	ICTRP WHO. Study of the Anti-PD-1 Antibody Nivolumab in Combination With Dabrafenib and/or Trametinib. NCT02357732 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02357732 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
720	ICTRP WHO. Study comparing nivolumab to ipilimumab in prevention of recurrence of melanoma after complete resection of stage IIIb/c or Stage IV melanoma. EUCTR2014-002351-26-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
721	ICTRP WHO. A Phase II/III Trial of Nivolumab, Ipilimumab, and GM-CSF in Patients With Advanced Melanoma. NCT02339571 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02339571 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
722	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Evaluate Safety and Effectiveness in Patients With Melanoma That Has Spread to the Brain, Treated With Nivolumab in Combination With Ipilimumab, Followed by Nivolumab by Itself. NCT02320058 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02320058 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
723	ICTRP WHO. A Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers (ECHO-204). NCT02327078 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02327078 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
724	ICTRP WHO. Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas. NCT02304458 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02304458 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
725	ICTRP WHO. A Study of Glembatumumab Vedotin as Monotherapy or in Combination With Immunotherapies in Patients With Advanced Melanoma. NCT02302339 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02302339 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
726	ICTRP WHO. RTA 408 Capsules in Patients With Melanoma - REVEAL. NCT02259231 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02259231 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
727	ICTRP WHO. Dabrafenib and Trametinib Followed by Ipilimumab and Nivolumab or Ipilimumab and Nivolumab Followed by Dabrafenib and Trametinib in Treating Patients With Stage III-IV BRAFV600 Melanoma. NCT02224781 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
728	ICTRP WHO. A multicenter clinical study with Nivolumab for subjects with confirmed stage III or stage IV melanoma post treatment with an Anti-CTLA-4 antibody.. EUCTR2014-001286-28-ES [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
729	ICTRP WHO. A multicenter clinical study with Nivolumab for subjects with confirmed stage III or stage IV melanoma after treatment with an Anti-CTLA-4 antibody.. EUCTR2014-001286-28-AT [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
730	ICTRP WHO. A multicenter clinical study with Nivolumab for subjects with confirmed stage III or stage IV melanoma after treatment with an Anti-CTLA-4 antibody.. EUCTR2014-001286-28-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
731	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Tumors Unable to be Removed by Surgery or Metastatic Melanoma. NCT02186249 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02186249 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
732	ICTRP WHO. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial With Nivolumab (BMS-936558) for Subjects With Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing Post Prior Treatment Containing an Anti-CTLA4 Monoclonal Antibody (CheckMate 172). NCT02156804 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02156804 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
733	ICTRP WHO. Expanded Access Program With Nivolumab to Treat Melanoma. NCT02142218 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02142218 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
734	ICTRP WHO. Study of IDO Inhibitor in Combination With Checkpoint Inhibitors for Adult Patients With Metastatic Melanoma. NCT02073123 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02073123 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
735	ICTRP WHO. Immunotherapy Study for Patients With Stage IV Melanoma. NCT02054520 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02054520 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
736	ICTRP WHO. A Phase 1 Study of Pegilodecakin (LY3500518) in Participants With Advanced Solid Tumors. NCT02009449 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02009449 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
737	ICTRP WHO. An Investigational Immuno-therapy Study to Assess the Safety, Tolerability and Effectiveness of Anti-LAG-3 With and Without Anti-PD-1 in the Treatment of Solid Tumors. NCT01968109 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968109 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
738	ICTRP WHO. Ipilimumab With or Without Dabrafenib, Trametinib, and/or Nivolumab in Treating Patients With Melanoma That Is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. NCT01940809 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01940809 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
739	ICTRP WHO. Study of Nivolumab (BMS-936558) Plus Ipilimumab Compared With Ipilimumab Alone in the Treatment of Previously Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01927419 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01927419 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
740	ICTRP WHO. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. EUCTR2012-005371-13-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
741	ICTRP WHO. Study of Nivolumab Given Sequentially With Ipilimumab in Subjects With Advanced or Metastatic Melanoma (CheckMate 064). NCT01783938 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01783938 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
742	ICTRP WHO. A study to compare BMS-936558 to the physician's choice of either dacarbazine or carboplatin and paclitaxel in advanced melanoma patients that have progressed following anti-CTLA-4 therapy. EUCTR2012-001828-35-BE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
743	ICTRP WHO. Study of Nivolumab (BMS-936558) Compared With Dacarbazine in Untreated, Unresectable, or Metastatic Melanoma. NCT01721772 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721772 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

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

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
744	ICTRP WHO. A Study to Compare BMS-936558 to the Physician's Choice of Either Dacarbazine or Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Melanoma Patients That Have Progressed Following Anti-CTLA-4 Therapy (CheckMate 037). NCT01721746 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721746 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
745	ICTRP WHO. PH 1 Biomarker Study of Nivolumab and Ipilimumab and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Advanced Melanoma. NCT01621490 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01621490 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
746	ICTRP WHO. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. NCT01585194 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585194 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
747	ICTRP WHO. Multiple Class I Peptides & Montanide ISA 51 VG w Escalating Doses of Anti-PD-1 ab BMS936558. NCT01176461 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01176461 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
748	ICTRP WHO. Vaccine Combining Multiple Class I Peptides and Montanide ISA 51VG With Escalating Doses of Anti-PD-1 Antibody Nivolumab or Ipilimumab With Nivolumab For Patients With Resected Stages IIIC/ IV Melanoma. NCT01176474 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01176474 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
749	ICTRP WHO. Dose-escalation Study of Combination BMS-936558 (MDX-1106) and Ipilimumab in Subjects With Unresectable Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. NCT01024231 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01024231 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
750	ICTRP WHO. A Phase 1 Study of Nivolumab (BMS-936558) in Subjects With Advanced or Recurrent Malignancies. NCT00730639 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00730639 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
751	ICTRP WHO. A Study of MDX-1106 in Patients With Selected Refractory or Relapsed Malignancies. NCT00441337 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00441337 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
752	ICTRP WHO. Patient preference for administration of cancer immunotherapy via an elastomeric pump. A patient preference study and an economic analysis.. EUCTR2021-000058-24-NL [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
753	ICTRP WHO. Adjuvant Nivolumab Treatment in Stage II (IIA, IIB, IIC) High-risk Melanoma. NCT04309409 [Internet]. Adresse: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04309409 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
754	ICTRP WHO. A study to test efficacy and safety of nivolumab-treatment in stage II melanoma patients with a high risk of relapse. EUCTR2019-002276-13-DE [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002276-13 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
EU Clinical Trials Register		

