

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tebentafusp (KIMMTRAK)

Immunocore Ireland Ltd.

Modul 4 A

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

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	29
Abkürzungsverzeichnis	33
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	37
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	38
4.2 Methodik	53
4.2.1 Fragestellung	53
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	58
4.2.3 Informationsbeschaffung	62
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	62
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	63
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	64
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	65
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	66
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	67
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	69
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	69
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	70
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	75
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	76
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	78
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	81
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	83
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	83
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	83
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	83
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	85
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	87
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	88
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	91
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	118
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	120
4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT.....	121
4.3.1.3.2 Endpunkt Morbidität – RCT	140
4.3.1.3.3 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	165

4.3.1.3.4	Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – RCT	192
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen – RCT	289
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	875
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	875
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	875
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	876
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	876
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	877
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	877
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	880
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	880
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	880
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	880
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	880
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	881
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	882
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	883
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	883
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	883
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	883
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	884
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	885
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	887
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	888
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	889
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	890
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	891
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	916
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	917
4.3.2.3.3.1	Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen	917
4.3.2.3.3.2	Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen	922
4.3.2.3.3.3	Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	939
4.3.2.3.3.4	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	1040
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	1045
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	1045
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	1045
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	1046

4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	1058
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	1059
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	1059
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	1059
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	1059
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	1059
4.6	Referenzliste.....	1060
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		1068
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		1076
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		1079
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		1088
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		1241
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		1304

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	48
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien	60
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	85
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	95
Tabelle 4-10: Demographische Daten und Basismerkmale der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set).....	95
Tabelle 4-11: Grundlegende Merkmale der Erkrankung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set).....	97
Tabelle 4-12: Vorherige systemische Krebsmedikation der Studienpopulationen nach Medikamentenklasse und Basissubstanz– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)	99
Tabelle 4-13: Disposition nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)	103
Tabelle 4-14: Zusammenfassung des Ausmaßes der Exposition gegenüber der Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	107
Tabelle 4-15: Zusammenfassung des Ausmaßes der Exposition gegenüber der Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	108
Tabelle 4-16: Behandlung über Progression hinaus (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	109
Tabelle 4-17: Behandlung über Progression hinaus (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	110
Tabelle 4-18: Zusammenfassung der Dosisunterbrechungen und -reduktionen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	111

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der Dosisunterbrechungen und -reduktionen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	113
Tabelle 4-20: Begleitmedikation, die von > 30 % der Patienten in einem Behandlungsarm eingenommen wurde – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set) – Primäranalyse (Oktober 2020)	116
Tabelle 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	119
Tabelle 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)	124
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-25: Zeit von der Diagnose der metastatischen Erkrankung (Wochen) bis zur Randomisierung (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202.....	126
Tabelle 4-26: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	128
Tabelle 4-27: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 - 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	131
Tabelle 4-28: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens für die Vergleichstherapie ohne Cross-over-Patienten (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 - 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	134
Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse [1] des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	135
Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse [1] des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	137
Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität	140
Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	142
Tabelle 4-33: EQ-5D-VAS-Compliance nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	144
Tabelle 4-34: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	145
Tabelle 4-35: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	149
Tabelle 4-36: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Behandlungsarm (Sensitivitätsanalyse) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	152
Tabelle 4-37: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Diarrhö“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	154

Tabelle 4-38: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Diarrhö“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	160
Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	165
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Tabelle 4-41: EORTC-QLQ-C30-Compliance in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QuL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	169
Tabelle 4-42: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QuL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	170
Tabelle 4-43: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QuL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	174
Tabelle 4-44: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QuL“ nach Behandlungsarm (Sensitivitätsanalyse) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	178
Tabelle 4-45: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QuL“ nach Behandlungsarm (imputierter Datensatz) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	179
Tabelle 4-46: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QuL“ nach Behandlungsarm (imputierter Datensatz) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	182
Tabelle 4-47: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QuL“ nach Behandlungsarm (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	185
Tabelle 4-48: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QuL“ nach Behandlungsarm (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	188
Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit.....	192
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	195
Tabelle 4-51: Gesamtübersicht der UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 - Primäranalyse (Oktober 2020).....	199
Tabelle 4-52: Gesamtübersicht der UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	206
Tabelle 4-53: Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	213

Tabelle 4-54: Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	220
Tabelle 4-55: Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 , aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	227
Tabelle 4-56: Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 , aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	232
Tabelle 4-57: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	237
Tabelle 4-58: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gesamtzusammenfassung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	242
Tabelle 4-59: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gesamtzusammenfassung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	251
Tabelle 4-60: Jedes AESI der Kategorie „LFT-Erhöhung“ beliebigen Grades und mit Grad ≥ 3 nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	259
Tabelle 4-61: Jedes AESI der Kategorie „Hautausschlag“ beliebigen Grades und mit Grad ≥ 3 nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	261
Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse in der SOC „Augenerkrankungen“ nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	264
Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse in der SOC „Herzerkrankungen“ nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	267
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der Todesfälle (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	268
Tabelle 4-65: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 2 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	270
Tabelle 4-66: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 2 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	274

Tabelle 4-67: Unerwünschte Ereignisse ohne mit der Krankheitsprogression zusammenhängenden UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	278
Tabelle 4-68: Unerwünschte Ereignisse ohne mit der Krankheitsprogression zusammenhängenden UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	279
Tabelle 4-69: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	281
Tabelle 4-70: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	284
Tabelle 4-71: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende UEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	286
Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	291
Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	292
Tabelle 4-74: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt nach Studie und Effektmodifikator – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	293
Tabelle 4-75: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt nach Studie und Effektmodifikator – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	295
Tabelle 4-76: Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	301
Tabelle 4-77: Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	308
Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	311
Tabelle 4-79: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	312
Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	316
Tabelle 4-81: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	317
Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	321

Tabelle 4-83: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	323
Tabelle 4-84: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	327
Tabelle 4-85: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	328
Tabelle 4-86: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	333
Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für jegliches UE (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	334
Tabelle 4-88: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	337
Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	340
Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches SUE – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	343
Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für jegliches SUE (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	344
Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	347
Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	352
Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	355
Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	356
Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	359
Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	360
Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)...	363
Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	364

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	367
Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	368
Tabelle 4-102: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	371
Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	372
Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	375
Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	376
Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegender Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	379
Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse für schwerwiegender Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	380
Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	383
Tabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	384
Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	387
Tabelle 4-111: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	390
Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	391
Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegende LFT-Erhöhung – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	394
Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse für schwerwiegende LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	395
Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	398
Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	399

Tabelle 4-117: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	404
Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	405
Tabelle 4-119: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Endokrine Erkrankungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	408
Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse für SOC Endokrine Erkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	409
Tabelle 4-121: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypothyreose – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	412
Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse für PT Hypothyreose (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	413
Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hyperthyreose – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	416
Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse für PT Hyperthyreose (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	417
Tabelle 4-125: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Augenerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	420
Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse für SOC Augenerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	421
Tabelle 4-127: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Periorbitales Ödem – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	424
Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse für PT Periorbitales Ödem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	425
Tabelle 4-129: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	428
Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	429
Tabelle 4-131: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Übelkeit – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	432
Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse für PT Übelkeit (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	433
Tabelle 4-133: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erbrechen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	436
Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse für PT Erbrechen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	437
Tabelle 4-135: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	440

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	441
Tabelle 4-137: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Fieber – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	444
Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse für PT Fieber (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	445
Tabelle 4-139: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Müdigkeit – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	448
Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse für PT Müdigkeit (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	449
Tabelle 4-141: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Schüttelfrost – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	452
Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse für PT Schüttelfrost (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	453
Tabelle 4-143: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Periphere Ödeme – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	456
Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse für PT Periphere Ödeme Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	457
Tabelle 4-145: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Gesichtsoedeme – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	460
Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse für PT Gesichtsoedem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	461
Tabelle 4-147: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	464
Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	465
Tabelle 4-149: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	468
Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	469
Tabelle 4-151: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Untersuchungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	472
Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse für SOC Untersuchungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	473
Tabelle 4-153: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erhöhte AST – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	476
Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse für PT Erhöhte AST (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	477

Tabelle 4-155: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	480
Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	481
Tabelle 4-157: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypophosphatämie – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	484
Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse für PT Hypophosphatämie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	485
Tabelle 4-159: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für für SOC Erkrankungen des Nervensystems – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	488
Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	489
Tabelle 4-161: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Kopfschmerzen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	492
Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse für PT Kopfschmerzen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	493
Tabelle 4-163: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Parästhesie – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	496
Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse für PT Parästhesie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	497
Tabelle 4-165: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	500
Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	501
Tabelle 4-167: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Studie IMCgp100- 202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	504
Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	505
Tabelle 4-169: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	508
Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	509
Tabelle 4-171: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Pruritus – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	512

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse für PT Pruritus (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	513
Tabelle 4-173: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	516
Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	517
Tabelle 4-175: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Trockene Haut – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	520
Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse für PT Trockene Haut (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	521
Tabelle 4-177: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	524
Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	525
Tabelle 4-179: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erythem – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	528
Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse für PT Erythem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	529
Tabelle 4-181: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Exfoliation der Haut – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	532
Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse für PT Exfoliation der Haut (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	533
Tabelle 4-183: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Veränderung der Haarfarbe – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	536
Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse für PT Veränderung der Haarfarbe (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	537
Tabelle 4-185: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Vitiligo – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	540
Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse für PT Vitiligo (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	541
Tabelle 4-187: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	544
Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	545
Tabelle 4-189: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypertonie – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	548
Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für PT Hypertonie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	549
Tabelle 4-191: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautrötung – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	552

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse für PT Hautrötung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	553
Tabelle 4-193: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	557
Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	558
Tabelle 4-195: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	561
Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	562
Tabelle 4-197: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	565
Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	566
Tabelle 4-199: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	569
Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	570
Tabelle 4-201: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Pruritus – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	573
Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse für PT Pruritus (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	574
Tabelle 4-203: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	577
Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	578
Tabelle 4-205: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	582
Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	583
Tabelle 4-207: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	586
Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	587
Tabelle 4-209: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	590

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	591
Tabelle 4-211: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	594
Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	595
Tabelle 4-213: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	600
Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse für jegliches UE (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	601
Tabelle 4-215: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	604
Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	605
Tabelle 4-217: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches SUE – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	608
Tabelle 4-218: Subgruppenanalyse für jegliches SUE (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	609
Tabelle 4-219: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	612
Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	615
Tabelle 4-221: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	618
Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	619
Tabelle 4-223: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	622
Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	623
Tabelle 4-225: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	626
Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse für schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	627

Tabelle 4-227: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	630
Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	631
Tabelle 4-229: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	634
Tabelle 4-230: Subgruppenanalyse für Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	637
Tabelle 4-231: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	640
Tabelle 4-232: Subgruppenanalyse für Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	641
Tabelle 4-233: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegender Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	644
Tabelle 4-234: Subgruppenanalyse für schwerwiegender Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	645
Tabelle 4-235: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	648
Tabelle 4-236: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	649
Tabelle 4-237: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	652
Tabelle 4-238: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	655
Tabelle 4-239: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	656
Tabelle 4-240: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegende LFT-Erhöhung – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	659
Tabelle 4-241: Subgruppenanalyse für schwerwiegende LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	660
Tabelle 4-242: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	663
Tabelle 4-243: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	664
Tabelle 4-244: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Lymphopenie– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	669

Tabelle 4-245: Subgruppenanalyse für PT Lymphopenie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	670
Tabelle 4-246: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Endokrine Erkrankungen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	673
Tabelle 4-247: Subgruppenanalyse für SOC Endokrine Erkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	674
Tabelle 4-248: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypothyreose Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	677
Tabelle 4-249: Subgruppenanalyse für PT Hypothyreose (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	678
Tabelle 4-250: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hyperthyreose Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	681
Tabelle 4-251: Subgruppenanalyse für PT Hyperthyreose (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	682
Tabelle 4-252: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Augenerkrankungen– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	685
Tabelle 4-253: Subgruppenanalyse für SOC Augenerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	686
Tabelle 4-254: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Periorbitales Ödem – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	689
Tabelle 4-255: Subgruppenanalyse für PT Periorbitales Ödem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	690
Tabelle 4-256: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	693
Tabelle 4-257: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	694
Tabelle 4-258: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Übelkeit – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	697
Tabelle 4-259: Subgruppenanalyse für PT Übelkeit (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	698
Tabelle 4-260: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erbrechen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	701
Tabelle 4-261: Subgruppenanalyse für PT Erbrechen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	702
Tabelle 4-262: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	705
Tabelle 4-263: Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	706

Tabelle 4-264: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Fieber – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	709
Tabelle 4-265: Subgruppenanalyse für PT Fieber (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	710
Tabelle 4-266: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Müdigkeit Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	713
Tabelle 4-267: Subgruppenanalyse für PT Müdigkeit (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	714
Tabelle 4-268: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Schüttelfrost – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	717
Tabelle 4-269: Subgruppenanalyse für PT Schüttelfrost (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	718
Tabelle 4-270: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Periphere Ödeme – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	721
Tabelle 4-271: Subgruppenanalyse für PT Periphere Ödeme (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	722
Tabelle 4-272: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Gesichtsoedeme – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	725
Tabelle 4-273: Subgruppenanalyse für PT Gesichtsoedeme (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	726
Tabelle 4-274: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	729
Tabelle 4-275: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	730
Tabelle 4-276: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	733
Tabelle 4-277: Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	734
Tabelle 4-278: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Untersuchungen– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	737
Tabelle 4-279: Subgruppenanalyse für SOC Untersuchungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	738
Tabelle 4-280: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erhöhte AST– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	741
Tabelle 4-281: Subgruppenanalyse für PT Erhöhte AST (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	742
Tabelle 4-282: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erhöhte ALT– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	745
Tabelle 4-283: Subgruppenanalyse für PT Erhöhte ALT (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	746

Tabelle 4-284: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erhöhte ALP – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	749
Tabelle 4-285: Subgruppenanalyse für PT Erhöhte ALP (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	750
Tabelle 4-286: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	753
Tabelle 4-287: Subgruppenanalyse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	754
Tabelle 4-288: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypophosphatämie – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	757
Tabelle 4-289: Subgruppenanalyse für PT Hypophosphatämie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	758
Tabelle 4-290: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	761
Tabelle 4-291: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	762
Tabelle 4-292: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Kopfschmerzen– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	765
Tabelle 4-293: Subgruppenanalyse für PT Kopfschmerzen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	766
Tabelle 4-294: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Parästhesien– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	769
Tabelle 4-295: Subgruppenanalyse für PT Parästhesien (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	770
Tabelle 4-296: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	773
Tabelle 4-297: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	774
Tabelle 4-298: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	777
Tabelle 4-299: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	778
Tabelle 4-300: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	781

Tabelle 4-301: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	782
Tabelle 4-302: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Pruritus – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	785
Tabelle 4-303: Subgruppenanalyse für PT Pruritus (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	786
Tabelle 4-304: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	789
Tabelle 4-305: Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	790
Tabelle 4-306: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Makulopapulöser Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	793
Tabelle 4-307: Subgruppenanalyse für PT Makulopapulöser Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	794
Tabelle 4-308: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Trockene Haut– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	797
Tabelle 4-309: Subgruppenanalyse für PT Trockene Haut (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	798
Tabelle 4-310: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erythem– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	801
Tabelle 4-311: Subgruppenanalyse für PT Erythem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	802
Tabelle 4-312: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Exfoliation der Haut– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	805
Tabelle 4-313: Subgruppenanalyse für PT Exfoliation der Haut (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	806
Tabelle 4-314: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Veränderung der Haarfarbe– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	809
Tabelle 4-315: Subgruppenanalyse für PT Veränderung der Haarfarbe (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	810
Tabelle 4-316: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Vitiligo– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	813
Tabelle 4-317: Subgruppenanalyse für PT Vitiligo (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	814
Tabelle 4-318: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	817
Tabelle 4-319: Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	818
Tabelle 4-320: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypotonie– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	821

Tabelle 4-321: Subgruppenanalyse für PT Hypotonie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	822
Tabelle 4-322: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypertonie– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	825
Tabelle 4-323: Subgruppenanalyse für PT Hypertonie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	826
Tabelle 4-324: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautrötung– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	829
Tabelle 4-325: Subgruppenanalyse für PT Hautrötung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	830
Tabelle 4-326: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC CTCAE- Grad 3 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	834
Tabelle 4-327: Subgruppenanalyse für SOC CTCAE-Grad 3 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	835
Tabelle 4-328: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC CTCAE- Grad 3 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	838
Tabelle 4-329: Subgruppenanalyse für SOC CTCAE-Grad 3 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	839
Tabelle 4-330: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT CTCAE- Grad 3 Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	842
Tabelle 4-331: Subgruppenanalyse für PT CTCAE-Grad 3 Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	843
Tabelle 4-332: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT CTCAE- Grad 3 - Makulo-papulöser Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	846
Tabelle 4-333: Subgruppenanalyse für PT CTCAE-Grad 3 - Makulo-papulöser Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	847
Tabelle 4-334: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT CTCAE- Grad 3 - Pruritus – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	850
Tabelle 4-335: Subgruppenanalyse für PT CTCAE-Grad 3 - Pruritus (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	851
Tabelle 4-336: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC CTCAE- Grad 3 Gefäßerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	854
Tabelle 4-337: Subgruppenanalyse für SOC CTCAE-Grad 3 Gefäßerkrankungen - (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	855

Tabelle 4-338: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC SUE - Erkrankungen des Immunsystems – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	859
Tabelle 4-339: Subgruppenanalyse für SOC SUE - Erkrankungen des Immunsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	860
Tabelle 4-340: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT SUE - Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	863
Tabelle 4-341: Subgruppenanalyse für PT SUE - Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	864
Tabelle 4-342: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC SUE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	867
Tabelle 4-343: Subgruppenanalyse für SOC SUE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	868
Tabelle 4-344: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	871
Tabelle 4-345: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	872
Tabelle 4-346: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	875
Tabelle 4-347: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	877
Tabelle 4-348: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	877
Tabelle 4-349: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	878
Tabelle 4-350: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	878
Tabelle 4-351: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	879
Tabelle 4-352: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	881
Tabelle 4-353: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	881
Tabelle 4-354: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	882
Tabelle 4-355: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	882
Tabelle 4-356: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	884

Tabelle 4-357: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	885
Tabelle 4-358: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	888
Tabelle 4-359: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	889
Tabelle 4-360: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	890
Tabelle 4-361: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	892
Tabelle 4-362: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	895
Tabelle 4-363: Demographie der Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)	895
Tabelle 4-364: Demographie der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set).....	898
Tabelle 4-365: Krankheit zu Studienbeginn für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)	900
Tabelle 4-366: Krankheit zu Studienbeginn für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set).....	902
Tabelle 4-367: Analyse-Sets (Set aller eingeschlossenen Patienten) – IMCgp100-102.....	905
Tabelle 4-368: Exposition gegenüber dem Studienmedikament für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	908
Tabelle 4-369: Dosisunterbrechungen und -reduktionen für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	909
Tabelle 4-370: Exposition gegenüber dem Studienmedikament für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	912
Tabelle 4-371: Dosisunterbrechungen und -reduktionen für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	913
Tabelle 4-372: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Weitere Untersuchungen	916
Tabelle 4-373: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	917
Tabelle 4-374: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen.....	917
Tabelle 4-375: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen.....	918
Tabelle 4-376: Gründe für die Zensierung beim Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – IMCgp100-102 (Gesamtanalyse-Set).....	919

Tabelle 4-377: Mortalität (Gesamtüberleben, in Monaten) - Kaplan-Meier-Schätzungen – IMCgp100-102 (Gesamtanalyse-Set).....	920
Tabelle 4-378: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	922
Tabelle 4-379: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – weitere Untersuchungen.....	924
Tabelle 4-380: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102.....	926
Tabelle 4-381: EQ-5D-5L-Compliance für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102.....	929
Tabelle 4-382: EQ-5D-5L-Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102.....	930
Tabelle 4-383: EQ-5D-5L-Fragebogen-Dimension „Gesundheitszustandsindex“, Veränderung gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102.....	931
Tabelle 4-384: EQ-5D-5L-Fragebogen-Dimension „VAS“, Veränderung gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102.....	935
Tabelle 4-385: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	939
Tabelle 4-386: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	941
Tabelle 4-387: UEs – Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	943
Tabelle 4-388: UEs – Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	946
Tabelle 4-389: UEs bei ≥ 20 % der Gesamtpatienten in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	948
Tabelle 4-390: UEs bei ≥ 20 % der Gesamtpatienten in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	950
Tabelle 4-391: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	953
Tabelle 4-392: Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	959
Tabelle 4-393: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	962

Tabelle 4-394: Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	974
Tabelle 4-395: UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	978
Tabelle 4-396: UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	980
Tabelle 4-397: UEs nach RECIST-PD für Patienten, die die Behandlung nach RECIST-PD gemäß RECIST v1.1 fortsetzen, nach Meinung des Prüfers, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC), bevorzugtem Begriff (PT) und CTCAE-Grad ≥ 3 – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	987
Tabelle 4-398: Zusammenfassung der Todesfälle nach Ursache für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte sowie die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	990
Tabelle 4-399: Schwerwiegende UEs unabhängig von der Kausalität in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	991
Tabelle 4-400: Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende schwerwiegende UEs in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	993
Tabelle 4-401: Schwerwiegende UEs unabhängig von der Kausalität in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	995
Tabelle 4-402: Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende schwerwiegende UEs in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	999
Tabelle 4-403: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	1002
Tabelle 4-404: UEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1011
Tabelle 4-405: UEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1016
Tabelle 4-406: UEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	1018
Tabelle 4-407: UEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1021

Tabelle 4-408: UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1023
Tabelle 4-409: UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1024
Tabelle 4-410: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1026
Tabelle 4-411: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1028
Tabelle 4-412: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1030
Tabelle 4-413: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1031
Tabelle 4-414: UEs von besonderem Interesse nach Kategorie und höchstem berichteten Grad in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)	1032
Tabelle 4-415: UEs von besonderem Interesse nach Kategorie und höchstem berichteten Grad in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1034
Tabelle 4-416: Schwerwiegende UEs von besonderem Interesse unabhängig von der Kausalität in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1036
Tabelle 4-417: Schwerwiegende UEs von besonderem Interesse unabhängig von der Kausalität in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1037
Tabelle 4-418: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende UEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1038
Tabelle 4-419: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende UEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der	

gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set).....	1039
Tabelle 4-420 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte – Studie IMCgp100-102.....	1040
Tabelle 4-421: Gesamtüberleben nach Subgruppe für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102	1041
Tabelle 4-422: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	1045
Tabelle 4-423: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	1053
Tabelle 4-424: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	1058
Tabelle 4-425 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMCgp100-202	1241
Tabelle 4-426 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMCgp100-102	1285
Tabelle 4-427 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMCgp100-202	1305
Tabelle 4-428 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMCgp100-102	1311

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Häufigkeit und Schweregrad behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse nach den ersten Tebentafusp-Dosen (Nathan et al., 2021)	46
Abbildung 2: Langfristige Häufigkeit und Schwere ausgewählter behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse bei Tebentafusp (Hassel et al., 2023b)	47
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Abbildung 4: Begleitmedikation in Monat 1, Monat 2 und Monat 3 nach Behandlungsarm (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	117
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	129
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	133
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für die Vergleichstherapie ohne Cross-over-Patienten (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	134
Abbildung 8: LS-Mittelwerte über die Zeit für ausgewählte PRO-Symptome - EORTC-QLQ-C30 (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	159
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (Imputiertes ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	181
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (Imputiertes ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	184
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	187
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	190
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	202
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	202
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche SUEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	203
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für jegliches UEs, die zum Tod führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	203

Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für jegliches UEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	204
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	209
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	209
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche SUEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	210
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für jegliches UEs, die zum Tod führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	210
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für jegliches UEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	211
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	239
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	240
Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	241
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	248
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	249
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	250
Abbildung 29: Inzidenz von mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden AESIs nach Woche während der Behandlung mit Tebentafusp (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	258
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für Subgruppe LDH \leq ULN (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	298
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für Subgruppe LDH $>$ ULN (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	299
Abbildung 32: Forest Plots für Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	304
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für Subgruppe ECOG-Performance-Status 0 (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	306
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für Subgruppe ECOG-Performance-Status 1 (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	307

Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Subgruppe Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	338
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Subgruppe Nicht-Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	339
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe LDH \leq ULN (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	348
Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe LDH $>$ ULN (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	349
Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) $\leq 3,0$ cm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	350
Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) 3,1-8,0 cm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	351
Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für LFT-Erhöhung für Subgruppe Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)	385
Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für LFT-Erhöhung für Subgruppe Nicht-Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020).....	386
Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) $\leq 3,0$ cm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	613
Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) 3,1-8,0 cm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	614
Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Hautausschlag für Subgruppe Vorherige systemische Therapie Ja (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	635
Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für Hautausschlag für Subgruppe Vorherige systemische Therapie nein (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)	636
Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für LFT-Erhöhung für Subgruppe Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).....	650
Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für LFT-Erhöhung für Subgruppe Nicht-Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023). 651	
Abbildung 49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	886
Abbildung 50: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens – Phase-I-Dosis-Eskalation und Phase-II-Dosis-Expansion – Studie IMCgp100-102.....	921

Abbildung 51: Wirksamkeits-Subgruppenanalyse – Forest Plot für Gesamtüberleben unter Verwendung unabhängiger zentraler Überprüfungsdaten – Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte – Studie IMCgp100-102.....	1044
Abbildung 52: Häufigkeit und Schweregrad behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse nach den ersten Tebentafusp-Dosen (Nathan et al., 2021).....	1051
Abbildung 53: Langfristige Häufigkeit und Schwere ausgewählter behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse bei Tebentafusp (Hassel et al., 2023b).....	1052
Abbildung 54: Flow-Chart Studie IMCgp100-202	1284
Abbildung 55: Flow-Chart Studie IMCgp100-102	1303

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADO	Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie
AESI	<i>Adverse event of special interest</i> (Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse)
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
AST	Aspartat-Aminotransferase
ASTCT	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
AUC	<i>Area under the curve</i>
BiTEs	<i>Bispecific T-cell engagers</i> (Bispezifische Antikörper)
BMJ	Bundesministerium der Justiz
BOR	<i>Best overall response</i> (Bestes Gesamtansprechen)
BRAF	<i>Proto-oncogene B-Raf</i> (Proto-Onkogen B-Raf)
CD3	<i>Cluster of differentiation 3</i>
CONSORT	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i>
CRS	<i>Cytokine release syndrome</i> (Zytokin-Freisetzungssyndrom)
CSR	<i>Clinical study report</i> (Klinischer Studienbericht)
CT	Computertomographie
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen)
CTLA-4	<i>Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4</i>
CXDX	<i>Cycle X day X</i> (Zyklus X Tag X)
DCR	<i>Disease control rate</i> (Tumorkontrollrate)

DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
(ct)DNA	<i>(Circulating tumor) deoxyribonucleic acid</i>
DOR	<i>Duration of response</i> (Dauer des Ansprechens)
EAIR	<i>Exposure-adjusted incidence rate</i> (Expositions-bereinigte Inzidenzrate)
ECOG	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30</i>
EQ-5D-5L	<i>EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GNA11	<i>Guanine nucleotide-binding protein subunit alpha-11</i> (Guaninnukleotid-bindendes-Protein-Untereinheit Alpha-11)
GNAQ	<i>Guanine nucleotide-binding protein G(q) subunit alpha</i> (Guanin-Nukleotid-bindendes-Protein G(q)-Untereinheit Alpha)
HLA	Humanes Leukozyten-Antigen
HR	Hazard Ratio
HRQoL	<i>Health-related quality of life</i> Gesundheitsbezogene Lebensqualität
ICR	<i>Independent central review</i>
ID	Identifikation
ImmTACs	<i>Immune-mobilising monoclonal T-cell receptors against cancer</i> (Immunmobilisierende monoklonale T-Zell-Rezeptoren gegen Krebs)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	<i>Interactive response technology</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
i. v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall

LDH	Laktatdehydrogenase
LDT	<i>Liver-directed therapy</i> (Lebergerichtete Therapie)
LFT	<i>Liver function test</i> (Leberfunktionstest)
LS	<i>Least squares</i> (Kleinste Quadrate)
Max	Maximum
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
Min	Minimum
MMRM	<i>Mixed effect model repeat measurement</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	<i>Mixed treatment comparison</i>
µg	Mikrogramm
OR	Odds Ratio
ORR	<i>Objective response rate</i> (Gesamtansprechrage)
OS	<i>Overall survival</i> (Gesamtüberleben)
PD	<i>Progressive disease</i> (Progressive Erkrankung)
PD-1	<i>Programmed cell death protein 1</i> (PD-1-Rezeptor)
PD-L1	<i>Programmed death-ligand 1</i>
PFS	<i>Progression-free survival</i> (Progressionsfreies Überleben)
PK	Pharmakokinetik
PRO	<i>Patient reported outcome</i>
PT	<i>Preferred terms</i> nach MedDRA
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QTcF	<i>Corrected QT interval by Fridericia's formula</i> Frequenzkorrigiertes QT-Intervall nach Fridericia-Formel
RCT	<i>Randomized controlled trial</i> (Randomisierte kontrollierte Studie)

RD	Risiko-Differenz
(ir)RECIST	<i>(Immune-related) Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RECIST-PD	<i>Progressive disease according to RECIST v1.1</i> (Progressive Erkrankung gemäß RECIST v1.1)
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	<i>Standard deviation</i> (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SIRT	Selektive interne Radiotherapie
SMQ	<i>Standardized MedDRA Query</i>
SOC	<i>System organ class</i> nach MedDRA
STE	<i>Surrogate threshold effects</i>
STROBE	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TREND	<i>Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design</i>
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper limit of normal</i> (Obere Normgrenze)
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Ist für Tebentafusp (KIMMTRAK) als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom, insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung der Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder der Sicherheit sowie Verträglichkeit bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen gegenüber der gewählten zweckmäßigen Vergleichstherapie „Therapie nach Maßgabe des Arztes“ nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2023b) quantifizieren?

Diese Fragestellung wurde mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20. Oktober 2022 beantwortet. Aufgrund eines statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich des Gesamtüberlebens, stellte der G-BA in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp führt zu einer bis dahin nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022d). Dies wird durch das Gesamtüberleben nach 3 Jahren auf der Grundlage der 3-Jahres-Analyse bestätigt.

Beim vorliegenden Dossier handelt es sich um das Folgedossier nach Überschreiten der Umsatzschwelle nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Orphan Drugs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

Datenquellen

Die Nutzenbewertung von Tebentafusp wurde auf Grundlage der bestverfügbaren klinischen Evidenz vorgenommen. Hierzu wurden alle randomisierten kontrollierten klinischen Studien (engl. *randomized controlled trials*, RCTs), in welchen Tebentafusp Anwendung fand, herangezogen. Zur Identifizierung der RCTs wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Die Selektion der für diese Untersuchung relevanten Studien, entsprechend den angewandten Ein- und Ausschlusskriterien, wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen. Es wurde die verfügbare RCT IMCgp100-202 (NCT03070392) für die Nutzenbewertung von Tebentafusp herangezogen.

Die RCT IMCgp100-202 wurde seitens des G-BA akzeptiert und auf Grundlage dieser Studienergebnisse hat der G-BA für Tebentafusp am 20. Oktober 2022 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beschieden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b).

In Übereinstimmung mit der ersten Nutzenbewertung basiert die vorliegende Nutzenbewertung auf den Ergebnissen der interventionellen, offenen, multizentrischen Studie zur Sicherheit und

Wirksamkeit von Tebentafusp im Vergleich zu einer Therapie nach Wahl des Prüfarztes bei HLA-A*0201-positiven Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem uvealem Melanom. Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben.

Die Datenquelle für dieses Dossier zur Nutzenbewertung ist der Studienbericht der im Studienprotokoll definierten Primäranalyse (erster Datenschnitt oder erste Zwischenanalyse vom 13. Oktober 2020) (Nathan et al., 2021) sowie eine ergänzende Ad-hoc-3-Jahres-Analyse (Datenschnitt von Juni 2023) (Hassel et al., 2023b). Wie a priori definiert, war die Primäranalyse ereignisgesteuert und basierte auf der Anzahl der aufgetretenen Ereignisse im Hinblick auf den primären Endpunkt des Gesamtüberlebens. Das Ziel des primären Endpunkts wurde bei der ersten Zwischenanalyse erreicht. Die 3-Jahres-Analyse wurde weder im Protokoll definiert, noch auf Wunsch der EMA durchgeführt, sondern ist nur ergänzend und beschreibend, um den längerfristigen Überlebensvorteil von Tebentafusp aufzuzeigen.

Der durch die EMA geforderte Datenschnitt vom 12. August 2021 wurde für die erste Nutzenbewertung nicht eingereicht, da es sich um eine Post-hoc-Analyse handelte, die nicht im Studienprotokoll vordefiniert war. Diese Daten wurden im Rahmen des Periodic Safety Update Reports (PSUR) erhoben. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im August 2022 wurden die nicht präspezifizierten Datenschnitte zum Gesamtüberleben vom 12. August 2021 sowie vom 04. April 2022 (nicht präspezifiziert: Diese Daten wurden für den Survival Sweep benötigt) in Form von Kaplan-Meier-Kurven durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) nachgereicht. Der Vollständigkeit halber sind diese dem vorliegenden Dossier in Modul 5 beigefügt (M4A_IMCgp100-202_KM OS DCO AUG2021/APR2022). Die nicht präspezifizierte ISS-Analyse aus dem Mai/Juni 2021 (gepoolte Analyse zu Patientencharakteristika und unerwünschten Ereignissen aus den Studien IMCgp100-01 [offene, unkontrollierte Dosisfindungsstudie], IMCgp100-102 und IMCgp100-202) wurde im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im August 2022 durch den pU nachgereicht. Der Vollständigkeit halber ist diese ebenfalls dem vorliegenden Dossier in Modul 5 beigefügt (M4A_ISS Analysis). Nach der mündlichen Anhörung im September 2022 wurden auf Aufforderung durch den G-BA Time-to-event-Analysen durch den pU nachgereicht. Der Vollständigkeit halber sind diese ebenfalls dem vorliegenden Dossier in Modul 5 beigefügt (M4A_IMCgp100-202_Time-to-First-UE/SAE).