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
755	EU-CTR. A Phase 1/2 Study of BMS-986340 as Monotherapy and in Combination with Nivolumab or Docetaxel in Participants with Advanced Solid Tumors. EUCTR2021-001188-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001188-26 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
756	EU-CTR. Safe Stop IPI-NIVO Trial: Early discontinuation of nivolumab upon achieving a (confirmed) complete or partial response in patients with irresectable stage III or metastatic melanoma treated with fi.... EUCTR2022-002673-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-002673-28 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
757	EU-CTR. A Randomized, Double-Blind Phase 2/3 Study of Relatlimab Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Metastatic or Unresectable Melanoma. EUCTR2017-003583-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003583-12 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
758	EU-CTR. A Phase 3, Randomized Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage IIIb/c/d or Stage IV Melanoma.. EUCTR2016-003729-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003729-41 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
759	EU-CTR. Phase 1/2a First-In-Human Study of BMS-986218 Monoclonal Antibody Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors.. EUCTR2017-000597-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000597-11 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
760	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab +Relatlimab Fixed-dose Combination versus Nivolumab Monotherapy after Complete Resection of Stage III-IV Melanoma. EUCTR2021-001641-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001641-13 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
761	EU-CTR. A Phase 1/2a Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Anti-LAG-3 Monoclonal Antibody (BMS-986016) Administered Alone and in Combination with Anti-PD-1.... EUCTR2014-002605-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002605-38 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
762	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Double- Blind Study of Nivolumab Monotherapy or Nivolumab Combined with Ipilimumab Versus Ipilimumab Monotherapy in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metast.... EUCTR2012-005371-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005371-13 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
763	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Open-label Study of NKTR-214 Combined with Nivolumab Versus Nivolumab in Participants with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. EUCTR2018-001423-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001423-40 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
764	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Ipilimumab after Complete Resection of Stage IIIb/c or Stage IV Melanoma in Subjects who are at High Risk f... EUCTR2014-002351-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002351-26 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
765	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Double-blind Study of BMS-986205 Combined with Nivolumab versus Nivolumab in Participants with Metastatic or Unresectable Melanoma that is Previously Untreated. EUCTR2017-002499-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002499-14 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
766	EU-CTR. A Phase 1/2 First-in-Human Study of BMS-986249 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Solid Tumors. EUCTR2018-000416-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000416-21 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
767	EU-CTR. Phase IIIb, Randomized, Study of Multiple Administration Regimens for Nivolumab Plus Ipilimumab in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma. EUCTR2016-001941-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001941-26 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
768	EU-CTR. An open-label, multi-centre, phase I/IIa study evaluating the safety and clinical activity of neoantigen reactive T cells in patients with metastatic or recurrent melanoma.. EUCTR2018-003446-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003446-16 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
769	EU-CTR. A PHASE 2, RANDOMIZED, OPEN-LABEL STUDY OF ENCORAFENIB AND BINIMETINIB PLUS PEMBROLIZUMAB VERSUS NIVOLUMAB AND IPILIMUMAB IN PARTICIPANTS WITH BRAF V600E/K MUTATION-POSITIVE MELANOMA WHO PROGRESSED.... EUCTR2021-003640-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003640-24 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
770	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of BMS-936558 vs Dacarbazine in Subjects with Previously Untreated Unresectable or Metastatic Melanoma Country specific Protocol Amendment 05, dated 09-.... EUCTR2012-003718-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003718-16 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
771	EU-CTR. A Phase 1/2a Study of BMS-986253 in Combination with Nivolumab in Advanced Cancers. EUCTR2018-000340-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000340-26 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
772	EU-CTR. Phase 2, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab (BMS-936558) in Combination with Ipilimumab vs Ipilimumab alone in Subjects with Previously Untreated, Unresectable or Metastatic Melanoma. EUCTR2013-002018-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002018-11 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
773	EU-CTR. A Phase II Randomized, Double-Blind Trial of Immunotherapy with Nivolumab or Nivolumab plus Ipilimumab versus Double-Placebo Control as a Post-Surgical/Post-Radiation Treatment for Stage IV Melanom.... EUCTR2014-001167-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001167-12 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
774	EU-CTR. A Phase 3, Open Label, Randomized, Non-Inferiority Pharmacokinetic Study of Nivolumab Administered Subcutaneously (Nivo SC) Versus Intravenous Administration of Nivolumab in Participants with Stage.... EUCTR2021-003208-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003208-42 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
775	EU-CTR. A Phase 3, Randomized, Open-label Study to Compare Adjuvant Immunotherapy of Beppegaldesleukin Combined with Nivolumab Versus Nivolumab After Complete Resection of Melanoma in Patients at High Risk.... EUCTR2020-000917-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000917-34 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
776	EU-CTR. A Randomized Open-Label Phase III Trial of BMS-936558 versus Investigator's Choice in Advanced (Unresectable or Metastatic) Melanoma Patients Progressing Post Anti-CTLA-4 Therapy Pharmacogenetic.... EUCTR2012-001828-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001828-35 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
777	EU-CTR. Phase IIIb/IV, Randomized, Double Blinded, Study of Nivolumab 3 mg/kg in Combination with Ipilimumab 1 mg/kg vs Nivolumab 1 mg/kg in Combination with Ipilimumab 3 mg/kg in Subjects with Previously EUCTR2015-004920-67 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004920-67 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
778	EU-CTR. A stratified dual-arm open-label two-stage phase 2 trial of trametinib in patients with advanced pretreated BRAFV600 wild-type melanoma. EUCTR2018-004003-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004003-39 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
779	EU-CTR. Evaluation of immunological effects of the RANKL-inhibitor Denosumab when administered concurrently with PD1-blocking antibodies (Nivolumab, Pembrolizumab) in patients with metastatic malignant me.... EUCTR2016-001925-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
780	EU-CTR. Primary Ipilimumab and Nivolumab combo-immunotherapy followed by adjuvant Nivolumab in locally advanced or limited metastatic melanoma.. EUCTR2018-002172-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002172-40 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
781	EU-CTR. A Phase II Study of Adjuvant Nivolumab Switch from Intravenous (IV) to Subcutaneous (SC) Use in Participants with Resected Stage III or Stage IV Melanoma or High Risk Invasive Urothelial Carcinoma EUCTR2022-000294-67 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000294-67 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
782	EU-CTR. INDUCING REMISSION IN MELANOMA PATIENTS WITH CHECKPOINT INHIBITOR THERAPY USING FECAL MICROBIOTA TRANSPLANTATION.. EUCTR2019-004233-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004233-16 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