Die Studie IMCgp100-202 wurde bei einer systematischen Suche in den einschlägigen Studienregistern identifiziert.

Die Ergebnisse der einarmigen Studie IMCgp100-102 (NCT02570308) werden ebenfalls in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die Studie IMCgp100-102 ist eine offene, multizentrische Phase-I/II-Studie und wird als unterstützende Evidenz im Sinne einer transparenten Informationsbasis aufgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

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

- Studienpopulation: Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom
- Intervention: Tebentafusp
- Zweckmäßige Vergleichstherapie: Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von
 - Dacarbazin
 - Ipilimumab
 - Lomustin
 - Nivolumab
 - Pembrolizumab (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b)
- Erhebung patientenrelevanter Endpunkte
- Studientyp: Bestverfügbare Evidenz
- Vollpublikation oder Studienbericht verfügbar

Hinsichtlich der Studiendauer wurde keine Einschränkung vorgenommen. Der Studienbericht oder die Vollpublikation mussten in deutscher oder englischer Sprache vorliegen. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation wurden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen. Zusätzlich zu den oben genannten Ausschlusskriterien wurden laufende Studien ausgeschlossen, für welche noch keine Ergebnisse verfügbar sind. Des Weiteren mussten die Studien einer Reihe von Prüfkriterien genügen, um nicht ausgeschlossen zu werden.

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

Die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise erfolgte nach den Vorgaben zur Einstufung des Verzerrungspotenzials in den entsprechenden Abschnitten des Dossiers. Es wurde die Studie IMCgp100-202 (NCT03070392) für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Studie IMCgp100-202 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. Diese ist der höchsten Evidenzstufe I b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a). Details zum Studiendesign der RCT IMCgp100-202 sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt. Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls war es Patienten im Kontrollarm erlaubt, zu einer Behandlung mit Tebentafusp zu wechseln. Um die Validität der im Dossier dargestellten Studie IMCgp100-202 zu bewerten, wurden die Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jedes patientenrelevante Ergebnis separat beschrieben. Zu diesem Zweck wurden, soweit verfügbar,

endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte systematisch aus dem klinischen Studienbericht (engl. *clinical study report*, CSR) und dem Studienprotokoll extrahiert und bewertet (Anhang 4-F). Die Methodik orientierte sich an den methodischen Empfehlungen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023) und der VerFO des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a).

Nach den Angaben zur Evidenzklassifizierung gemäß § 5 (6) in Kapitel 5 der VerFO des G-BA entspricht die Studie IMCgp100-202 der Evidenzstufe Ib. Insgesamt kann von einem geringen Verzerrungspotenzial über die Outcomes auf Studienebene ausgegangen werden. Eine Bewertung der Studie IMCgp100-202 gemäß den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statement (Punkte 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT Flow Chart) ist in Anhang 4-E dargestellt.

Mögliche Verzerrungsaspekte werden in Abschnitt 4.3.1.2.2 besprochen.

Die RCT IMCgp100-202 wurde seitens des G-BA akzeptiert und auf Grundlage dieser Studienergebnisse hat dieser für Tebentafusp am 20. Oktober 2022 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beschieden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Auf der Grundlage der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten und im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse der RCT IMCgp100-202 wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Tebentafusp aus den Ergebniskategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit abgeleitet. Die Analysen sind unterteilt in die Primäranalyse (Oktober 2020) und die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023). Die Daten aus der 3-Jahres-Analyse (Hassel et al., 2023b) haben rein deskriptiven Charakter.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber der zVT (Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe) beschrieben.

Tabelle 4-1 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Primäranalyse (Oktober 2020).

Mortalität (Gesamtüberleben) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1)

Das Gesamtüberleben (engl. *overall survival*, OS), basierend auf der präspezifizierten Anzahl an Ereignissen, war der primäre Endpunkt der klinischen Studie IMCgp100-202. Die Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 für den Endpunkt "Gesamtüberleben (OS)" als Ergebnis für die Kategorie "Mortalität" zeigten einen klaren, statistisch signifikanten (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$) und bisher unerreichten Vorteil für Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes. Die Überlegenheit von Tebentafusp in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich durchgängig in der Primäranalyse (Oktober 2020) und in der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).

Im Intention-to-treat (ITT) -Analyse-Set der Primäranalyse (Oktober 2020), basierend auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 14,1 Monaten und 150 Todesfällen (87 [34,5 %] im Tebentafusp-Arm und 63 [50,0 %] im Vergleichstherapie-Arm), wurde bei Patienten, die Tebentafusp erhielten, eine 49 %-ige Verringerung des Sterberisikos im Vergleich zur Vergleichstherapie beobachtet, mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,51 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,37; 0,71; $p < 0,0001$) für das Gesamtüberleben. Das mediane Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzungen) war im Tebentafusp-Arm länger (21,7 Monate; 95 %-KI: 18,6; 28,6) als im Vergleichstherapie-Arm (16,0 Monate; 95 %-KI: 9,7; 18,4). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und klinisch relevant mit im Median beinahe 6 zusätzlichen Lebensmonaten. Die Gesamtüberlebensraten (Kaplan-Meier-Schätzungen) für Tebentafusp und die Vergleichstherapie betragen 73,2 % bzw. 58,5 % nach 12 Monaten und 44,8 % bzw. 20,3 % nach 24 Monaten. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls von 0,71 führt beim Endpunkt Gesamtüberleben zur Ausmaßkategorie „erheblich“.

Aufgrund eines statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich des Gesamtüberlebens, stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp führt zu einer bis dahin nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022d). Dies wird durch das Gesamtüberleben nach 3 Jahren auf der Grundlage der 3-Jahres-Analyse bestätigt.

Nach der Überprüfung durch das Independent Review Board (IRB) und der Bestätigung, dass die Studie IMCgp100-202 ihren primären Endpunkt erreicht hat, nämlich den Nachweis eines Gesamtüberlebensvorteils von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes, wechselten 16 Patienten nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Behandlung mit Tebentafusp. Mit dem Zeitpunkt des Cross-overs endete die präspezifizierte randomisierte Behandlung gemäß Studienprotokoll. Anhand des ITT-Analyse-Sets, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 43,3 Monaten und 292 Todesfällen (189 [75,0 %] im Tebentafusp-Arm und 103 [81,7 %] im Vergleichstherapie-Arm), zeigte die 3-Jahres-Analyse, dass der Überlebensvorteil von Tebentafusp erhalten blieb (Hassel et al., 2023b) und bestätigte den signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Tebentafusp.

Auf Ebene des Endpunkts „Mortalität“ liefern die in Studie IMCgp100-202 bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem uvealem Melanom beobachteten Ergebnisse einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp.

Morbidität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2)

Die Ergebnisse zu den folgenden Outcomes werden unter dem Oberbegriff "Response" für die Kategorie "Morbidität" dargestellt: „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30).

Gemäß der Primäranalyse (Oktober 2020) war für die EuroQoL-5-Dimension visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Das Effektmaß deutet auf keinen relevanten Effekt hin (Hedges' g 0,15).

Die Daten des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) werden stellvertretend für alle Symptomskalen anhand der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Diarrhö“ dargestellt. Für die EORTC-QLQ-C30-Werte in der Dimension „Diarrhö“ ist die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen bei Zyklus 3 statistisch signifikant (-5,67; $p = 0,04$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges' g -0,43). Auch bei Zyklus 17 zeigt sich eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen (10,26; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen mittleren Effekt hin (Hedges' g 0,61). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigt sich bei Zyklus 5 eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz (-65,38; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen großen Effekt hin (Hedges' g -1,13).

Die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse der Primäranalyse (Oktober 2020) zur Morbidität. Für EQ-5D-VAS war im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Das Effektmaß deutet auf keinen relevanten Effekt hin (Hedges' g 0,07). Für die EORTC-QLQ-C30-Werte in der Dimension „Diarrhö“ ist die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen bei Zyklus 3 statistisch signifikant (-6,01; $p = 0,03$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges' g -0,46). Auch bei Zyklus 17 und bei Zyklus 21 zeigen sich statistisch signifikante Mittelwert-Differenzen zwischen den Behandlungsarmen ($p < 0,05$). Die Effektgröße deutet jeweils auf einen kleinen bis mittleren Effekt hin (Hedges' g 0,52 bzw. 0,44). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigt sich bei Zyklus 5 eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz (-65,38; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen großen Effekt hin (Hedges' g -1,13).

Auf Ebene des Endpunktes „Morbidität“ ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3)

Die Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden stellvertretend für alle Funktionsskalen anhand der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt. Gemäß der Primäranalyse (Oktober 2020) war für den EORTC-QLQ-C30 in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Das Effektmaß deutet auf keinen relevanten Effekt hin (Hedges' g 0,05). Die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen war bei der prozentualen Veränderung zu Baseline bei Zyklus 5 (13,06; $p = 0,047$) sowie bei Zyklus 21 (-22,30; $p = 0,03$) statistisch signifikant. Die Effektgröße deutet bei der prozentualen Veränderung zu Baseline bei Zyklus 5 auf einen kleinen Effekt (Hedges' g 0,41) und bei Zyklus 21 auf einen sehr großen Effekt hin (Hedges' g -1,52).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie (7,13 vs. 3,68 Monate; HR 0,67 [95 %-KI: 0,47; 0,95]; $p = 0,03$).

Die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den EORTC-QLQ-C30 in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ war im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Das Effektmaß deutet auf keinen relevanten Effekt hin (Hedges' g 0,02). Die Mittelwert-Differenz der EORTC-QLQ-C30-Werte für den globalen Gesundheitszustand zwischen den Behandlungsarmen war bei Zyklus 17, 21 und 25 statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Effektgröße deutet auf einen mittleren bis großen Effekt hin (Hedges' g -0,6 bis -1,2). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigen sich bei Zyklus 5 und Zyklus 21 statistisch signifikante Mittelwert-Differenzen ($p < 0,05$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges' g 0,42 und 0,44).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie (8,31 vs. 5,52 Monate; HR 0,69 [95 %-KI: 0,48; 0,99]).

Auf Ebene des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.

Sicherheit und Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4)

Bei der Primäranalyse (Oktober 2020) wurden unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UEs) bei 245 Patienten (100 %) im Tebentafusp-Arm und 105 Patienten (94,6 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 4,22 [95 %-KI: 3,25; 5,47]; $p < 0,01$). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten, waren Fieber, Juckreiz, Hautausschlag, Schüttelfrost, Übelkeit, Müdigkeit, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag, wobei die häufigsten Ereignisse mit einem Grad ≥ 3 Hautausschlag und makulo-papulöser Hautausschlag und erhöhte Lipase waren. Ein Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von unter der

Behandlung aufgetretenen UEs trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR 0,45 [95 %-KI: 0,16; 1,24]; $p = 0,12$). 5 von 8 Patienten im Tebentafusp-Arm und 5 von 7 Patienten im Vergleichstherapie-Arm (2,0 % vs. 4,5 %) hatten Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse).

Ereignisse vom *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) -Grad ≥ 3 traten bei 54,3 % der Patienten im Tebentafusp-Arm bzw. bei 36,0 % der Patienten im Vergleichstherapie-Arm auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 1,93 [95 %-KI: 1,35; 2,75]; $p < 0,01$). 44,5 % bzw. 17,1 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3 , die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden.

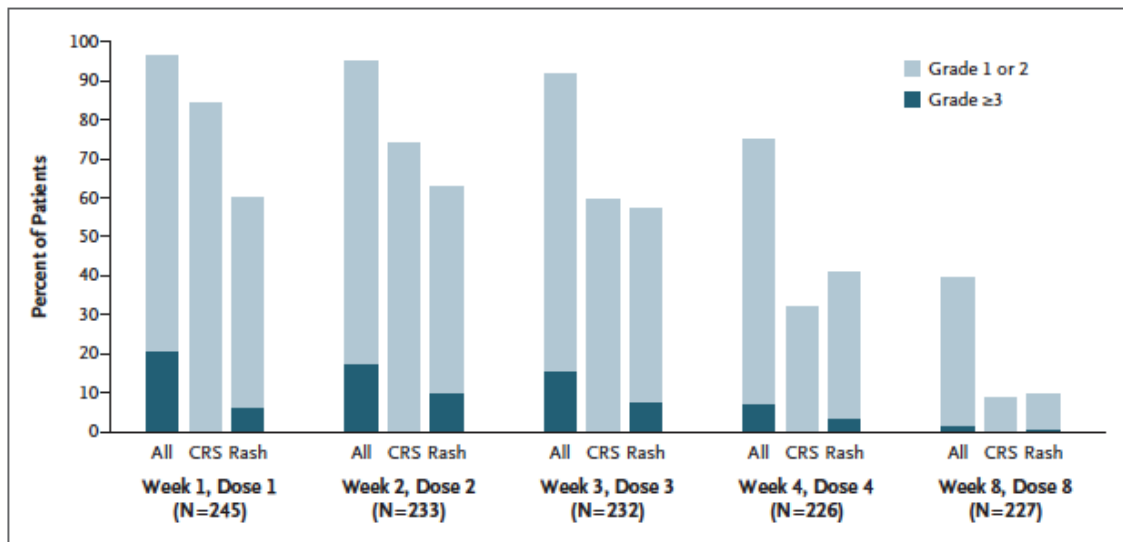
Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) betrug 28,2 % im Tebentafusp-Arm und 23,4 % im Vergleichstherapie-Arm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR 1,26 [95 %-KI: 0,80; 1,99]; $p = 0,31$). Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende SUEs traten im Tebentafusp-Arm häufiger auf als im Vergleichstherapie-Arm (22,0 % gegenüber 7,2 %). Wie aufgrund des Wirkmechanismus von Tebentafusp zu erwarten war, handelte es sich bei diesen Ereignissen am häufigsten um das Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag.

Begleitmedikamente aus den Klassen Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel, entzündungshemmende Arzneimittel und Kortikosteroide wurden von einem deutlich höheren Prozentsatz der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe eingenommen, da sie als vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Hautausschlag und CRS eingesetzt wurden, die mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp in Verbindung stehen.

In den Subgruppenanalysen nach demographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Herkunft, Region), nach Krankheitsmerkmalen (Therapielinie, Baseline-ECOG-Performance-Status, vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, größte Leberläsion) und nach laborbasierten Merkmalen (Baseline) (Nierenfunktion, LDH, ALP, Lymphozytenzahl) für den Endpunkt Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [engl. *adverse events of special interest*, AESIs] CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhen/Hepatotoxizität) ist zu beobachten, dass die Anzahl der AESIs in den Subgruppen niedriger war, insbesondere AESIs des Grades ≥ 3 . So hatten im Tebentafusp-Arm maximal 3 Patienten ein CRS mit CTCAE-Grad ≥ 3 , maximal 50 % der Patienten einen Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 und maximal 30 % der Patienten eine LFT-Erhöhen mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

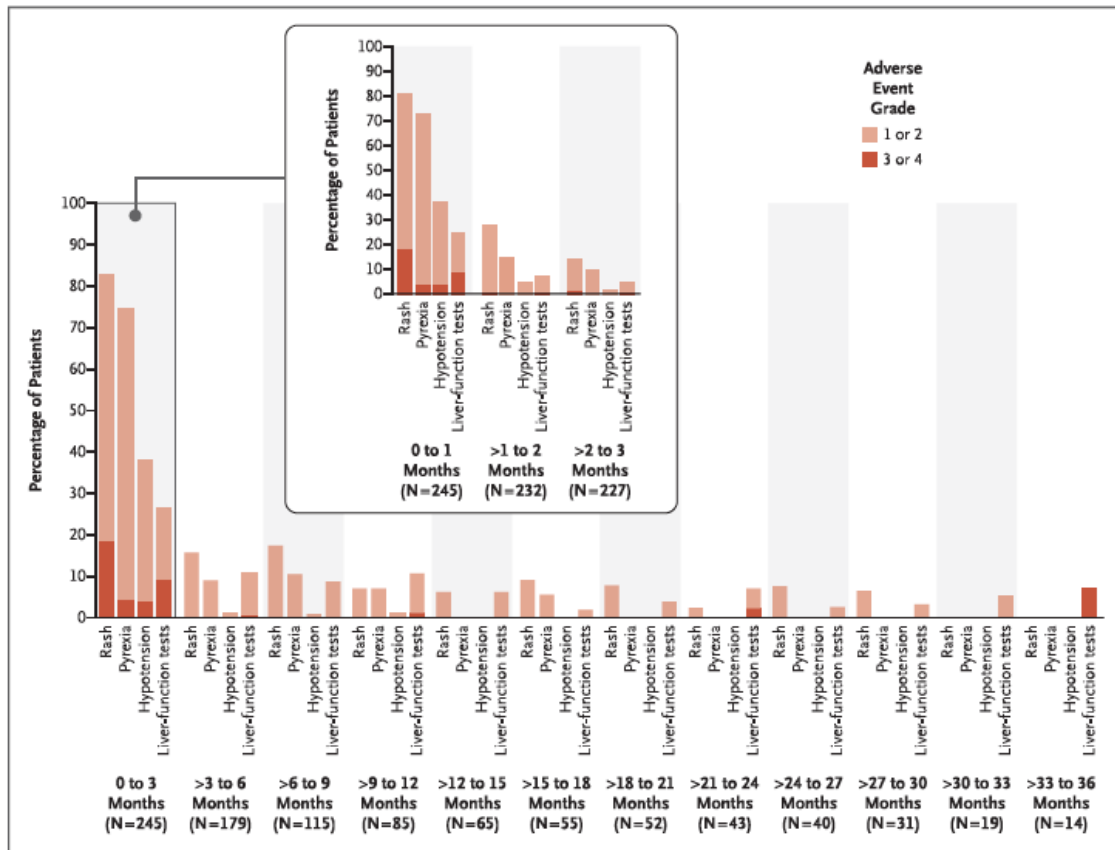
Aus den Time-to-event-Analysen für die vorgenannten Subgruppen lässt sich erkennen, dass die AESIs in den ersten Wochen der Behandlung mit Tebentafusp auftraten und im weiteren Behandlungsverlauf in der Häufigkeit abnahmen. In der Publikation zur Primäranalyse beschreiben Nathan et al. (2021), dass bei der Mehrheit der Patienten im Tebentafusp-Arm (57 %) die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in den ersten vier Wochen der Behandlung während der Dosisescalation auftraten; die Häufigkeit und der Schweregrad

solcher Ereignisse nahmen mit wiederholter Verabreichung ab (Abbildung 1). Dies wird in der Publikation zur 3-Jahres-Analyse bestätigt. Hassel et al. (2023b) beschreiben, dass die meisten Tebentafusp-bedingten unerwünschten Ereignisse innerhalb der ersten vier Behandlungswochen während der Verabreichung von steigenden Dosen auftraten und in Häufigkeit und Schweregrad mit den nachfolgenden Dosen abnahmen (Abbildung 2).



Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten im Tebentafusp-Arm, die nach den ersten Tebentafusp-Dosen behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Grades 1 oder 2 oder des Grades 3 oder höher hatten. CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom

Abbildung 1: Häufigkeit und Schweregrad behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse nach den ersten Tebentafusp-Dosen (Nathan et al., 2021)



Die Anzahl der Patienten unter Risiko für jedes Zeitintervall ist angegeben. Hautausschlag, Hypotonie und Leberfunktionstests (d. h. erhöhte Leberfunktionswerte) sind zusammengesetzte Begriffe für eine Liste verwandter unerwünschter Ereignisse jeden Grades.

Abbildung 2: Langfristige Häufigkeit und Schwere ausgewählter behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse bei Tebentafusp (Hassel et al., 2023b)

UEs, die zum Tod führten, wurden bei einem Patienten (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR 0,21 [95 %-KI: 0,02; 2,41]; $p = 0,21$). In beiden Behandlungsarmen gab es keine Todesfälle aufgrund von mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender unerwünschter Ereignisse. Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen starb aufgrund einer Krankheitsprogression (32,7 % im Tebentafusp-Arm bzw. 46,8 % im Vergleichstherapie-Arm).

Die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse für das Auftreten von UEs, SUEs sowie UEs von besonderem Interesse (CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhung).

Auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach ärztlicher Maßgabe)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
Mortalität (Gesamtüberleben)				Erheblich
Todesfälle, n/N (%)	87/252 (34,5)	63/126 (50,0)	HR 0,51 (0,37; 0,71) < 0,0001	
Medianes Gesamtüberleben, Monate (95 %-KI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)		
Morbidität				Nicht- quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), MW (SD)				
Baseline	81,0 (16,36)	80,4 (18,31)	Hedges' g 0,15 (0,02; 0,28) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	80,6 (18,43)	82,9 (14,08)		
Zyklus 21 Tag 1	80,6 (17,67)	94,5 (0,71)		
Ende der Behandlung	73,3 (19,75)	71,3 (20,28)		
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Diarrhö), MW (SD)				
Baseline	6,36 (16,99)	4,62 (15,45)	Hedges' g -0,38 (-0,71; -0,05) (Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	6,84 (15,53)	2,56 (9,25)		
Zyklus 21 Tag 1	9,80 (19,60)	0,0 (0,0)		
Ende der Behandlung	6,21 (13,86)	13,33 (25,34)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC-QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/QoL, MW (SD)				
Baseline	76,11 (20,23)	74,87 (20,44)	Hedges' g 0,05 (-0,10; 0,20) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	76,50 (16,81)	76,92 (18,37)		
Zyklus 21 Tag 1	73,53 (15,09)	95,83 (5,90)		
Ende der Behandlung	68,22 (21,20)	67,58 (24,57)		
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung, Monate (95 %-KI)			HR (95 %-KI) p-Wert	
6,7 Punkte	4,40 (2,79; 5,55)	2,79 (2,73; 2,83)	0,69 (0,51; 0,94) 0,02	
10 Punkte	5,75 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 5,55)	0,68 (0,48; 0,96) 0,03	
15 Punkte	7,13 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 8,31)	0,67 (0,47; 0,95) 0,03	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach ärztlicher Maßgabe)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
<i>Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)</i>				
Jegliches UE	245 (100,0)	105 (94,6)	RR 1,06 (1,01; 1,11) 0,01 OR 30,25 (1,69; 541,89) < 0,01 HR 4,22 (3,25; 5,47) < 0,01	Nicht- quantifizierbar
Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	RR 1,51 (1,15; 1,98) < 0,01 OR 2,10 (1,30; 3,44) < 0,01 HR 1,93 (1,35; 2,75) < 0,01	
Jegliches SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	RR 1,20 (0,81; 1,78) 0,36 OR 1,28 (0,74; 2,25) 0,37 HR 1,26 (0,80; 1,99) 0,31	
Jeglicher Abbruch durch UE	8 (3,3)	7 (6,3)	RR 0,52 (0,19; 1,39) 0,25 OR 0,50 (0,15; 1,67) 0,25 HR 0,45 (0,16; 1,24) 0,12	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach ärztlicher Maßgabe)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Nicht- quantifizierbar
Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)				
Jegliches UE, das zum Tod führte	1 (0,4)	2 (1,8)	RR 0,23 (0,02; 2,47) 0,23 OR 0,22 (0,004; 4,35) 0,23 HR 0,21 (0,02; 2,41) 0,21	
Gesamt				Beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale; HR: Hazard Ratio; (HR)QoL: (health-related) quality of life; KI: Konfidenzintervall; NK: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Vor der regulatorischen Zulassung bzw. der kommerziellen Verfügbarkeit von Tebentafusp in Deutschland gab es keine Behandlung mit nachgewiesenem Überlebensvorteil als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom; Wie vom G-BA in dessen Niederschrift zur zVT von Tebentafusp festgehalten, soll Patienten mit metastasierter Erkrankung in spezialisierten Zentren eine systemische Therapie angeboten werden. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten in klinische Studien einzuschließen. Angesichts der limitierten Evidenz lässt sich keine Standardtherapie benennen. Dabei können von einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die für das metastasierte Melanom zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1 [engl. *programmed cell death protein 1*] -Inhibitoren) und Ipilimumab (CTLA-4 [engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*] -Inhibitor) sowie das zu den Alkylanzien gehörende Dacarbazin umfasst sein. Es existieren keine spezifisch für das inoperable oder metastasierte uveale Melanom zugelassenen Wirkstoffe. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

Vor der Zulassung von Tebentafusp hat sich die Überlebensrate für diese wenigen Patienten in den letzten 40 Jahren nicht verbessert (Gill et al., 2022). Nach der Diagnose eines inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms betrug die Lebenserwartung in der Regel weniger als 12 Monate (Rantala et al., 2019, Khoja et al., 2019). Tebentafusp ist der einzige Wirkstoff, der spezifisch für die Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven

erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen ist. Da es auf Patienten mit dem Genotyp HLA-A*02:01 beschränkt ist, ist es nur für etwa die Hälfte der Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom (128 bis 159 GKV-versicherte Patienten) pro Jahr in Deutschland anwendbar. Da Tebentafusp innerhalb des ersten Jahres die Umsatzgrenze für ein Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen Euro überschritten hat (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c), zeigt diese hohe Nachfrage, dass Tebentafusp die erste Wahl für die Behandlung dieser wenigen Patienten ist.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zeigte Tebentafusp eine bisher unerreichte Verbesserung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Hierbei konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten das relative Sterberisiko um 49 % reduziert werden (HR 0,51 [95 %-KI: 0,37; 0,71]; $p < 0,0001$). Nach 12 Monaten betrug die Überlebensrate für Tebentafusp 73,2 % (95 %-KI: 66,4; 78,8) gegenüber 58,5 % im Vergleichsarm (95 %-KI: 48,3; 67,3), der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,041$) (siehe auch (Nathan et al., 2021)). Nach 30 Monaten waren noch 33,6 % der Patienten unter einer Tebentafusp-Behandlung am Leben (95 %-KI: 20,2; 47,6) und damit 3-mal so viele wie im Vergleichsarm (10,2 %; 95 %-KI: 1,1; 31,1), der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der Überlebensvorteil blieb bei Patienten in allen vordefinierten Subgruppen erhalten, einschließlich der wichtigsten prognostischen Faktoren. Der Überlebensvorteil von Tebentafusp wird durch eine reale Studie an Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom in Deutschland bestätigt, die vergleichbare Ansprechraten und ein vergleichbares OS nach der Behandlung mit Tebentafusp wie in Studie IMCgp100-202 zeigte (Tomsitz et al., 2023). Dies ist ein wesentlicher Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen der Behandlung mit Tebentafusp.

Auf Ebene des Endpunkts „Mortalität“ liefern die in Studie IMCgp100-202 bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem uvealem Melanom beobachteten Ergebnisse einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp**.

Morbidität

Für den EQ-5D-VAS war im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Für die EORTC-QLC-C30-Werte in der Dimension „Diarrhö“ ist die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen bei der prozentualen Veränderung zu Baseline bei Zyklus 5 statistisch signifikant.

Der G-BA hatte in seiner ersten Nutzenbewertung aufgrund der bereits zu Baseline niedrigen und stark zwischen den Gruppen differierenden Rücklaufquoten die Ergebnisse des EQ-5D-VAS und EORTC QLQ-C30 nicht herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Ergebnisse wurden durch den pU noch einmal neu aufbereitet und werden ergänzt durch die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) erneut dargestellt.

Auf Ebene des Endpunktes „Morbidity“ ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den EORTC-QLC-C30 in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ war im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie

Der G-BA hatte in seiner ersten Nutzenbewertung aufgrund der geringen Rücklaufquoten die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 nicht herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Ergebnisse wurden durch den pU noch einmal neu aufbereitet und werden ergänzt durch die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) erneut dargestellt.

Auf Ebene des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.**

Sicherheit und Verträglichkeit

UEs in Zusammenhang mit Tebentafusp standen im Einklang mit seinem Wirkmechanismus. Die meisten UEs (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.4) beziehen sich entweder auf 1) die Reaktion von T-Zellen durch den T-Zell-Rezeptor auf gp100-positive Zellen (Melanozyten) in der Haut oder 2) die Aktivierung von T-Zellen, die zur Produktion von Zytokinen führt, und sind im Allgemeinen auf die ersten Dosen des Medikaments beschränkt. Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag waren die häufigsten mit Tebentafusp in Zusammenhang stehenden SUEs. Der Zeitpunkt des Auftretens war vorhersehbar, die SUEs waren beherrschbar und vorübergehend, wobei die Mehrzahl der SUEs im Zusammenhang mit Tebentafusp in den ersten Wochen der Behandlung auftrat.

Im Allgemeinen nahmen Häufigkeit und Schweregrad der Ereignisse nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments ab, und die Ereignisse waren bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch beherrschbar. Dies führte zu einer geringeren Inzidenz von Studienabbrüchen aufgrund von unter der Behandlung aufgetretenen UEs bei Verwendung von Tebentafusp im Vergleich zur Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (2,0 % vs. 4,5 %). Insgesamt stellt sich ein gut zu bewältigendes Sicherheitsprofil von Tebentafusp dar (Hassel et al., 2023a).

Auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.**

Zusammenfassung

Insgesamt wurde mit den Daten aus der Studie IMCgp100-202 ein beträchtlicher Zusatznutzen der Behandlung mit Tebentafusp im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) bei der Behandlung von HLA-A*02:01-

positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom nachgewiesen. Dies liegt vor allem begründet in der erheblichen Verbesserung des OS bei Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem gut zu bewältigendem Sicherheitsprofil, was als wichtigstes Maß für den klinischen Nutzen in randomisierten klinischen Studien in diesem Therapiebereich gilt (Korn et al., 2011).

Dies wurde durch den G-BA bestätigt. Aufgrund eines statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich des Gesamtüberlebens, stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp führt zu einer bis dahin nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022d). Dies wird durch das Gesamtüberleben nach 3 Jahren anhand der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) bestätigt (Hassel et al., 2023b).

In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp**.

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.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist es, das Ausmaß des Zusatznutzens von Tebentafusp für die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zu quantifizieren. Die konkrete Fragestellung lautet: Ist für Tebentafusp zur Behandlung erwachsener HLA-A*02:01-positiver Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom, insbesondere hinsichtlich der qualitativen oder quantitativen Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verlängerung der Lebensdauer oder der Verringerung von Nebenwirkungen bei Heranziehen der jeweils bestverfügbaren klinischen Evidenz, ein Zusatznutzen nachweisbar, und wenn ja, wie lässt sich dieser gemäß § 5 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2023b) quantifizieren?

Diese Fragestellung wurde mit dem Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 20.10.2022 beantwortet. Aufgrund eines statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich des Gesamtüberlebens, stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp führt zu einer bis dahin nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022d). Dies wird durch das Gesamtüberleben nach 3 Jahren auf der Grundlage der 3-Jahres-Analyse bestätigt.

Tebentafusp ist nach wie vor die einzige zugelassene Behandlung für HLA-A*02:01-positive Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom und die einzige Behandlung mit einem nachgewiesenen Überlebensvorteil für inoperables oder metastasiertes uveales Melanom.

Patientenpopulation:

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

Intervention:

Tebentafusp ist ein antineoplastischer Wirkstoff mit bispezifischer Affinität, der auf CD3 (engl. *cluster of differentiation 3*) -T-Zellen und ein gp100-Peptid auf der Oberfläche von Tumorzellen des uvealen Melanoms abzielt. Dadurch werden T-Zellen umgelenkt und aktiviert, was zu einer direkten Lyse von uvealen Melanom-Tumorzellen führt (European Medicines Agency (EMA), 2022). Tebentafusp unterscheidet sich durch seine periphere Toleranz, welche es ermöglicht, theoretisch auf jede T-Zelle zuzugreifen, unabhängig davon, wie diese T-Zelle vorgeprägt ist, wesentlich von herkömmlichen bi-funktionellen Wirkstoffen, wie z. B. BiTEs (bispezifische Antikörper, engl. *bispecific T-cell engagers*) (Sacco et al., 2018). Tebentafusp wurde im Rahmen des beschleunigten Beurteilungsprogramms der EMA geprüft (European Medicines Agency (EMA), 2022). Der momentane Stand der Forschung hinsichtlich des Wirkmechanismus von Tebentafusp weist auf eine einzigartige Behandlungsmodalität hin (European Medicines Agency (EMA), 2023). Dies wurde mit der Verleihung des Galenus-von-

Pergamon-Preises 2023 gewürdigt. Hierbei wurde insbesondere der „hochinnovative“ Wirkmechanismus hervorgehoben (Ärzte Zeitung online, 2023).

Tebentafusp – Einzig relevante medikamentöse Therapieoption im Anwendungsgebiet

Das als Monotherapie indizierte Orphan Drug Tebentafusp ist seit 01. April 2022 zur Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom in Europa zugelassen (Europäische Kommission, 2022) und deckt für diese Patientengruppe den therapeutischen Bedarf auf bisher nicht dagewesene Art und Weise (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022d), in Verbindung mit einem gut zu bewältigenden Sicherheitsprofil (Hassel et al., 2023a). Die Markteinführung in Deutschland, in Verbindung mit der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe, ist auf den 01. Mai 2022 datiert (Lauer-Fischer GmbH, 2023). Für die initiale Nutzenbewertung wurden dem G-BA die Ergebnisse der RCT IMCgp100-202 vorgelegt, in der Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) verglichen wird (Immunocore Ltd., 2021a). Aufgrund eines statistisch signifikanten und klinisch hoch relevanten Unterschieds hinsichtlich des Gesamtüberlebens stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp führt zu einer bis dahin nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022d). Dies wird durch das Gesamtüberleben nach 3 Jahren auf der Grundlage der 3-Jahres-Analyse bestätigt.