783	EU-CTR. The effect of seasonal prophylactic influenza vaccination and factors influencing the patients' immune-competence during anti-PD-1 treatment of patients with melanoma. EUCTR2018-003616-49 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003616-49 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
784	EU-CTR. A three arms prospective, randomized phase II study to evaluate the best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (LGX818/MEK162) in patients wit.... EUCTR2014-004842-92 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
785	EU-CTR. 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.... EUCTR2017-003038-98 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003038-98 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
786	EU-CTR. Multicenter phase 3 trial comparing NeoADjuvant Ipilimumab + Nivolumab versus standard Adjuvant nivolumab in macroscopic stage III melanoma â€“ NADINA. EUCTR2021-001492-16 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001492-16 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
787	EU-CTR. Phase II multicente, non randomized, open label trial of nivolumab in combination with ipilimumab in subjects with previously untreated metastatic uveal melanoma.. EUCTR2015-004429-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
788	EU-CTR. Clinical Trial of Nivolumab (BMS-936558) Combined with Ipilimumab Followed by Nivolumab Monotherapy as First-Line Therapy of Subjects with Histologically Confirmed Stage III (Unresectable) or Stage.... EUCTR2015-001274-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
789	EU-CTR. An exploratory study of the biologic effects of Nivolumab and Ipilimumab Monotherapy and Nivolumab in Combination with Ipilimumab Treatment in Subjects with Advanced melanoma (Unresectable or metas.... EUCTR2012-001840-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001840-23 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
790	EU-CTR. A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Clinical Trial with Nivolumab (BMS-936558) for Subjects with Histologically Confirmed Stage III (unresectable) or Stage IV Melanoma Progressing After Prior Tre.... EUCTR2014-001286-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
791	EU-CTR. A Phase I /II Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of Anti-KIR (Lirilumab) Administered in Combination with Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refracto.... EUCTR2016-001359-36 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001359-36 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
792	EU-CTR. 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 EUCTR2021-001722-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
793	EU-CTR. A phase Ib/II randomized double-blind placebo controlled trial evaluating the effect of nivolumab for patients with in-transit melanoma metastases treated with isolated limb perfusion. EUCTR2017-004200-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004200-21 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
794	EU-CTR. A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety, Tolerability, and Efficacy Study of Epacadostat and Nivolumab in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Maligna.... EUCTR2017-001743-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
795	EU-CTR. A Randomized, Open-Label, Phase 2 Study of Nivolumab in Combination with Ipilimumab or Nivolumab Monotherapy in Participants with Advanced or Metastatic Solid Tumors of High Tumor Mutational Burden.... EUCTR2016-002898-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002898-35 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
796	EU-CTR. Phase I/II pharmacokinetic multi-tumor study of subcutaneous formulation of nivolumab monotherapy. EUCTR2018-001585-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001585-42 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
797	EU-CTR. Combination therapy with Nivolumab and PD-L1/IDO peptide vaccine with Montanide to patients with metastatic malignant melanoma. EUCTR2016-004527-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004527-23 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
798	EU-CTR. 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.... EUCTR2018-000759-41 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000759-41 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
799	EU-CTR. A Phase I Randomized Controlled Multicentre Trial of Isolated Hepatic Perfusion in Combination with Ipilimumab and Nivolumab in Patients with Uveal Melanoma Metastases. EUCTR2020-003188-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003188-24 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
800	EU-CTR. 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.... EUCTR2017-001050-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001050-33 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
801	EU-CTR. Phase 1/2 Study of BMS-986310 Administered Alone and in Combination with Nivolumab in Participants with Advanced Solid Tumors. EUCTR2018-002108-15 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002108-15 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
802	EU-CTR. A Phase 1/2 First-in-human Study of BMS-986288 Alone and in Combination with Nivolumab in Advanced Malignant Tumors. EUCTR2021-004284-27 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004284-27 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
803	EU-CTR. Nivolumab dose optimization during nivolumab therapy in melanoma patients after achieving a complete or partial response (NIVOPTIMIZE-trial). EUCTR2021-001707-32 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001707-32 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
804	EU-CTR. A Phase 1/2 Dose Escalation and Dose Expansion Study of Ozuriftamab Vedotin (BA3021) Alone and in Combination with Nivolumab in Patients with Advanced Solid Tumors. EUCTR2022-000137-17 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000137-17 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
805	EU-CTR. A phase II, open label, randomised trial of ipilimumab and nivolumab with concurrent intracranial stereotactic radiotherapy versus ipilimumab and nivolumab alone in patients with melanoma brain met.... EUCTR2020-005647-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005647-24 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
806	EU-CTR. Multicenter Phase 2 Study to Identify of the Optimal neo-Adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). EUCTR2016-001984-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001984-35 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
807	EU-CTR. DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. EUCTR2017-002435-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
808	EU-CTR. A Randomized Phase II, Open-label, Active-controlled, Multicenter Study Investigating the Efficacy and Safety of UV1 Vaccination in Combination with Nivolumab and Ipilimumab as First-line Treatment.... EUCTR2019-002026-75 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002026-75 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
809	EU-CTR. A Randomized Phase 3 Comparison of IMO-2125 with Ipilimumab versus Ipilimumab Alone in Subjects with Anti-PD-1 Refractory Melanoma. EUCTR2017-002454-36 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002454-36 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
810	EU-CTR. 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 EUCTR2019-000132-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000132-25 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
811	EU-CTR. A Phase 1/2 Pharmacokinetic Multi-tumor Study of Subcutaneous Formulation of Ipilimumab Monotherapy and in Combination with Subcutaneous Nivolumab. EUCTR2019-004380-40 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004380-40 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
812	EU-CTR. CLINICAL STUDY OF NIVOLUMAB COMBINED WITH IPILIMUMAB IN SUBJECTS WITH UNRESECTABLE OR METASTATIC MELANOMA. (NIVOLUMABIPILIMUMAB AT 1MG/KG æ“ NIVOIPI01). EUCTR2016-000742-61 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000742-61 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
813	EU-CTR. 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. EUCTR2018-000610-38 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000610-38 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A2, Intervention nicht erfüllt
814	EU-CTR. Cryotherapy under interventional radiology combined with in situ ipilimumab and a flat dose of Nivolumab in stage IIIB/C melanoma. Prospective proof of concept study.. EUCTR2018-003521-28 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003521-28 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