Es bleibt nochmals zu betonen, dass es sich beim uvealen Melanom um eine sehr seltene Erkrankung handelt (durchschnittliche Inzidenz bei etwa 5 Fällen pro 1.000.000 Einwohner (Mallone et al., 2012)) und der pU trotzdem eine große und qualitativ hochwertige RCT als Evidenzgrundlage zur Nutzenbewertung vorlegt (Nathan et al., 2021).

Die hohe Wirksamkeit und der Nutzen von Tebentafusp für die betroffenen Patienten führten zu einer großen Nachfrage für das zu bewertende Arzneimittel durch die behandelnden Ärzte. Tebentafusp ist die erste und bevorzugte Wahl für die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Dadurch übersteigt der Umsatz der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung inklusive Mehrwertsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten mittlerweile die Umsatzschwelle nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V für Orphan Drugs (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c). Basierend auf der Anzahl an Patienten, die mit Tebentafusp behandelt werden, in Relation zur geringen Inzidenz, kann die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp daher als Standardtherapie eingeschätzt werden.

Vergleichstherapie:

Am 11. Oktober 2023 fand ein Beratungsgespräch zur Bestimmung der zVT statt (Beratungsanforderung 2023-B-207) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b). Die Beratung betraf die zVT für den Wirkstoff Tebentafusp in der Indikation zur Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Tebentafusp ist die einzige zugelassene Therapie in dieser Indikation. Der G-BA berücksichtigte Behandlungen, die für Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom (d. h. ohne Einschränkung durch den HLA-A*02:01-Status) zugelassen sind und erkannte an, dass "[d]ie vorliegenden internationalen Leitlinien empfehlen, Patientinnen und Patienten mit metastasierter Erkrankung in spezialisierten Zentren, wenn möglich im Rahmen einer klinischen Studie zu behandeln". Dies spiegelt wider, dass die Leitlinien und die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften feststellen, dass „Chemotherapien nur eine (sehr) geringe Wirksamkeit aufweisen“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b) und die Überlebenszeit in der Regel weniger als 12 Monate beträgt (Rantala et al., 2019, Khoja et al., 2019).

In der Niederschrift zur zVT heißt es des Weiteren: „Vom G-BA wird daher für die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patientinnen und Patienten mit einem inoperablen oder metastasierten uvealen Melanom eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Diesbezüglich werden als Behandlungsoptionen die für das metastasierte Melanom zugelassenen Immun-Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1-Inhibitoren) und Ipilimumab (CTLA-4-Inhibitor) sowie das zu den Alkylanzien gehörende Lomustin und Dacarbazin im Rahmen der Therapie nach ärztlicher Maßgabe bestimmt“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b). Keine der Zulassungsstudien zu den Immun-Checkpoint-Inhibitoren schloss Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom ein (Jindal, 2018, Heppt et al., 2019, Heppt et al., 2017, Najjar et al., 2020, Salaun et al., 2022).

Die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib und Vemurafenib sind auf Patienten mit einem Proto-Onkogen B-Raf (BRAF) - V600-Mutations-positiven Melanom beschränkt. Beim uvealen Melanom liegt keine BRAF-Mutation vor, so dass diese Inhibitoren nicht als zweckmäßige Vergleichstherapien in Betracht gezogen werden. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b)

Nichtmedikamentöse Behandlungen wurden bei der Bestimmung der Vergleichstherapie (Beratungsanforderung 2023-B-207) als nicht zweckmäßig betrachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

In Bezug auf die Studie IMCgp100-202 (NCT03070392) zum Vergleich von Tebentafusp gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bei HLA-A*02:01-positiven Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom heißt es dabei in der Niederschrift zur zVT: "Es wird erwartet, dass den Studienärztinnen und Studienärzten eine Auswahl aus mehreren Behandlungsoptionen zur Verfügung steht (Multi-Komparator Studie). Die Auswahl und ggf. Einschränkung der Behandlungsoptionen ist zu begründen“. Als Schlussfolgerung

wird bestimmt: „Der G-BA bestimmt eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b)

Von den Behandlungen, die als geeignete Vergleichstherapien in Frage kommen, gelten die PD-1-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab als austauschbar. Das uveale Melanom spricht unabhängig vom Dosierungsschema kaum auf den CTLA-4-Inhibitor Ipilimumab an (Heppt et al., 2017). Aus der Literatur ergeben sich zudem Hinweise, dass die Kombination von Nivolumab und Ipilimumab die klinische Situation von Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom nicht verbessert. Obwohl die duale Checkpoint-Inhibition mit Nivolumab und Ipilimumab bei diesen Patienten zu höheren Ansprechraten führte als frühere Berichte über Einzelwirkstoff-Immuntherapien, ist die Wirksamkeit viel geringer als beim metastasierten kutanen Melanom. Während die berichtete höhere mediane Gesamtüberlebenszeit von etwa 15 Monaten darauf hindeutet, dass der klinische Nutzen größer sein könnte als die bescheidene Ansprechraten, ist die Toxizität der Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab im Vergleich zu anderen Therapien deutlich höher (Salaun et al., 2022, Najjar et al., 2020). In der Studie IMCgp100-202 wurde die Monotherapie mit einem PD-1-Inhibitor oder einem CTLA-4-Inhibitor als Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes von den behandelnden Ärzten bevorzugt.

Lomustin und Dacarbazin gehören zur Wirkstoffklasse der Alkylanzien und gelten somit ebenfalls als austauschbar. Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers war nur eine der beiden Therapien Lomustin und Dacarbazin als Vergleichspräparat in der Studie IMCgp100-202 aufzunehmen.

In Bezug auf die Wirksamkeit werden die Wirkstoffe Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab als gleichwertig mit geringer Wirksamkeit und ohne signifikanten Unterschied in der medianen Überlebenszeit angesehen, welche in der Regel etwa 12 Monate beträgt (Najjar et al., 2020, Nathan et al., 2021, Rantala et al., 2019, Salaun et al., 2022). Die Auswahl an Therapieoptionen in der Studie IMCgp100-202 mit den Wirkstoffen Pembrolizumab, Ipilimumab und Dacarbazin wird daher als zweckmäßig und akzeptabel im Vergleich zu Tebentafusp angesehen, und die Studie IMCgp100-202 ist somit für die Herleitung eines Zusatznutzens von Tebentafusp geeignet.

Die vom G-BA vor Einreichung des Erstdossiers am 01.05.2022 für die Nutzenbewertung in der Beratung vom 11.07.2019 (Beratungsanforderung 2019-B-102) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2019) für das vorliegende Anwendungsgebiet bestimmte zVT blieb dabei weitestgehend unverändert. Mit Ausnahme von Tebentafusp sind die Behandlungsoptionen für das inoperable oder metastasierte uveale Melanom unverändert geblieben. Es wurden keine neuen Behandlungen für diese Patienten zugelassen oder haben einen nachgewiesenen Überlebensvorteil gezeigt. Die Studie IMCgp100-202 wurde vom G-BA in der Nutzenbewertung als geeignet anerkannt. Aufgrund des in IMCgp100-202 nachgewiesenen signifikanten Überlebensvorteils von Tebentafusp gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes beschloss der G-BA am 20. Oktober 2022, dass es für Tebentafusp

einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gibt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b).

Endpunkte:

Die Bewertung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Morbidität

- Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)
- Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- EORTC QLQ-C30

Sicherheit

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

Studientypen:

Für Tebentafusp soll zur Ermittlung der Wirksamkeit und Sicherheit die bestverfügbare klinische Evidenz herangezogen werden. Die bestverfügbare klinische Evidenz zur Bestimmung der Wirksamkeit und Sicherheit und damit des Zusatznutzens von Tebentafusp ist die randomisierte kontrollierte Studie IMCgp100-202 (NCT 03070392), die die Sicherheit und Wirksamkeit von Tebentafusp im Vergleich zur Therapie nach Wahl des Prüfarztes bei HLA-A*0201-positiven Patienten mit zuvor unbehandeltem fortgeschrittenem uvealem Melanom belegt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Für die systematische Auswahl von Studien zur Untersuchung der Fragestellung (Abschnitt 4.2.1) wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Population, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp, den Publikationstyp und die Sprache definiert, ohne Einschränkungen hinsichtlich der Studiendauer (Tabelle 4-2).

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Population ^a	E1	Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. ^a	A1 A2	Kinder und Jugendliche Andere Indikationen (inkl. Kutanes Melanom)
Intervention	E2	Tebentafusp	A3	Behandlung mit anderen Therapeutika oder Interventionen
Kontroll- gruppe	E3	Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von <ul style="list-style-type: none"> • Dacarbazin • Ipilimumab • Lomustin, • Nivolumab • Pembrolizumab 	A4	Behandlung mit anderen Therapeutika oder Interventionen
Endpunkte	E4	Mortalität Gesamtüberleben Morbidität Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala) Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) Gesundheitsbezogene Lebensqualität EORTC QLQ-C30 Sicherheit Unerwünschte Ereignisse (UEs) Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)	A5	Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten
Studientyp	E5a	Für die Suche nach RCT (4.3.1): RCT	A6a	Für die Suche nach RCT (4.3.1): Niedrigere Evidenzstufen als RCTs
	E5b	Für die Suche nach weiteren Untersuchungen (4.3.2.3): Sonstige prospektive klinische Studien	A6b	Für die Suche nach weiteren Untersuchungen (4.3.2.3): Niedrigere Evidenzstufen als prospektive klinische Studie ^a
Studiendauer	E6	Keine Einschränkungen	-	Keine Einschränkungen
Publikations- typ	E7	Vollpublikationen mit Primärdaten oder Studienberichte ^b	A7	Poster- bzw. Konferenzvortrag Letter/Notes/Editorial kein Volltext verfügbar keine Original-Publikation (Review)

Parameter	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
	Sprache	E8	Englisch, Deutsch	A8
<p>^a Aufgrund des Vorliegens von prospektiven klinischen Studien im Bereich „weitere Untersuchungen“ werden niedrigere Evidenzstufen im Nachhinein ausgeschlossen. Ebenfalls werden tierexperimentelle Studien und Studien an gesunden Probanden ausgeschlossen, ohne dass ein gesondertes Ausschlusskriterium formuliert wird.</p> <p>^b Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation werden von der Nutzenbewertung ausgeschlossen.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; HLA: humanes Leukozyten-Antigen; RCT: randomized controlled trial; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>				

Begründung der oben aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien:

Population

Die Population HLA-A*02:01 positive Erwachsene mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom entspricht der zugelassenen Population für die Verwendung des Wirkstoffes Tebentafusp (European Medicines Agency (EMA), 2023).

Intervention

Tebentafusp wird als Monotherapie zur Behandlung der zugelassenen Indikation verwendet.

Vergleichstherapie

Im Beratungsgespräch mit dem G-BA (11. Oktober 2023; Vorgangsnummer 2023-B-207) wurde die zVT wie folgt bestimmt:

„Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung von Dacarbazin, Ipilimumab, Lomustin, Nivolumab und Pembrolizumab“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

Mit Ausnahme von Tebentafusp ist nur limitierte Evidenz zu den einzelnen Therapieoptionen verfügbar. Die vom G-BA aufgeführten Therapien wurden als gleichwertig bezüglich ihrer Wirksamkeit in der vorliegenden Indikation angesehen. Der pU hatte daher für den Kontrollarm der RCT IMCgp100-202 drei Therapieoptionen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen festgelegt, aus denen der behandelnde Arzt auswählen konnte: PD1-Inhibitor (Pembrolizumab), Immun-Checkpoint-Inhibitor (Ipilimumab) oder Chemotherapie (Dacarbazin) (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Endpunkte

Zur Darstellung des Zusatznutzens soll laut § 2 Satz 3 und § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2023a, Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2023b) sowie gemäß 4. Kap. § 6 Abs. 2 G-BA VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a) auf patientenrelevante Zielgrößen in den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit / Verträglichkeit Bezug genommen werden.

Studientyp

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

Hierfür wurde eine Suche nach RCTs (Siehe Abschnitt 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durchgeführt.

Weiterhin wurde eine Suche nach weiterer bestverfügbarer Evidenz (Siehe Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen) durchgeführt. Da bereits prospektive klinische Studien in diesem Abschnitt bekannt sind, werden Ergebnisse zu niedrigeren Evidenzstufen als prospektive klinische Studien im Weiteren ausgeschlossen.

Studiendauer

Es wurde keine Einschränkung bezüglich der Studiendauer vorgenommen.

Publikationstyp, Publikationsjahr und Sprache

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

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

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliographischen Literaturrecherchen wurden am 25.10.2023 in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) sowie in der Cochrane Library Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) durchgeführt.

Für jede der Datenbanken wurde die verwendete Suchstrategie individuell angepasst. Als Grundlage wurde nach Studien in der Indikation uveales Melanom gesucht. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-A. Dabei wurden die Suchen getrennt für jede Datenbank durchgeführt. Bei der Sprache wurden englische und deutsche Artikel

berücksichtigt. Die Suchergebnisse wurden von zwei Gutachtern unabhängig bewertet und im Falle einer Meinungsverschiedenheit diskutierten die beiden Gutachter, bis ein Konsens erreicht war. Ebenso wurde für die Artikel verfahren, für die ein Volltextreview notwendig war. Alle aufgrund der Überprüfung des Volltextes ausgeschlossenen Treffer wurden zusammen mit Ausschlussgrund in Anhang 4-C dokumentiert.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherchen werden ab Abschnitt 4.3 beschrieben.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Die Suche nach Hinweisen auf klinische Studien in via Internet öffentlich zugänglichen allgemeinen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken erfolgte separat in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov/) (<http://www.clinicaltrials.gov/>), EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>), dessen Nachfolgeregister Clinical Trials Information System der EMA (<https://euclinicaltrials.eu/>), sowie International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (WHO), <http://apps.who.int/trialsearch/>), und wurde zuletzt am 25.10.2023 durchgeführt.

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

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

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) wurde zuletzt am 25.10.2023 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt. Der Wirkstoff Tebentafusp wurde dabei identifiziert. Relevante Dokumente konnten nicht identifiziert werden.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu

Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf den Seiten des G-BA wurde mit den Suchbegriffen „uveal melanoma“, „Aderhautmelanom“, „Uvealmelanom“, „uveales Melanom“, „Melanom der Aderhaut“ und „Melanom der Uvea“ gesucht. Die Suche wurde zuletzt am 25.10.2023 durchgeführt. Insgesamt wurden 54 Nutzenbewertungsverfahren identifiziert, darunter fanden sich keine relevanten Treffer für den zu bewertenden Wirkstoff Tebentafusp außer der Erstbewertung zu Tebentafusp (Verfahren 2022-05-01-D-768).

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Der Studienpool, der sich aus den Studien des pharmazeutischen Unternehmers gemäß Abschnitt 4.2.3.1, der systematischen bibliografischen Literaturrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2, der Suche in den Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken gemäß Abschnitt

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

4.2.3.3 und der Suche auf der Internetseite des G-BA gemäß Abschnitt 4.2.3.4 ergibt, wurde anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Etwaige Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

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

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

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

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

Bewertung des Verzerrungspotentials

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber

- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Ergebnisse der Bewertung des Verzerrungspotentials wurden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß der Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 7.0 wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

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

Die Studie IMCgp100-202 wurde als relevant für die Nutzenbewertung eingestuft. Das Design und die Methodik der Studie IMCgp100-202 werden in Abschnitt 4.3.1 der RCT im entsprechenden Unterabschnitt 4.3.1.2 und analog den Vorgaben des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) berichtet (siehe Anhang 4-E).

Design und Methodik der Einarmstudie IMCgp100-102 werden in Abschnitt 4.3.2.3 für weitere Untersuchungen im entsprechenden Unterabschnitt 4.3.2.3.2 und analog den Vorgaben des Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs Statement (TREND-Statement) berichtet (siehe Anhang 4-E).

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

Patientencharakteristika:

Bei Studie IMCgp100-202 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. Diese ist der höchsten Evidenzstufe I b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a). Details zum Studiendesign der RCT sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Studie IMCgp100-102 ist eine offene, multizentrische Phase-I/II-Studie. Diese lässt sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a). Details zum Studiendesign sind in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 dargestellt.

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

Die Patientencharakteristika wurden unter anderem mit den folgenden Faktoren angegeben:

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

Folgende Studienendpunkte werden als patientenrelevant für die vorliegende Nutzenbewertung eingestuft:

Mortalität (Gesamtüberleben)

Daten zum Gesamtüberleben wurden erhoben. Hierfür wird die Zeitspanne vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Eintritt des Todes jeglicher Ursache erfasst. Die Validität des Endpunktes Gesamtüberleben ist durch die eindeutige und objektive Definition (das Versterben des Patienten) gegeben. Der patientenrelevante Endpunkt Gesamtüberleben in der Kategorie Mortalität unterliegt keiner subjektiven Interpretation und ist daher auch bei Studien in einem offenen Studiendesign als valide und unverzerrt anzusehen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit gilt entsprechend § 2 Satz 3 und § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV als harter und patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2023a, Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2023b). Eine Verlängerung des Überlebens ist für den erkrankten Patienten von direktem Nutzen, wodurch dieser Endpunkt unmittelbar patientenrelevant ist.