815	EU-CTR. A Multicenter, Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of HBI-8000 Combined with Nivolumab versus Placebo with Nivolumab in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma Not Previously Treated w.... EUCTR2019-002521-30 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002521-30 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
816	EU-CTR. An open label phase II study to evaluate safety and efficacy of combined treatment with ipilimumab and nivolumab in patients with four and more symptomatic brain metastases of melanoma. EUCTR2016-004614-10 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004614-10 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
817	EU-CTR. Efficacy of immunotherapy in melanoma patients with brain metastases treated with steroids. EUCTR2018-000875-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000875-34 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
818	EU-CTR. Uptake and biodistribution of 89Zirconium-labeled ipilimumab in ipilimumab treated patients with metastatic melanoma. EUCTR2012-003616-31 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003616-31 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
819	EU-CTR. A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination with Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Melanoma. EUCTR2018-001346-34 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001346-34 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
820	EU-CTR. Neo-adjuvant T-VEC + NivolumabAnti-PD-1 combination therapy for resectable early metastatic (stage IIIB/C/D-IV M1a) melanoma with injectable disease. EUCTR2019-001911-22 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001911-22 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
821	EU-CTR. 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... EUCTR2017-003634-93 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003634-93 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
822	EU-CTR. 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... EUCTR2019-001409-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001409-26 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
823	EU-CTR. An open-label, single-arm, phase II, multicenter study to evaluate the efficacy of nivolumab/ipilimumab combination therapy in metastatic melanoma patients with symptomatic brain metastases.. EUCTR2015-003199-56 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003199-56 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
824	EU-CTR. 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.. EUCTR2015-000417-44 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
825	EU-CTR. A Phase 1/2 Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Efficacy of CM24 in combination with nivolumab in adults with advanced solid tumours. EUCTR2020-005016-21 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005016-21 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
826	EU-CTR. Phase 2 Study testing the COmbination of Vemurafenib With Cobimetinib in BRAF V600 mutated Melanoma Patients to Normalize LDH and Optimize immunotherapY with Nivolumab and Ipilimumab (COWBOY). EUCTR2016-003279-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003279-23 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
827	EU-CTR. A PHASE Ib/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER, RANDOMIZED UMBRELLA STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF MULTIPLE TREATMENT COMBINATIONS IN PATIENTS WITH MELANOMA. EUCTR2021-002147-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
828	EU-CTR. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. EUCTR2017-000300-26 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
829	EU-CTR. A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epacadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers. EUCTR2016-002423-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002423-29 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
830	EU-CTR. 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. EUCTR2019-001399-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001399-13 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
831	EU-CTR. Combination of targeted therapy (encorafenib and binimetinib) followed by combination of immunotherapy (ipilimumab and nivolumab) vs immediate combination of immunotherapy in patients with unresect.... EUCTR2017-002887-42 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002887-42 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
832	EU-CTR. 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.... EUCTR2017-003556-23 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003556-23 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
833	EU-CTR. Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN). EUCTR2018-004248-49 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
834	EU-CTR. A Phase I/IIa Trial With BMS-986158, a Small Molecule Inhibitor of the Bromodomain and Extra-Terminal (BET) Proteins, in Subjects with Selected Advanced Solid Tumors. EUCTR2015-000324-29 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
835	EU-CTR. A randomized, run-in, phase II study of nivolumab combined with ipilimumab and guadecitabine or nivolumab combined with ipilimumab in melanoma and NSCLC patients resistant to anti-PD-1/PD-L1. EUCTR2019-002986-36 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002986-36 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
836	EU-CTR. 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.... EUCTR2017-002474-39 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002474-39 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
837	EU-CTR. A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the CD40 Agonistic Antibody APX005M Administered in Combination with Nivolumab in Subjects with Non-small Cell Lung Cancer and Subjects with Metastati.... EUCTR2018-003866-14 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
838	EU-CTR. A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, and Efficacy of INCAGN01876 in Combination With Immune Therapies in Subjects With Advanced or Metastatic Malignancies.. EUCTR2016-004989-25 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
839	EU-CTR. A Phase 1/2, First-In-Human, Multi-Part, Open-Label, Multiple-Ascending Dose Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of DF6002 as a Monoth.... EUCTR2021-000038-33 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000038-33 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
840	EU-CTR. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of RP1 as a Single Agent and in Combination with PD1 Blockade in Patients with Solid Tumors [IGNYTE]. EUCTR2016-004548-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004548-12 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
841	EU-CTR. A Phase 2, Multicenter Study of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144 or LN-145) in Patients with Solid Tumors. EUCTR2018-001608-12 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001608-12 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Nr.	Referenz	Ausschlussgrund
842	EU-CTR. A Phase 1/2, first-in-human, two-part, open-label clinical trial of intravenous administration of CTL-002 given as monotherapy and/or in combination with an anti-PD-1 checkpoint inhibitor in subjec.... EUCTR2020-002103-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002103-19 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
843	EU-CTR. Adjuvant nivolumab treatment in stage II high-risk melanoma. A randomized, controlled, phase III trial with biomarker-based risk stratification. EUCTR2019-002276-13 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002276-13 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
844	EU-CTR. Administration of immune checkpoint inhibitors through an elastomeric pump. A patient preference study and cost analysis.. EUCTR2021-000058-24 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000058-24 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
845	EU-CTR. A Phase 1/2, Open-label, Multicenter Study of the Combination of NKTR-214 and Nivolumab or the Combination of NKTR-214, Nivolumab, and Other Anti-Cancer Therapies in Patients with Select Locally Ad.... EUCTR2016-003543-11 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
846	EU-CTR. 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. EUCTR2016-003832-19 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003832-19 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt
847	EU-CTR. PHASE I - II STUDY OF INTRATUMORAL URELUMAB COMBINED WITH NIVOLUMAB IN PATIENTS WITH SOLID TUMORS. EUCTR2017-005106-35 [Internet]. Adresse: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005106-35 . Aufgerufen am: 26.07.2023.	A5, Studientypen nicht erfüllt