Morbidität

Morbidität gilt entsprechend § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV als patientenrelevanter Endpunkt (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2023b). Daten zur Morbidität wurden mit Hilfe von zwei patientenberichteten Erhebungs-Instrumenten erhoben: Der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5-Dimension-5-Level- (EQ-5D-5L) Fragebogens sowie die Krankheitssymptomatik anhand der Symptom-Skalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Diese beiden gelten als valide und vom G-BA anerkannte Messinstrumente zur Erhebung der Morbidität (siehe beispielsweise Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016)).

Deskriptive statistische Methoden wurden verwendet, um den EQ-5D-VAS zu Beginn und zu jedem Bewertungszeitpunkt zu beschreiben und zusammenzufassen. Die Daten des EORTC QLQ-C30 werden stellvertretend für alle Symptomskalen für die EORTC-QLQ-C30-Dimension „Diarrhö“ dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wie eine Patientin oder ein Patient fühlt, und wie sie/er ihre oder seine Funktionen und täglichen Aktivitäten wahrnehmen kann, wird nicht nur von dem/der Patient/in selbst, sondern ebenfalls vom IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023), gemäß 4. Kap. § 6 Abs. 2 G-BA VerfO (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a) sowie laut § 5 Abs. 2 Satz 3 AM-NutzenV (Bundesministerium der Justiz (BMJ), 2023b) als unmittelbar patientenrelevant erachtet.

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe der Funktionskalen und der globalen Skala allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Dieser Fragebogen gilt als valide und vom G-BA anerkanntes Messinstrument zur Erhebung der Lebensqualität (siehe beispielsweise Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2016)). Deskriptive statistische Methoden wurden verwendet, um den EORTC QLQ-C30 zu Beginn und zu jedem Bewertungszeitpunkt zu beschreiben und zusammenzufassen. Die Daten werden stellvertretend für alle Funktionskalen für die EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt.

Zusätzlich wurde eine Analyse der Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der Lebensqualität durchgeführt. Dabei wurde die Verschlechterung der Lebensqualität als eine Verringerung der EORTC-QLQ-C30-Dimensions-Werte um 6,7 Punkte, 10 Punkte und 15 Punkte (was einer Reduzierung von 15 % entspricht, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023)) definiert.

Sicherheit und Verträglichkeit

Alle unerwünschten Ereignisse (UEs), unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden bis zur 90-tägigen Nachbeobachtungszeit erfasst. Alle UEs wurden unter Verwendung der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung aktuellen Version des

Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert und nach bevorzugtem Begriff (engl. *preferred term*, PT) innerhalb jeder MedDRA-Systemorganklasse (engl. *system organ class*, SOC) dargestellt.

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

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

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

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

- Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. *cytokine release syndrome*, CRS)
- Hautausschlag
- Leberfunktionstest (engl. *liver function test* (LFT)) -Erhöhungen.

Datenschnitte

Unter der Annahme eines Randomisierungsverhältnisses von 2:1 (Tebentafusp vs. Vergleichstherapie) wurden für die finale Analyse des primären Endpunktes 250 Ereignisse (Todesfälle) in der randomisierten Studie benötigt, um eine 89 %-ige Power zu erreichen, um einen Unterschied in der Überlebensverteilung zu entdecken, der durch eine Hazard Ratio (HR) von 0,645 für das Gesamtüberleben (OS) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,045 charakterisiert sein würde. Unter der Annahme, dass das OS exponentiell verteilt ist, wurde ein medianes OS von 18,6 Monaten im Tebentafusp-Arm und von 12 Monaten im Vergleichstherapie-Arm erwartet. Der kleinste Behandlungseffekt, der statistisch signifikant gewesen wäre, wurde als HR von 0,75 (z. B. 16 vs. 12 Monate) präspezifiziert. Für Studie IMCgp100-202 waren ursprünglich zwei Zwischenanalysen gemäß statistischem Analyseplan

präspezifiziert worden. Die erste Zwischenanalyse sollte sich auf etwa 60 % der Ereignisse (150 Todesfälle) und die zweite Zwischenanalyse auf etwa 80 % der Ereignisse (200 Todesfälle) stützen. Nachdem der primäre Endpunkt bereits in der ersten Zwischenanalyse am 13.10.2020 erreicht und deutlich übertroffen worden war (HR 0,51 [95% KI 0,37 bis 0,71]; $p < 0,001$), wurde von der Durchführung der zweiten Zwischenanalyse und der finalen Analyse abgesehen. Nach dem Datenschnitt der ersten Zwischenanalyse im Oktober 2020, der so genannten Primäranalyse (vordefiniert), und Änderung des Studienprotokolls, konnten die Patienten aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Behandlung mit Tebentafusp wechseln (Cross-over). Alle weiteren Datenschnitte nach der Primäranalyse waren nicht präspezifiziert. Der Datenschnitt für die 3-Jahres-Analyse aus dem Juni 2023, die nicht im Studienprotokoll präspezifiziert oder von der EMA gefordert war, wurde kürzlich veröffentlicht (Hassel et al., 2023b).

Für den Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- 12. August 2021 – nicht präspezifiziert; durch die EMA gefordert: Diese Daten wurden im Rahmen des Periodic Safety Update Reports (PSUR) erhoben. Dieser Datenschnitt wurde verwendet zur Nachreichung von Time-to-event-Analysen nach der mündlichen Anhörung im Verfahren der Ersteinreichung.
- 04. April 2022 – nicht präspezifiziert: Diese Daten wurden für den Survival Sweep benötigt.
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Für den Endpunkt Morbidität wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- Mai/Juni 2021 – nicht präspezifiziert; gepoolte ISS-Analyse der Studien 100-102 und 100-202, sowie der Studien in der Indikation malignes Melanom 100-01, 100-201 und 100-401.
- 12. August 2021 – nicht präspezifiziert; durch die EMA gefordert: Diese Daten wurden im Rahmen des Periodic Safety Update Reports (PSUR) erhoben. Dieser Datenschnitt wurde verwendet zur Nachreichung von Time-to-event-Analysen nach der mündlichen Anhörung im Verfahren der Ersteinreichung.
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen

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

primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

Da für die Nutzenbewertung nur eine RCT (Studie IMCgp100-202) vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

Für die primäre Analyse des Endpunkts Mortalität (Gesamtüberleben) in Studie IMCgp100-202 wurden die Patienten auf der Grundlage der zum Zeitpunkt der Randomisierung im Interactive Response Technology (IRT) -System erfassten Strata einbezogen.

Für den Fall, dass der randomisierte LDH-Status bei mehr als 10 % der Patienten vom zentralen LDH-Status abwich, sah der SAP eine Sensitivitätsanalyse des Gesamtanalyse stratifiziert nach zentralem LDH-Status vor. Aufgrund der hohen LDH-Übereinstimmungsrate (90,5 %) und der hohen statistischen Signifikanz der primären OS-Analyse ($p < 0,0001$) wurde diese Analyse gemäß dem statistischen Analyseplan nicht durchgeführt.

Die Ergebnisse für eine Sensitivitätsanalyse anhand des Sicherheits-Analyse-Sets (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine volle oder partielle Dosis Tebentafusp oder eine Dosis der Vergleichstherapie erhalten haben) werden im Abschnitt 4.3.1.3.1 dargestellt.

Morbidität

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D, Visuelle Analogskala)

Für eine bessere Robustheit der Ergebnisse trotz geringer Rücklaufquoten wurde für die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) eine Sensitivitätsanalyse unter Annahme des zufälligen Fehlens von Daten (engl. *missing at random*) mit Hilfe eines Pattern-Mixture-Modells durchgeführt, wobei die imputierten Werte durch einen multiplikativen Skalenparameter angepasst wurden (Leurent et al., 2018). Es wurde ein Skalenparameter von 0,8 auf die Werte angewendet, welche durch mehrfache Imputation für den Zeitpunkt des Behandlungsendes erzeugt wurden, und mit dem ursprünglichen imputierten Datensatz verglichen.

Die zugrunde liegende Annahme ist, dass Patienten, die die PRO-Fragebögen bei bestimmten Nachuntersuchungen nicht ausfüllten, wahrscheinlich in einem relativ schlechteren Gesundheitszustand waren. Die mehrfache Imputation kann die Schätzungen verzerren, indem die fehlenden Beobachtungen überschätzt werden (da die Imputation auf den beobachteten Daten basiert). Ziel der Sensitivitätsanalyse war es, diese mögliche Verzerrung zu überprüfen. Die Festlegung eines Schwellenwerts von -20 % sollte die Auswirkungen verzerrter Schätzungen auf die Gesamtergebnisse/Schlussfolgerungen erfassen.

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen Falldaten durchgeführt. Die Ergebnisse werden ergänzend im Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellt.

Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)

Für eine bessere Robustheit der Ergebnisse trotz geringer Rücklaufquoten wurde für die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) eine Sensitivitätsanalyse unter Annahme des zufälligen Fehlens von Daten (engl. *missing at random*) mit Hilfe eines Pattern-Mixture-Modells durchgeführt, wobei die imputierten Werte durch einen multiplikativen Skalenparameter angepasst wurden (Leurent et al., 2018). Es wurde ein Skalenparameter von 0,8 auf die Werte angewendet, welche durch mehrfache Imputation für den Zeitpunkt des Behandlungsendes erzeugt wurden, und mit dem ursprünglichen imputierten Datensatz verglichen.

Die zugrunde liegende Annahme ist, dass Patienten, die die PRO-Fragebögen bei bestimmten Nachuntersuchungen nicht ausfüllten, wahrscheinlich in einem relativ schlechteren Gesundheitszustand waren. Die mehrfache Imputation kann die Schätzungen verzerren, indem die fehlenden Beobachtungen überschätzt werden (da die Imputation auf den beobachteten Daten basiert). Ziel der Sensitivitätsanalyse war es, diese mögliche Verzerrung zu überprüfen. Die Festlegung eines Schwellenwerts von -20 % sollte die Auswirkungen verzerrter Schätzungen auf die Gesamtergebnisse/Schlussfolgerungen erfassen.

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 4.3.1.3.5).

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.

Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

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

Die Subgruppenanalysen wurden mit einem Cox-Proportional-Hazards-Modell (ties = Efron) durchgeführt, das den Behandlungsterm, den Faktor und den Behandlung-nach-Faktor-Interaktionsterm enthält. Die Behandlungseffekt-Hazard Ratios (HRs) für jeden Behandlungsvergleich wurden zusammen mit ihren 95 %-Konfidenzintervallen (KIs) für jede Ebene der Subgruppe aus diesem Modell ermittelt. Die HRs und 95%-KIs wurden in einem Forest Plot dargestellt, der die HR und 95 %-KI der Gesamtpopulation (unter Verwendung der primären Analyse) enthielt. P-Werte wurden nach einer Standardmethode berechnet.

Endpunkt Morbidität

Für EQ-5D-VAS sind in Abschnitt 4.3.1.3.5 Post-hoc-Analysen für ausgewählte Subgruppenmerkmale dargestellt: Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter beim Screening (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), ECOG-Performance-Status (0 vs. 1), ALP (Baseline) (\leq ULN vs. > ULN), LDH (\leq ULN vs. > ULN), größte metastatische Läsion (Baseline) (\leq 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. \geq 8,1 cm) und Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika).

P-Werte wurden anhand eines t-Tests berechnet. Hedges' g und entsprechende KIs wurden manuell mit Standardformeln berechnet.

Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ sind in Abschnitt 4.3.1.3.5 Post-hoc-Analysen für ausgewählte Subgruppenmerkmale dargestellt: Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter beim Screening (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), ECOG-Performance-Status (0 vs. 1), ALP (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN), LDH (≤ ULN vs. > ULN), größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm) und Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika).

P-Werte wurden anhand eines t-Tests berechnet. Hedges' g und entsprechende KIs wurden manuell mit Standardformeln berechnet.

Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Für UEs, SUEs sowie für die AESIs CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhung sind in Abschnitt 4.3.1.3.5 Post-hoc-Analysen für die folgenden Subgruppenmerkmale dargestellt: Herkunft (hispanisch vs. nicht-hispanisch), Geschlecht (männlich vs. weiblich), Alter beim Screening (< 65 vs. ≥ 65 Jahre), ECOG-Performance-Status (0 vs. 1), Alkalische Phosphatase (ALP) (Baseline) (≤ *upper limit of normal*, ULN vs. > ULN), Laktatdehydrogenase (LDH) (≤ ULN vs. > ULN), vorherige systemische Therapie im adjuvanten oder neoadjuvanten Setting (ja vs. nein), größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm), Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika) und Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab).

Es wurde ein logistisches Regressionsmodell verwendet, um auf Wechselwirkungen zwischen dem Ergebnis und allen interessierenden Subgruppenmerkmalen zu testen. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem solchen Ereignis wird nach Subgruppen dargestellt, und Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR) und Odds Ratio (OR) wurden als Effektschätzer-Vergleiche für Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie berechnet. Gemäß der Haldane-Anscombe-Korrektur (Anscombe, 1956, Lawson, 2004, Haldane, 1940) wurden alle Werte für RR und OR um 0,5 korrigiert, um kleine Zellzahlen (< 5) und 100-%-Zellen auszugleichen, die andernfalls zu einem undefinierten Effektschätzer-Vergleich geführt haben könnten. In diesen Fällen wurden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet.

Des Weiteren wurden Kaplan-Meier-Kurven und Hazard Ratios aus Cox-Proportional-Hazard-Modellen für alle Kombinationen von UEs und Schweregraden bereitgestellt. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten UE dar.

Es wurden im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung durch den pU weitere Subgruppenanalysen nach den demographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Herkunft, Region), nach Krankheitsmerkmalen (Therapielinie, Baseline-ECOG-Performance-Status, vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, größte Leberläsion) und nach laborbasierten Merkmalen (Baseline) (Nierenfunktion, LDH, ALP, Lymphozytenzahl) für den

Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit (AESIs CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhungen/Hepatotoxizität) durchgeführt. Diese sind in Modul 5 beigefügt (M4A_ISS Analysis, Seiten 925 bis 978)

Für die vorgenannten Subgruppen wurden ebenfalls Time-to-event-Analysen für die AESIs durchgeführt. Diese sind in Modul 5 beigefügt (M4A_ISS Analysis, Seiten 979 bis 1058).

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

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

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

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

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

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

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Im vorliegenden Dossier werden keine indirekten Vergleiche dargestellt.