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-61 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 4-61 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-61 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CA209-76K

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Ziel der Studie ist der Vergleich von Wirksamkeit und Sicherheit von Nivolumab gegenüber Placebo in der adjuvanten Therapie von Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit einem Melanom im Stadium IIB oder IIC nach vollständiger Resektion.</p> <p>In die Studie CA209-76K konnten Erwachsene und Jugendliche im Alter von ≥ 12 Jahren mit chirurgisch komplett reseziertem und histologisch/pathologisch bestätigtem, neu diagnostiziertem kutanen Melanom im Stadium IIB oder IIC (nach AJCC Cancer Staging Manual, 8. Auflage), ohne Hinweis auf eine noch weiterbestehende regionale oder fernmetastasierende Erkrankung eingeschlossen werden.</p> <p>Primäres Ziel der Studie ist der Vergleich des Rezidivfreien Überlebens (RFS) unter Nivolumab gegenüber Placebo.</p> <p>Sekundäre Studienziele sind der Vergleich des OS, des DMFS, der vom Prüfarzt beurteilten Endpunkte unter der nächsten Therapielinie (ORR2, PFS2, Behandlungsdauer unter den nächsten Therapielinien, Ende der nächsten Therapielinie) und die Bewertung der Sicherheit bei einer Behandlung mit Nivolumab versus Placebo.</p> <p><u>Hypothese:</u> Die Behandlung mit Nivolumab führt im Vergleich zu Placebo zu einer verbesserten Wirksamkeit, gemessen am Rezidivfreien Überleben (RFS) und am Gesamtüberleben (OS), bei Patienten mit vollständig reseziertem Melanom im Stadium IIB/C ohne Anzeichen einer Erkrankung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Doppelt verblindete, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie.</p> <p>Die Patienten werden im Verhältnis 2:1 – stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium (T3b vs. T4a vs. T4b, nach 8. Auflage) – in die beiden Behandlungsarmen Nivolumab oder Placebo randomisiert.</p> <p>Verblindeter Teil</p> <p><u>Parallele Behandlungsgruppen</u></p> <p><i>Verumarm</i></p> <p>Nivolumab</p> <p><i>Kontrollarm</i></p> <p>Placebo</p> <p>Während sowie nach der Behandlung werden die Patienten engmaschig auf Rezidive untersucht.</p> <p>Optional unverbundener Teil</p> <p>Nach dem Auftreten des ersten Rezidivs wurden die Patienten und Prüfarzte entblindet. Diese Patienten konnten unter folgenden Voraussetzungen am unverbundenen Teil der Studie teilnehmen: Patienten aus dem Nivolumab-Arm konnten erneut Nivolumab erhalten, wenn sie zuvor die adjuvante Therapie 1 Jahr lang erhalten hatten und das Rezidiv zwischen 6 Monaten und 3 Jahren nach Abschluss der adjuvanten Behandlung auftrat. Patienten aus dem Placebo-Arm konnten innerhalb von 3 Jahren nach der letzten Placebo-Dosis erstmalig Nivolumab erhalten.</p> <p>Der Fokus der vorliegenden Beschreibung liegt auf dem verblindeten Teil.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Mit Stand 28.04.2022 liegt das Protocol Amendment 03 vor. Die relevanten Änderungen der Methodik seit dem Original-Protokoll sind im Folgenden aufgeführt.</p> <p><u>Überarbeitetes Protokoll 01 vom 16.10.2020</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Interimsanalyse für RFS. • Aktualisierung der finalen RFS Analyse (bei 90 % der geplanten Ereignisse im Falle einer langsameren Ereignisrate als erwartet). • Aktualisierung der Stichprobengröße von 1000 auf 780, um geänderte statistische Parameter zu berücksichtigen. • Genauere Erläuterung der Berichterstattung von UE/SUE im verblindeten und unverbundenen Teil der Studie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Einführen eines Texts zur Dokumentation von mit SARS-CoV-2 in Zusammenhang stehenden UE/SUE</p> <p><u>Amendment 02 vom 15.10.2021</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Aktualisierung der Erfassung und des Managements von unerwünschten Ereignissen nach CTCAE Version 5.0. <p><u>Amendment 03 vom 28.04.2022</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Definition des PFS2 aktualisiert. • Aktualisierte Schätzung und Interimsanalyse für das OS hinzugefügt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche und weibliche Patienten ≥ 12 Jahre • Patienten mit Melanom im Stadium IIB oder IIC (nach AJCC Cancer Staging Manual, 8. Auflage) nach vollständiger Resektion mit innerhalb von 12 Wochen nach Randomisierung dokumentierten, negativen Rändern und gesichert negativer Wächterlymphknoten-Diagnostik • Dokumentiert krankheitsfreier Status auf Basis einer vollständigen körperlichen Untersuchung (innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung) und Bildgebung (innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung) • keine vorherige Melanom-Therapie (mit Ausnahme der vorangegangenen Operation) • Der Patient muss sich vor Studienbeginn angemessen von der vorangegangenen Operation erholt haben. • ECOG Performance Status 0 oder 1 • Tumorgewebe der primären diagnostischen Biopsie • Definierte Grenzen für bestimmte Laborparameter <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Historie von intraokulären Melanomen oder Schleimhautmelanomen • Patienten mit Autoimmunerkrankungen • Vorangegangene zielgerichtete T-Zell-Therapie • Maligne Vorerkrankung innerhalb der letzten 3 Jahre, ausgenommen geheilte lokale Krebserkrankungen • Weitere festgelegte Kriterien zur Vorgeschichte und bestimmten Begleitmedikationen, positive Tests hinsichtlich Hepatitis-B/C, HIV, Schwangerschaft
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Sponsor: BMS</p> <p>Die Studie wird an 129 Zentren in 20 Ländern durchgeführt:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Australien, Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Finnland, Griechenland, Italien, Kanada, Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechien, Vereinigtes Königreich (UK), Vereinigte Staaten (USA)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Verumarm</u></p> <p>Nivolumab 480 mg als intravenöse Infusion über etwa 30 Minuten alle 4 Wochen (Q4W) bis maximal 12 Monate. Für Jugendliche war zudem eine gewichtsbasierte Dosierung möglich.</p> <p><u>Kontrollarm</u></p> <p>Nivolumab-entsprechendes Placebo als 0,9 % Kochsalzlösung/5 % (0,9 % Natriumchlorid/5 % Dextrose) als intravenöse Infusion über etwa 30 Minuten alle 4 Wochen (Q4W) bis maximal 12 Monate.</p> <p>Während sowie nach der Behandlung werden die Patienten in beiden Behandlungsarmen engmaschig auf Rezidive untersucht.</p> <p>Keine routinemäßige Prämedikation.</p> <p><u>Behandlung:</u></p> <p>Grundsätzlich bis zum Rezidiv, inakzeptabler Toxizität, Widerruf der Einwilligungserklärung oder einer maximalen Behandlungsdauer von 12 Monaten, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Nach dem Auftreten des ersten Rezidivs konnten die Patienten beider Behandlungsarme unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Item 3a, Beschreibung des Studiendesigns) am unverblindeten Teil der Studie teilnehmen. Dort erhielten die Patienten Nivolumab in identischer Dosierung wie im verblindeten Teil.</p> <p>Die Dosis kann abhängig von der Schwere und Art der UE verzögert verabreicht werden.</p> <p>Dosiserhöhungen oder -reduktionen sind nicht zulässig.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • RFS <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • OS • DMFS • UE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Endpunkte unter der nächsten Therapielinie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR2 • PFS2 • Behandlungsdauer unter der nächsten Therapielinie • Ende der nächsten Therapielinie <p><u>RFS</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung (vor Beginn der adjuvanten Behandlung) bis zum Eintreten folgender Ereignisse gemäß Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankung zu Studienbeginn • Rezidiv <ul style="list-style-type: none"> ○ Lokales Rezidiv ○ In-transit-Metastasen ○ Regionales Lymphknoten-Rezidiv ○ Fernmetastasen ○ Neues primäres Melanom (inkl. Melanoma in situ) • Tod jeglicher Ursache <p>Patienten ohne Rezidiv und ohne Versterben werden am Tag der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne Tumoruntersuchungen nach der Ausgangserhebung und ohne Versterben werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne Tumorbewertung zur Ausgangserhebung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert (unabhängig vom Tod). Patienten mit einem zweiten Nicht-Melanom-Primärtumor (außer Basalzellkarzinom), der vor oder am Tag der Tumoruntersuchung festgestellt wird, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor oder zum Zeitpunkt der Diagnose des zweiten Nicht-Melanom-Primärtumors zensiert. Bei Beginn einer Folgetherapie (inkl. Nivolumab im unverblindeten Teil) wird zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbewertung vor oder zum Zeitpunkt des Beginns der Folgetherapie zensiert.</p> <p><u>DMFS</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung (vor Beginn der adjuvanten Behandlung) bis zum Eintreten der folgenden Ereignisse gemäß Prüfarzt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erkrankung zu Studienbeginn • Fernmetastasen • Tod jeglicher Ursache <p>Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv werden weiterhin auf Fernmetastasen untersucht und deren Nachweis als eigenständiges Ereignis gewertet. Patienten ohne Fernmetastasen und ohne Versterben werden am Tag der letzten auswertbaren Tumorbewertung zensiert.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten ohne Tumoruntersuchungen nach der Ausgangserhebung und ohne Versterben werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten ohne Tumorbewertung zur Ausgangserhebung werden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert (unabhängig vom Tod).</p> <p><u>Erhebung von RFS und DMFS:</u> Nur verblindeter Teil relevant (DMFS: Patienten mit einem lokoregionären Rezidiv wurden auch im unverblindeten Teil bis zum Auftreten von Fernmetastasen oder dem Versterben engmaschig nachbeobachtet): Überleben: Während der Behandlung: kontinuierlich; Nachbeobachtung: s. Tabelle 4-14 Rezidive: Während der Behandlung: Alle 4 bzw. alle 26 Wochen; Nachbeobachtung: s. Tabelle 4-14</p> <p><u>OS</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Datum des Todes jeglicher Ursache. Für Patienten ohne Dokumentation des Sterbedatums wird das OS zum letzten Kontaktzeitpunkt oder zum letzten Zeitpunkt zensiert, für den bekannt war, dass die Patienten noch am Leben waren. Das Gesamtüberleben wird zum Zeitpunkt der Randomisierung für diejenigen Patienten zensiert, die randomisiert wurden, aber keine Nachbeobachtung hatten. Das OS wird kontinuierlich nachverfolgt, während die Patienten die Studienmedikation einnehmen; Nachbeobachtung: in den beiden Follow-up Visiten 1 und 2 und im Anschluss daran alle 12 Wochen</p> <p><u>PFS2</u> ist definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Rezidiv/einer objektiven Krankheitsprogression nach Beginn der nächsten Linie der systemischen Krebstherapie oder bis zum Beginn einer zweiten nächsten Linie, oder bis zum Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Falls das PFS2 nicht zuverlässig bestimmt werden kann, wird das Ende der nächsten Linie definiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zum Ende oder Abbruch der Behandlung in der nächsten Linie, dem zweiten objektiven Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. ORR2 und Dauer der nächsten Therapielinie werden zusammenfassend dargestellt.</p> <p><u>Alle Verträglichkeitsendpunkte</u> werden gemäß National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 nach Schweregrad</p>