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IMCgp100-202	ja	ja	Laufend (aktiv, keine Rekrutierung)	Studienstart: 16.10.2017 Screening: 04.10.2017 bis 18.06.2020 1. Datenschnitt: 13.10.2020 (präspezifizierte Primäranalyse nach Erreichen des primären Endpunkts) Datenschnitt 08/2021 (nicht präspezifiziert; PSUR) Datenschnitt 04/2022 (nicht präspezifiziert; Survival Sweep) Datenschnitt 06/2023 (nicht präspezifiziert; 3-Jahres-Analyse) Geschätztes Studienende: 06/2025	Tebentafusp vs. Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab)

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

Die Informationen in Tabelle 4-3 spiegeln den Stand zum 25.10.2023 wider.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

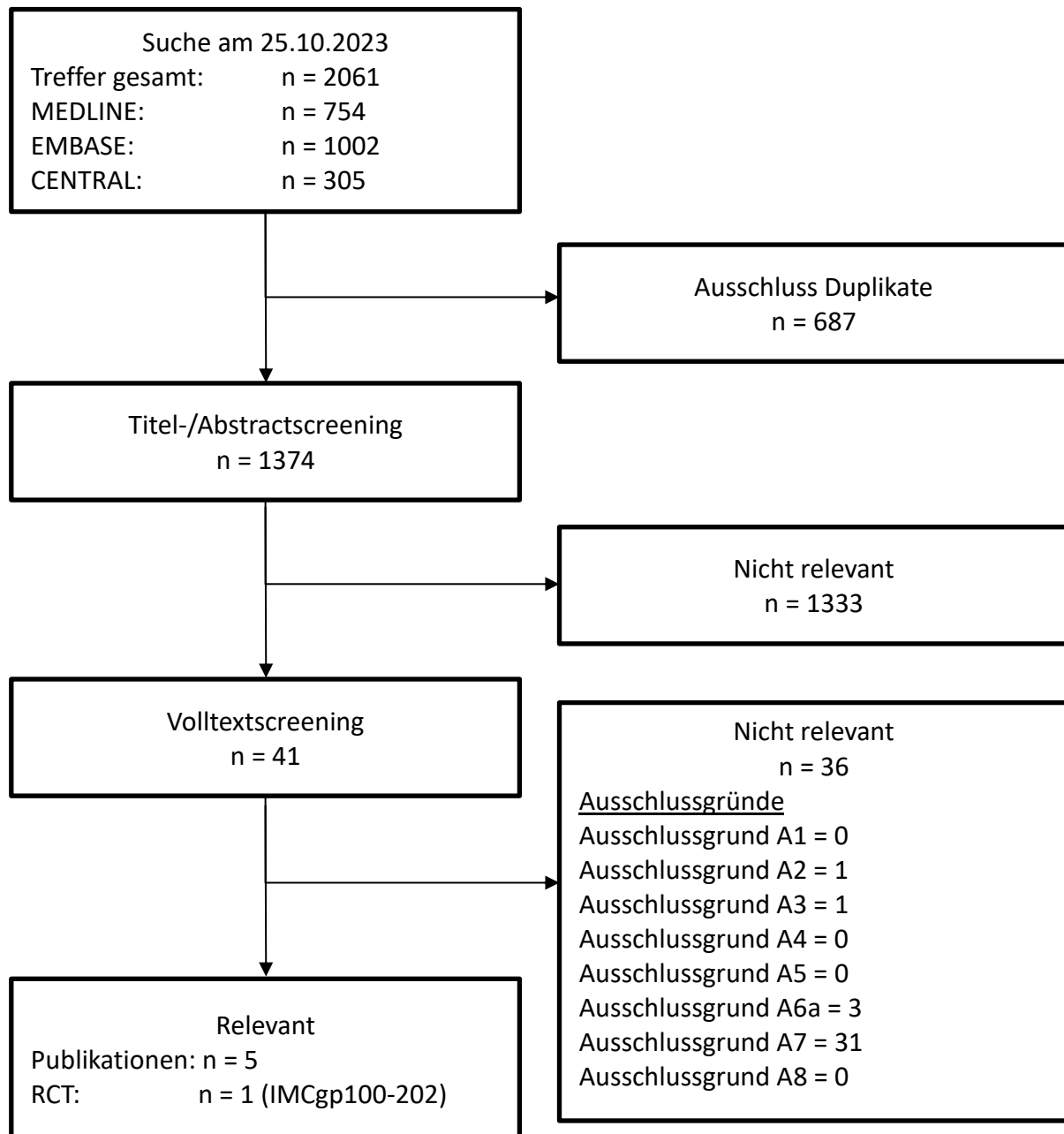


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 25.10.2023 durchgeführt. Insgesamt konnten 2.061 Treffer in den drei Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL identifiziert werden, von denen 687 als Duplikate und weitere 1.333 als nicht relevant im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen werden konnten. Von den verbleibenden 41 im Volltext untersuchten Artikeln konnten 36 Artikel ausgeschlossen werden.

Bei den ausgeschlossenen Volltexten handelt es sich hauptsächlich um Konferenzbeiträge zu den Ergebnissen der einarmigen Phase-I/II-Studie IMCgp100-102 (NCT02570308) sowie der

randomisierten kontrollierten Studie IMCgp100-202 (NCT03070392), sowie Reviews. Carvajal et al. (2022b) und (Carvajal et al., 2022a) berichten ausschließlich Ergebnisse aus der Phase-I/II-Studie IMCgp100-102, welche in Abschnitt 4.3.2.3.3 Weitere Untersuchungen ergänzend dargestellt ist.

Alle fünf eingeschlossenen Ergebnisse beziehen sich auf die gleiche randomisierte kontrollierte Studie IMCgp100-202: Nathan et al. (2021) stellen die Ergebnisse der Primäranalyse und Hassel et al. (2023b) Ergebnisse nach 3 Jahren vor. Bei den drei weiteren Treffern handelt es sich um die durch die Cochrane-CENTRAL-Suche bereitgestellten Studienregistereinträge für IMCgp100-202 für (Nct, 2017) (mit Ergebnissen) und (Euctr, 2017a, Euctr, 2017b).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

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

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMCgp100-202	ClinicalTrials.gov: NCT03070392 (ClinicalTrials.gov, 2017, Nct, 2017) EU Clinical Trials Register: EUCTR2015-003153-18 (EU Clinical Trials Register, 2017) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): (ICTRP, 2017, ICTRP, 2017b, Eucr, 2017a, Eucr, 2017b)	ja	ja	aktiv, keine Rekrutierung
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Die Suche in den Studienregistern wurde zuletzt am 25.10.2023 durchgeführt.

Die Suche im Nachfolgeportal Clinical Trials Information System (CTIS) der EMA (<https://euclinicaltrials.eu/>) brachte keine Ergebnisse.

Die Suche nach Studienergebnisberichten in den Portalen Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMICE, <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) wurde zuletzt am 25.10.2023 und damit innerhalb von drei Monaten vor Dossiereinreichung durchgeführt.

Es konnten keine relevanten Dokumente identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
IMCgp100-202	Erste Nutzenbewertung zu Tebentafusp (Verfahren 2022-05-01-D-768)	Ja	Ja	Ja
Es wurden keine relevanten Treffer für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Auf den Seiten des G-BA wurde mit den Suchbegriffen „uveal melanoma“, „Aderhautmelanom“, „Uvealmelanom“, „uveales Melanom“, „Melanom der Aderhaut“ und „Melanom der Uvea“ gesucht. Die Suche wurde zuletzt am 25.10.2023 durchgeführt. Insgesamt wurden 54 Nutzenbewertungsverfahren identifiziert, darunter fanden sich keine relevanten Treffer für den zu bewertenden Wirkstoff Tebentafusp, außer der Erstbewertung zu Tebentafusp (Verfahren 2022-05-01-D-768).

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 0 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
IMCgp 100-202	ja	ja	nein	ja (Immunocore Ltd., 2021a)	ja (ClinicalTrials.gov, 2017, EU Clinical Trials Register, 2017, ICTRP, 2017, ICTRP, 2017b, Nct, 2017, Euctr, 2017a, Euctr, 2017b)	ja (Nathan et al., 2021, Hassel et al., 2023b)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMCgp100-202	RCT, offen, multizentrisch	Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom, die keine vorherige systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten hatten	Arm 1: Tebentafusp (n = 252) Arm 2: Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab, Pembrolizumab) (n = 126)	Studienstart: 16.10.2017 Screening: 04.10.2017 bis 18.06.2020 1. Datenschnitt: 13.10.2020 (präspezifizierte Primäranalyse nach Erreichen des primären Endpunkts) Datenschnitt 08/2021 (nicht präspezifiziert; PSUR) Datenschnitt 04/2022 (nicht präspezifiziert; Survival Sweep) Datenschnitt 06/2023 (nicht präspezifiziert; 3-Jahres-Analyse) Geschätztes Studienende: 06/2025	58 Studienorte in 14 Ländern: <ul style="list-style-type: none"> • USA • Deutschland • Frankreich • Vereinigtes Königreich • Polen • Kanada • Australien • Belgien • Spanien • Schweiz • Ukraine • Russland • Italien • Niederlande 10/2017 (erster eingeschriebener Patient) bis 06/2025 (geschätztes Studienende)	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS) <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ UEs ○ Sicherheitslaborparameter ○ Vitalzeichen ○ EKG ○ Dosisunterbrechungen, -reduzierungen, -abbrüche und Dosisintensität • Pharmakokinetisches Profil • Mittlere Serumkonzentrationen über die Zeit • Antitumor-Wirksamkeit <ul style="list-style-type: none"> ○ PFS ○ BOR ○ DOR ○ TTR ○ DCR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studiendesign

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

Unter der Annahme eines Randomisierungsverhältnisses von 2:1 (Tebentafusp vs. Vergleichstherapie) wurden für die finale Analyse des primären Endpunktes 250 Ereignisse (Todesfälle) in der randomisierten Studie benötigt, um eine 89 %-ige Power zu erreichen, um einen Unterschied in der Überlebensverteilung zu entdecken, der durch eine Hazard Ratio (HR) von 0,645 für das Gesamtüberleben (OS) mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,045 charakterisiert sein würde. Unter der Annahme, dass das OS exponentiell verteilt ist, wurde ein medianes OS von 18,6 Monaten im Tebentafusp-Arm und von 12 Monaten im Vergleichstherapie-Arm erwartet. Der kleinste Behandlungseffekt, der statistisch signifikant gewesen wäre, wurde als HR von 0,75 (z. B. 16 vs. 12 Monate) präspezifiziert. Für Studie IMCgp100-202 waren ursprünglich zwei Zwischenanalysen gemäß statistischem Analyseplan präspezifiziert worden. Die erste Zwischenanalyse sollte sich auf etwa 60 % der Ereignisse (150 Todesfälle) und die zweite Zwischenanalyse auf etwa 80 % der Ereignisse (200 Todesfälle) stützen. Nachdem der primäre Endpunkt bereits in der ersten Zwischenanalyse am 13.10.2020 erreicht und deutlich übertroffen worden war (HR von 0,51, medianes OS von 21,7 unter Tebentafusp vs. 16 Monate unter der Vergleichstherapie), wurde von der Durchführung der zweiten Zwischenanalyse abgesehen. Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls konnten die Patienten aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Behandlung mit Tebentafusp wechseln (Cross-over). Alle weiteren Datenschnitte nach der

Primäranalyse waren nicht präspezifiziert. Beim Datenschnitt von Juni 2023 handelt es sich um die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) seit der Randomisierung des letzten Patienten.

Für den Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- 12. August 2021 – nicht präspezifiziert; durch die EMA gefordert: Diese Daten wurden im Rahmen des Periodic Safety Update Reports (PSUR) erhoben. Dieser Datenschnitt wurde verwendet zur Nachreichung von Time-to-event-Analysen nach der mündlichen Anhörung im Verfahren der Ersteinreichung.
- 04. April 2022 – nicht präspezifiziert: Diese Daten wurden für den Survival Sweep benötigt.
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Für den Endpunkt Morbidität wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- Mai/Juni 2021 – nicht präspezifiziert; gepoolte ISS-Analyse der Studien 100-102 und 100-202, sowie der Studien in der Indikation malignes Melanom 100-01, 100-201 und 100-401.
- 12. August 2021 – nicht präspezifiziert; durch die EMA gefordert: Diese Daten wurden im Rahmen des Periodic Safety Update Reports (PSUR) erhoben. Dieser Datenschnitt

wurde verwendet zur Nachreichung von Time-to-event-Analysen nach der mündlichen Anhörung im Verfahren der Ersteinreichung.

- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Studienpopulationen

Für die RCT IMCgp100-202 umfasste das ITT-Analyse-Set (Tebentafusp: n = 252; Vergleichstherapie: n = 126) alle Patienten, die einer Behandlung zugewiesen wurden, unabhängig davon, ob die Patienten die zugewiesene Behandlung erhielten oder nicht. Alle Patienten, die in der Studie randomisiert wurden, wurden in der ITT-Population analysiert. Das ITT-Analyse-Set wurde für alle Zusammenfassungen und Analysen der Demographie, der Ausgangscharakteristika, der Disposition, der medizinischen Vorgeschichte, der vorherigen Krebstherapie sowie für Zusammenfassungen und Analysen der Wirksamkeitsdaten verwendet.

Das Sicherheits-Analyse-Set (Tebentafusp: n = 245; Vergleichstherapie: n = 111) umfasste alle randomisierten Patienten, die mindestens eine volle oder partielle Dosis Tebentafusp oder eine Dosis der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes erhalten hatten. Die Patienten wurden in dieser Gruppe nach der erhaltenen Erstbehandlung klassifiziert. Das Sicherheits-Analyse-Set wurde für alle Sicherheitszusammenfassungen sowie für Sensitivitätsanalysen des primären Endpunkts (OS) verwendet.

Insgesamt 245 Patienten (97,2 %) im Tebentafusp-Arm und 111 Patienten (88,1 %) im Vergleichstherapie-Arm erhielten mindestens eine Dosis des Studienmedikaments (Abbildung 54). 7 Patienten (2,8 %) im Tebentafusp-Arm und 15 Patienten (11,9 %) im Vergleichstherapie-Arm wurden randomisiert, aber nicht behandelt, wobei der Hauptgrund die Entscheidung des Patienten war (1,6 % bzw. 11,1 %; Tabelle 4-13). Von den Patienten, die randomisiert, aber nicht behandelt wurden, wurden 3 Patienten (42,9 %) im Tebentafusp-Arm und 10 Patienten (66,7 %) im Vergleichstherapie-Arm weiter beobachtet, um das Überleben zum Zeitpunkt der präspezifizierten Primäranalyse zu erfassen. Der bevorzugte Wirkstoff nach ärztlicher Maßgabe für die Vergleichstherapie musste vor der Randomisierung ausgewählt werden.

Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls wechselten 16 Patienten (14,4 %) aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Behandlung mit Tebentafusp (Cross-over).

Tabelle 4-13: Disposition nach Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set)

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

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

Die demographischen Daten der Patienten in Studie IMCgp100-202 sind in Tabelle 4-10 dargestellt.

Die Mehrheit der Patienten war weiß (87,0 %), etwa die Hälfte war weiblich (49,7 %) und das Durchschnittsalter betrug 64,0 Jahre (Spanne 23 bis 92 Jahre). Die Anteile der Patienten, die unter 65 Jahre alt waren, sowie der Patienten, die 65 Jahre oder älter waren, waren ausgeglichen (50,5 % vs. 49,5 %). Die Mehrheit der Patienten (73,3 %) hatte zu Beginn der Behandlung einen ECOG-Performance-Status-Wert von 0. Bei insgesamt 36,0 % der Patienten war der Ausgangswert der Laktatdehydrogenase (LDH) > ULN. Die demographischen Merkmale waren in den Behandlungsarmen Tebentafusp und Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe vergleichbar.

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

Der primäre Endpunkt der Studie ist:

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

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

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

Intervention und Vergleichstherapie

Alle Patienten, die in Arm 1 randomisiert wurden, erhielten Tebentafusp per intravenöser Infusion gemäß dem Eskalationsschema. Die Patienten erhielten im ersten Zyklus am ersten Tag (C1D1) 20 Mikrogramm (μg), am achten Tag (C1D8) 30 μg und eine eskalierte Dosis von 68 μg am fünfzehnten Tag (C1D15). Danach wurden 68 μg wöchentlich verabreicht. Während der ersten 3 Dosen von Tebentafusp wurden die Patienten nach den wöchentlichen Dosen in Zyklus 1 am ersten, achten und fünfzehnten Tag zur Überwachung der wichtigsten Nebenwirkungen, wie Zytokinfreisetzungssyndrom und Hautausschlag, für mindestens 16 Stunden nach der Verabreichung stationär überwacht.

Alle Patienten, die in den Vergleichstherapie-Arm randomisiert wurden, erhielten eine der folgenden drei Therapieoptionen nach ärztlicher Maßgabe:

- Pembrolizumab in der Dosierung von 2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg oder 200 mg als Infusion, sofern lokal zugelassen, verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus.

Die für Studie IMCgp100-202 festgelegte Dosierung für Pembrolizumab (2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg ODER 200 mg Festdosis, sofern lokal zugelassen, alle 3 Wochen an Tag 1 eines jeden 21-Tage-Zyklus) und Ipilimumab (3mg/kg alle drei Wochen für insgesamt 4 Dosen) lag im in der Fachinformation für die Behandlung des kutanen Melanoms empfohlenen Bereich (Merck Sharp & Dohme B. V., 2023, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, 2023).

- Ipilimumab in der Dosierung für inoperable oder metastasierte Melanome von 3 mg/kg, verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für maximal 4 Dosen; oder
- Dacarbazin in der Dosierung von 1000 mg/m², verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus;

Die Dosis für Dacarbazin (1.000 mg/m²) wurde einmalig am ersten Tag eines dreiwöchigen Behandlungszyklus verabreicht. Eine von der Fachinformation (Lipomed GmbH, 2022) abweichende Dosierung von 1.000 mg/m² Dacarbazin ist als Monotherapie anerkannter Standard in der klinischen Therapie des kutanen Melanoms (Engelhardt et al., 2017) und wurde zuvor bereits in anderen Studien angewendet (Chapman et al., 1999, Carvajal et al., 2018).

Der nach ärztlichem Ermessen bevorzugte Wirkstoff wurde vor der Randomisierung ausgewählt, um eine Subgruppenanalyse von Tebentafusp im Vergleich zu den einzelnen Vergleichstherapien nach Wahl des Prüfarztes zu ermöglichen. Im Vergleichstherapie-Arm war keine erweiterte Überwachung nach der Verabreichung erforderlich.

Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls konnten die Patienten aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Behandlung mit Tebentafusp wechseln (Cross-over).

Exposition und Dosisintensität

Primäranalyse (Oktober 2020)

Insgesamt erhielten 245 Patienten im Tebentafusp-Arm und 111 Patienten im Vergleichstherapie-Arm mindestens eine Dosis des Studienmedikaments. Die mediane Dauer der Behandlung betrug 163 Tage (circa 23 Wochen; Spanne 1 bis 1.016 Tage;) für Tebentafusp und 65 Tage (circa 9 Wochen; Spanne 1 bis 658 Tage) für den Vergleichstherapie-Arm. Die mediane relative Dosisintensität betrug in beiden Behandlungsarmen 100 % (Tabelle 4-14).