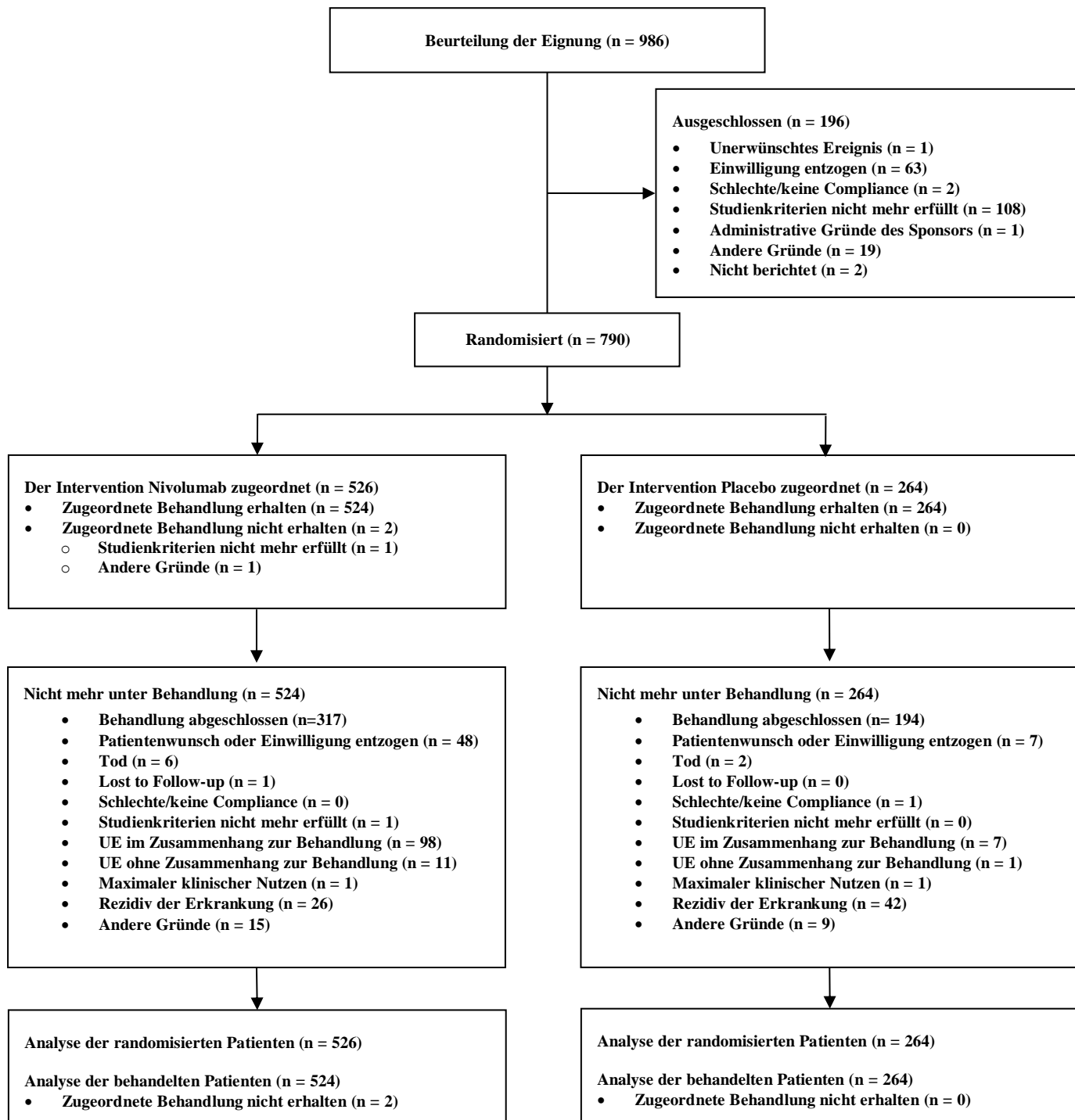
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		bewertet und während der Behandlung sowie innerhalb von 100 Tagen danach erhoben.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<u>Mit Amendment 03 vom 28.04.2022:</u> Umformulierung der Definition des PFS2
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Für die Studie CA209-76K wurde vorab eine adäquate Fallzahlschätzung basierend auf dem primären Endpunkt RFS durchgeführt. Unter Berücksichtigung einer monatlich variierenden Einschreibungsquote und einer Abbrecherquote von 5 % nach 50 Monaten sowie verschiedener Aspekte der Immuntherapie wie verzögerte Trennung der Überlebenskurven und langfristige Überlebensvorteile errechnet sich eine benötigte Fallzahl von 780 Patienten (520 im Nivolumab- und 260 im Placebo-Arm). Der Zeitpunkt der finalen RFS-Analyse ist ereignisgetrieben und wird nach Beobachtung von ca. 154 Ereignissen, welche nach ca. 68,1 Monaten erreicht sein sollten, geplant. Die Power dieser finalen RFS-Analyse liegt mit einem zweiseitigen Alpha von 5 % und unter der Annahme eines HR von 0,573 (Nivolumab versus Placebo) bei 90,2 %.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Die Interimsanalyse für den primären Endpunkt RFS war nach ungefähr 123 RFS-Ereignisse geplant. Eine Interimsanalyse für das OS war nach ungefähr 166 OS-Ereignissen geplant, hierfür wurde eine Nachverfolgung von mindestens 63 Monaten geschätzt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Computergenerierter Randomisierungsplan
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wird zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (Interactive Response Technology, IRT) durchgeführt. Die Patienten werden im Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab vs. Kontrollarm) randomisiert, stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nach Feststellung der Eignung für die Studie und Einwilligungserklärung erhielten die Patienten eine Nummer durch das IRT und werden durch das IRT stratifiziert randomisiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Eignung zur Studienteilnahme wird durch einen Prüfarzt festgestellt. Die Gruppenteilung erfolgt mittels IRT.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet, doppelt verblindete Studie b) verblindet, doppelt verblindete Studie c) verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patienten im Kontrollarm eine Behandlung mit einer Placebo-Medikation (0,9 % Natriumchlorid oder 5 % Dextrose zur Injektion), die in Aussehen und Anwendungsfrequenz der Nivolumab-Behandlung entsprach.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Der Vergleich des primären Endpunkts RFS und der sekundären Endpunkte DMFS und OS zwischen den Behandlungsgruppen (alle randomisierten Patienten) wird mittels zweiseitigem, stratifiziertem Log-Rank-Test durchgeführt. Für die Interims- und finale RFS-Analyse liegt das Signifikanzniveau bei 0,024 bzw. 0,043. Für die Interims- bzw. finale OS-Analyse liegt das Signifikanzniveau bei 0,008 bzw. 0,048. Für RFS, DMFS, OS, PFS2 (bzw. Ende der nächsten Therapielinie) werden die HR und deren korrespondierendes 95% KI bzw. für RFS und OS auch 100 x (1-adjustiertes α) % KI mittels eines stratifizierten Cox-Modells mit der Behandlungsgruppe als einzige Kovariate berechnet. Überlebenskurven, Mediane mit 95 %-KI sowie Raten mit 95 %-KI zu festen Zeitpunkten werden mittels Kaplan-Meier-Methode ermittelt. Für UE werden die Inzidenzen dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für RFS, DMFS und OS werden Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe I • Altersgruppe II • Geschlecht • Ethnie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Stadium der Erkrankung nach AJCC • AJCC-Tumorstadium gemäß eCRF • Region <p>Für UE und Arzneimittelnebenwirkungen werden Subgruppenanalysen für die folgenden Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Altersgruppe I • Altersgruppe II • Geschlecht • Ethnie • Region
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<ul style="list-style-type: none"> a) Nivolumab n= 526 Placebo n= 264 b) Nivolumab n= 524 Placebo n = 264 c) Nivolumab n= 526 Placebo n = 264
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn: Oktober 2019 Studienende: laufend
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie noch laufend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
<p>AJCC = American Joint Committee on Cancer; BMS = Bristol Myers Squibb; CONSORT = Consolidated Standards of Reporting Trials; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events; DMFS = Fernmetastasenfreies Überleben (Distant Metastases-Free Survival); ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; eCRF = elektronisches Datenerhebungsformular (electronic Case Report Form); HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; HR = Hazard Ratio; IRT = Interaktive Antworttechnologie (Interactive Response Technology); KI = Konfidenzintervall; mg = Milligramm; NCI = National Cancer Institute; ORR = Objektive Ansprechrate (Objective Response Rate); OS = Gesamtüberleben (Overall Survival); PFS = Progressionsfreies Überleben (Progression-Free Survival); Q4W = Alle 4 Wochen; RFS = Rezidivfreies Überleben (Recurrence-Free Survival); SUE = Schwerwiegende(s) unerwünschte(s) Ereignis(se); UE = Unerwünschte(s) Ereignis(se); UK = Vereinigtes Königreich (United Kingdom); USA = Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); vs. = Versus</p>		
<p>a: nach CONSORT 2010.</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



Flow-Chart für Studie CA209-76K (Datenschnitt mit DBL im April 2023)

Flow-Chart bezieht sich auf den verblindeten Teil

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 4-62 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CA209-76K

Studie: CA209-76K

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Bristol Myers Squibb. Nivolumab. Primary Clinical Study Report for Study CA20976K; A phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant immunotherapy with nivolumab versus placebo after complete resection of stage IIB/C melanoma. Report date: 25.11.2022; 2022. Bristol Myers Squibb. Nivolumab. Addendum to the Primary Clinical Study Report for Study CA20976K. A Phase 3, Randomized, Double-Blind Study of Adjuvant Immunotherapy with Nivolumab versus Placebo after Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma. Report Date 05.09.2023; 2023	A
Auswertungen durch BMS für das vorliegende Dossier (s. Abschnitte 4.3.1.2 und 4.3.1.3 sowie separater Anhang 4-G	B
ClinicalTrials.gov. Effectiveness Study of Nivolumab Compared to Placebo in Prevention of Recurrent Melanoma After Complete Resection of Stage IIB/C Melanoma (CheckMate76K); Registereintrag ClinicalTrials.gov (NCT04099251); first posted: 2019-09-23; last update posted: 2023-07-27.2023. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04099251 .	C

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:

CA209-76K ist eine randomisierte, doppelt verblindete, Phase-III-Studie mit den Behandlungsarmen Nivolumab vs. Kontrolle.

Geeignete Patienten wurden in die beiden Behandlungsarme im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b) randomisiert.

A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

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

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (IRT) durchgeführt. Die Patienten wurden im Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab vs. Kontrollarm) randomisiert, stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b). Es wurde ein computergenerierter Randomisierungsplan angewendet.

A

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja unklar nein

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

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja unklar nein

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

Geeignete Patienten wurden verdeckt unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (IRT) im Verhältnis von 2:1 auf die Behandlungsarme (Nivolumab vs. Kontrollarm) randomisiert, stratifiziert nach AJCC-Tumorstadium zu Studieneinschluss (T3b vs. T4a vs. T4b).
A

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

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

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-76K hat ein doppelt verblindetes Studiendesign.

A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-76K hat ein doppelt verblindetes Studiendesign.

A

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung wurde zentral unter Verwendung einer interaktiven Antworttechnologie (IRT) durchgeführt. Es handelte sich um eine doppelt verblindete Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Morbidität – Rezidivfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-76K hat ein doppelt verblindetes Studiendesign.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar nein

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

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein: 526 Patienten im Nivolumab-Arm vs. 264 Patienten im Kontrollarm.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

ja nein

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

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelt verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Fernmetastasenfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-76K hat ein doppelt verblindetes Studiendesign.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In die Analyse des Endpunkts gingen alle randomisierten Patienten ein: 526 Patienten im Nivolumab-Arm vs. 264 Patienten im Kontrollarm.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelt verblindet. Die Analyse des Endpunkts wurde auf Basis aller randomisierter Patienten nach dem ITT-Prinzip adäquat durchgeführt. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Das Verzerrungspotenzial wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-76K hat ein doppelt verblindetes Studiendesign.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die MMRM-Analyse der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten in der ITT-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

ja nein

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

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelt verblindet. Der EORTC-QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die MMRM-Analyse der Krankheitssymptomatik gemäß EORTC-QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Morbidität – Gesundheitszustand gemäß EQ-5D-VAS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-76K hat ein doppelt verblindetes Studiendesign.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die MMRM-Analyse des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten in der ITT-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

ja nein

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

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelt verblindet. Der EQ-5D ist ein validiertes Instrument (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die MMRM-Analyse des Gesundheitszustands gemäß EQ-5D-VAS konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat

umgesetzt betrachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Lebensqualität – Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-76K hat ein doppelt verblindetes Studiendesign.

A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

In die MMRM-Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten in der ITT-Population nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

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

ja nein

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

Es gab keine Hinweise auf sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren.

A, B, C

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

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelt verblindet. Der EORTC-QLQ-C30 ist ein validiertes Instrument (siehe Abschnitt 4.2.5.2). In die MMRM-Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß EORTC-QLQ-C30 konnten basierend auf der Rücklaufquote des Fragebogens mehr als 5 % der Patienten nicht eingehen. Das ITT-Prinzip wird daher als nicht adäquat umgesetzt betrachtet. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft.

Endpunkt: Verträglichkeit – UE-Hauptkategorien ohne Erfassung des Progresses der Grunderkrankung, UE von besonderem Interesse (UESI; spezifische immunvermittelte UE, spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse), häufige UE auf SOC/PT-Ebene (SOC: System Organ Class; PT: Preferred Terms)

Die Verträglichkeit wird im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung in verschiedenen Operationalisierungen untersucht: bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (UESI; imUE, spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse) sowie häufige UE auf SOC/PT-Ebene jeweils für jegliche UE, schwere UE, SUE sowie zum Therapieabbruch führende UE (nicht bei UESI). Grundsätzlich ist das Verzerrungspotenzial für unterschiedliche Operationalisierungen differenziert zu betrachten, da potenziell unterschiedliche Aspekte die Erhebung und Auswertung beeinflussen können. Grundsätzlich liegen jedoch allen genannten Ereignissen die Erhebungen innerhalb der Studie und entsprechende Kodierung nach MedDRA zugrunde. Aspekte, die für einzelne Operationalisierungen unterschiedlich bewertet werden, werden entsprechend angeführt.

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

CA209-76K hat ein doppelt verblindetes Studiendesign.

A, B

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja **unklar** **nein**

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

Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der all-treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: 788/790 (99,7 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

A, B

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.

Bei der Gesamtrate jeglicher UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 mit unklarer Patientenrelevanz enthalten sein, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

A, B, C

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

Begründung für die Einstufung:

Die Studie ist doppelt verblindet. Die Analyse des Endpunkts Verträglichkeit wurde auf Basis der all-treated Population durchgeführt, in der fast alle randomisierten Patienten enthalten sind: 788/790 (99,7 %). Die nicht enthaltenen Patienten wurden nicht behandelt, so dass die Bewertung des Sicherheitsprofils der beiden Behandlungen durch diese Abweichung nicht beeinflusst wird.

Die zeitadjustierten Analysen könnten bei Vorliegen informativer Zensierung verzerrt sein.

Bei der Gesamtrate jeglicher UE können auch Laborwertänderungen mit Grad 1 und 2 mit unklarer Patientenrelevanz enthalten sein, die zu einem hohen Verzerrungspotenzial beitragen.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit (jegliche UE, schwere UE, SUE sowie zum Therapieabbruch führende UE) bei den UE-Hauptkategorien, UE von besonderem Interesse (UESI; imUE, spezifische UE (select UE), weitere UE von besonderem Interesse (OESI)) sowie UE auf SOC/PT-Ebene jeweils als hoch eingestuft.

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

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

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