Tabelle 4-14: Zusammenfassung des Ausmaßes der Exposition gegenüber der Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Zum Zeitpunkt der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) betrug die mediane Dauer der Behandlung 175 Tage (25 Wochen; Spanne 1 bis 1.716 Tage) für Tebentafusp und 65 Tage (circa 9 Wochen; Spanne 1 bis 840 Tage) für den Vergleichstherapie-Arm. Die mediane relative Dosisintensität betrug in beiden Behandlungsarmen 100 %. 16 Patienten wechselten nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Behandlung mit Tebentafusp. Die mediane Behandlungsdauer betrug bei diesen Patienten 130 Tage (circa 18 Wochen; Spanne 8 bis 511 Tage) (Tabelle 4-15).

Tabelle 4-15: Zusammenfassung des Ausmaßes der Exposition gegenüber der Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111)	Tebentafusp (Crossover- Patienten) (n = 16)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (Crossover- Patienten) (n = 16)
Anzahl der begonnenen Zyklen ^a				
Mittelwert (SD)	15,8 (15,8)	7,2 (7,8)	8,4 (6,2)	10,4 (10,9)
Median (Min; Max)	9,0 (1; 74)	4,0 (1; 41)	6,5 (1; 25)	5,5 (2; 41)
Anzahl der abgeschlossenen Zyklen ^b				
Mittelwert (SD)	13,5 (13,5)	7,2 (7,8)	6,9 (5,2)	10,4 (10,9)
Median (Min; Max)	8,0 (0; 71)	4,0 (1; 41)	5,5 (0; 18)	5,5 (2; 41)
Dauer der Behandlung, Tage ^c				
Mittelwert (SD)	324,3 (339,2)	139,7 (175,5)	164,7 (131,6)	201,8 (232,1)
Median (Min; Max)	175,0 (1; 1716)	65,0 (1; 840)	130,0 (8; 511)	95,5 (22; 840)
Relative Dosisintensität, % ^d				
Mittelwert (SD)	100,0 (0,3)	100,0 (0,0)	100,0 (0,0)	100,0 (0,0)
Median (Min; Max)	100,0 (96; 100)	100,0 (100; 100)	100,0 (100; 100)	100,0 (100; 100)
<p>Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p> <p>a: Anzahl der begonnenen Zyklen = Gesamtzahl der erhaltenen Zyklen des Studienmedikaments (einschließlich Teilzyklen und reduzierter Dosen), wobei ein Zyklus 3 Wochen betrug.</p> <p>b: Anzahl der abgeschlossenen Zyklen = Gesamtzahl der vollständigen Zyklen des Studienmedikaments, die ohne Unterbrechung erhalten wurden (aber einschließlich reduzierter Dosen).</p> <p>c: Dauer der Behandlung (Tage) = (Datum der letzten Verabreichung des Studienmedikaments - Datum der ersten Verabreichung des Studienmedikaments + 1).</p> <p>d: Relative Dosisintensität (%) = (Gesamtintensität der tatsächlich erhaltenen Dosis/Gesamtintensität der geplanten Dosis) x 100.</p>				

Behandlung über die Progression hinaus

Kriterien für die Behandlung über die anfängliche Krankheitsprogression gemäß RECIST v1.1 hinaus sind im CSR der Studie IMCgp100-202 Abschnitt 9.3.3.1.1 aufgeführt.

Primäranalyse (Oktober 2020)

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

Tabelle 4-16: Behandlung über Progression hinaus (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Insgesamt wurden 139 Patienten (55,2 %) im Tebentafusp-Arm und 28 Patienten (22,2 %) im Vergleichstherapie-Arm über die Progression gemäß RECIST v1.1 hinaus behandelt (Queirolo und Spagnolo, 2017). Die mediane Dauer der Behandlung bei diesen Patienten ab dem Zeitpunkt der Progression betrug 2,8 bzw. 10,3 Monate. Im Tebentafusp-Arm wurde der höchste Prozentsatz der Patienten < 12 Wochen über die Progression hinaus behandelt (29,8 % vs. 8,7 % im Vergleichstherapie-Arm). Höhere Raten der Behandlung über die Progression hinaus wurden für Tebentafusp im Vergleich zur Vergleichstherapie bei ≥ 12 Wochen berichtet (25,4 % vs. 13,5 %) (Tabelle 4-17).

Tabelle 4-17: Behandlung über Progression hinaus (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichstherapie (n = 126)
Dauer der Behandlung, Monate ^a		
n (%)	139 (55,2)	28 (22,2)
Mittelwert (SD)	5,7 (7,2)	10 (9,4)
Median (Min; Max)	2,8 (0,1; 33,6)	10,3 (0,1; 33,7)
< 12 Wochen	75 (29,8)	11 (8,7)
12-24 Wochen	30 (11,9)	2 (1,6)
> 24 Wochen	34 (13,5)	15 (11,9)
ITT: Intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; SD: Standardabweichung		
a: Die Dauer der Behandlung über die Progression gemäß RECIST v1.1 hinaus ist die Zeit von der Progression gemäß RECIST v1.1 bis zum Datum der letzten Dosierung, die zum Zeitpunkt des Datenschnitts erfasst wurde.		

Dosisunterbrechungen und -reduktionen

Primäranalyse (Oktober 2020)

Im Tebentafusp-Arm erhielt die Mehrheit der Patienten (87,8 %) das Eskalationsschema innerhalb der Patientengruppe wie geplant. 30 Patienten (12,2 %) erhielten es nicht wie geplant aufgrund vorangegangener Toxizität und Behandlung gemäß den im Protokoll festgelegten Richtlinien.

Sowohl im Tebentafusp-Arm als auch im Vergleichstherapie-Arm war bei der Mehrheit der Patienten keine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich (55,9 % bzw. 84,7 %). Insgesamt 104 Patienten (42,4 %) im Tebentafusp-Arm (wöchentliche Verabreichung) und 15 Patienten (13,5 %) im Vergleichstherapie-Arm (Verabreichung alle 3 Wochen) benötigten eine Dosisunterbrechung, wobei die mediane Dauer der Unterbrechung bei Tebentafusp kürzer war als bei der Vergleichstherapie (14 bzw. 21 Tage). Nur wenige Patienten in der Tebentafusp- oder der Vergleichsgruppe benötigten eine Dosisreduktion nach Protokoll (7,3 % bzw. 1,8 %). Weder Dosisunterbrechungen noch Dosisreduktionen führten zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung (Tabelle 4-18).

Tabelle 4-18: Zusammenfassung der Dosisunterbrechungen und -reduktionen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)
Intra-Patienten-Eskalation wie geplant erhalten, n (%)		
Ja	215 (87,8)	0
Nein	30 (12,2)	0
Keine Unterbrechung und keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	137 (55,9)	94 (84,7)
Mindestens 1 Unterbrechung oder Reduktion, n (%)	108 (44,1)	17 (15,3)
Keine Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	141 (57,6)	96 (86,5)
Patienten mit einer Unterbrechung, n (%)		
Jegliche Unterbrechung(en)	104 (42,4)	15 (13,5)
1 Unterbrechung	63 (25,7)	15 (13,5)
2 Unterbrechungen	17 (6,9)	0
3 Unterbrechungen	10 (4,1)	0
4 Unterbrechungen	3 (1,2)	0
5 Unterbrechungen	3 (1,2)	0
6 Unterbrechungen	2 (0,8)	0
7 Unterbrechungen	1 (0,4)	0
8 Unterbrechungen	1 (0,4)	0
9 Unterbrechungen	1 (0,4)	0
10 Unterbrechungen	2 (0,8)	0
12 Unterbrechungen	1 (0,4)	0
Gesamtzahl an Unterbrechungen ^a	222	15
Grund der Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)		
Verpasster Studienbesuch	89 (40,1)	2 (13,3)
Unerwünschtes Ereignis	50 (22,5)	12 (80,0)
Verzögerte Verabreichung	36 (16,2)	0
Andere	34 (15,3)	0
Geplanter Studienbesuch nicht durchgeführt	10 (4,5)	1 (6,7)
Unbekannt	2 (0,9)	0
Fehlend	1 (0,5)	0

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)
Dauer der Unterbrechung, Tage		
n	104	15
Mittelwert (SD)	22,2 (27,1)	24,0 (11,2)
Median (Min; Max)	14,0 (0; 146)	21,0 (14; 49)
Keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	227 (92,7)	109 (98,2)
Mindestens 1 Reduktion, n (%)	18 (7,3)	2 (1,8)
Patienten mit Dosisreduktion vom Protokollniveau, n (%)		
Jegliche Reduktion(en)	18 (7,3)	2 (1,8)
1 Reduktion	14 (5,7)	1 (0,9)
2 Reduktionen	2 (0,8)	1 (0,9)
4 Reduktionen	2 (0,8)	0
Grund für die Reduktion der Protokolldosis, n (%)		
Unerwünschtes Ereignis	22 (84,6)	3 (100,0)
Andere	4 (15,4)	0
Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung a: Die Gesamtzahl der Unterbrechungen ist die Summe der Unterbrechungen aller Patienten. Sie ist der Nenner des Grundes für eine Unterbrechung zu einem beliebigen Zeitpunkt. Unterbrechungen werden nur gezählt, wenn die Verabreichung des Studienmedikaments nach der Unterbrechung wieder aufgenommen wird.		

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Im Tebentafusp-Arm erhielt die Mehrheit der Patienten (87,8 %) das Eskalationsschema innerhalb der Patientengruppe wie geplant. 30 Patienten (12,2 %) erhielten es nicht wie geplant aufgrund vorangegangener Toxizität und Behandlung gemäß den im Protokoll festgelegten Richtlinien. Von den 16 Patienten, die nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Therapie mit Tebentafusp wechselten, erhielten 12 (75,0 %) wie geplant Tebentafusp gemäß dem Eskalationsschema.

Insgesamt 124 Patienten (50,6 %) im Tebentafusp-Arm und 16 Patienten (14,4 %) im Vergleichstherapie-Arm benötigten mindestens eine Dosisunterbrechung, wobei die mediane Dauer der Unterbrechung bei Tebentafusp kürzer war als bei der Vergleichstherapie (15 bzw. 21 Tage). Von den 16 Patienten, die nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Therapie mit Tebentafusp wechselten, benötigten 8 (50,0 %) mindestens eine Dosisunterbrechung mit einer medianen Dauer der Unterbrechung von 3,5 Tagen. Nur wenige Patienten im Tebentafusp- oder im Vergleichstherapie-Arm benötigten eine Dosisreduktion nach Protokoll (10,6 % bzw. 1,8 %). Bei den 16 Patienten, die nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des

Studienprotokolls aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Therapie mit Tebentafusp wechselten, gab es keine Dosisreduktion. Weder Dosisunterbrechungen noch Dosisreduktionen führten zu einem dauerhaften Abbruch der Behandlung (Tabelle 4-19).

Tabelle 4-19: Zusammenfassung der Dosisunterbrechungen und -reduktionen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Cross-over Vergleichstherapie zu Tebentafusp (n = 16)
Intra-Patienten-Eskalation wie geplant erhalten, n (%)			
Ja	215 (87,8)	0	12 (75,0)
Nein	30 (12,2)	0	4 (25,0)
Keine Unterbrechung und keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	116 (47,3)	93 (83,8)	8 (50,0)
Mindestens 1 Unterbrechung oder Reduktion, n (%)	129 (52,7)	18 (16,2)	8 (50,0)
Keine Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	121 (49,4)	95 (85,6)	8 (50,0)
Patienten mit einer Unterbrechung, n (%)			
Jegliche Unterbrechung(en)	124 (50,6)	16 (14,4)	8 (50,0)
1 Unterbrechung	58 (23,7)	16 (14,4)	5 (31,1)
2 Unterbrechungen	26 (10,6)	0	2 (12,5)
3 Unterbrechungen	16 (6,5)	0	0
4 Unterbrechungen	3 (1,2)	0	0
5 Unterbrechungen	6 (2,4)	0	1 (6,3)
6 Unterbrechungen	2 (0,8)	0	0
7 Unterbrechungen	2 (0,8)	0	0
8 Unterbrechungen	3 (1,2)	0	0
9 Unterbrechungen	1 (0,4)	0	0
10 Unterbrechungen	3 (1,2)	0	0
12 Unterbrechungen	1 (0,4)	0	0
13 Unterbrechungen	1 (0,4)	0	0
23 Unterbrechungen	1 (0,4)	0	0
36 Unterbrechungen	1 (0,4)	0	0

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111)	Cross-over Vergleichstherapie zu Tebentafusp (n = 16)
Gesamtzahl an Unterbrechungen ^a	373	16	14
Grund der Unterbrechung zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)			
Verpasster Studienbesuch	79 (21,2)	1 (6,3)	0
Unerwünschtes Ereignis	63 (16,9)	12 (75,0)	2 (14,3)
Verzögerte Verabreichung	146 (39,1)	0	12 (85,7)
Andere	72 (19,3)	3 (18,8)	0
Geplanter Studienbesuch nicht durchgeführt	6 (1,6)	0	0
Unbekannt	2 (0,5)	0	0
Fehlend	2 (0,5)	0	0
Nicht anwendbar	3 (0,8)	0	0
Dauer der Unterbrechung, Tage			
n	124	16	8
Mittelwert (SD)	30,2 (45,9)	26,4 (14,6)	6 (6,4)
Median (Min; Max)	15,0 (0; 353)	21,0 (14; 63)	3,5 (0; 20)
Keine Reduktion zu irgendeinem Zeitpunkt, n (%)	219 (89,4)	109 (98,2)	16 (100,0)
Mindestens 1 Reduktion, n (%)	26 (10,6)	2 (1,8)	0
Patienten mit Dosisreduktion vom Protokollniveau, n (%)			
Jegliche Reduktion(en)	26 (10,6)	2 (1,8)	0
1 Reduktion	16 (6,5)	1 (0,9)	0
2 Reduktionen	6 (2,4)	1 (0,9)	0
3 Reduktionen	1 (0,4)	0	0
5 Reduktionen	2 (0,8)	0	0
33 Reduktionen	1 (0,4)	0	0
Grund für die Reduktion der Protokolldosis, n (%)			
Unerwünschtes Ereignis	64 (86,5)	3 (100,0)	0
Andere	10 (13,5)	0	0
<p>Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung</p> <p>a: Die Gesamtzahl der Unterbrechungen ist die Summe der Unterbrechungen aller Patienten. Sie ist der Nenner des Grundes für eine Unterbrechung zu einem beliebigen Zeitpunkt.</p> <p>Unterbrechungen werden nur gezählt, wenn die Verabreichung des Studienmedikaments nach der Unterbrechung wieder aufgenommen wird.</p>			

Begleitmedikation

245 von 252 Patienten (97,2 %) im Tebentafusp-Arm und 108 von 126 Patienten (85,7 %) im Vergleichstherapie-Arm bekamen eine Begleitmedikation verabreicht (Tabelle 4-20).

Ein höherer Einsatz an Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmitteln und Perfusionslösungen, antiinflammatorischen und antirheumatischen Arzneimittel sowie lokalen (dermatologischen) Kortikosteroiden war bei Patienten im Tebentafusp-Arm zu erwarten, da sich das Nebenwirkungsprofil von Tebentafusp deutlich von den Nebenwirkungen der drei im Vergleichsarm verwendeten Medikamente Dacarbazin, Ipilimumab und Pembrolizumab unterscheidet, insbesondere im zeitlichen Verlauf. So treten die Nebenwirkungen unter der Tebentafusp-Therapie in der Regel in den ersten Wochen auf und sind danach stark rückläufig, weshalb ein verstärkter Einsatz der genannten Begleitmedikation in diesem Zeitraum und in Folge eine Abnahme der eingesetzten Begleitmedikation zu erwarten ist. Bei den Medikamenten der Vergleichstherapie treten die Nebenwirkungen erst im späteren und dauerhaft über den Behandlungsverlauf auf, was einen gleichbleibenden Einsatz der Begleitmedikation erwarten lässt. So treten unter Therapie mit Immun-Checkpoint-Inhibitoren wie Ipilimumab die Nebenwirkungen in der Regel erst ab der vierten Woche nach Behandlungsbeginn auf (Martins et al., 2019, Kaehler et al., 2010).

Tabelle 4-20: Begleitmedikation, die von > 30 % der Patienten in einem Behandlungsarm eingenommen wurde – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – IMCgp100-202 (ITT-Analyse-Set) – Primäranalyse (Oktober 2020)

Medikamentenklasse	Arm 1: Tebentafusp (n = 252) n (%)	Arm 2: Vergleichstherapie (n = 126) n (%)	Gesamt (n = 378) n (%)
Patienten mit mindestens 1 begleitenden Medikation	245 (97,2)	108 (85,7)	353 (93,4)
Analgetika	226 (89,7)	52 (41,3)	278 (73,5)
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	217 (86,1)	23 (18,3)	240 (63,5)
Blutersatzmittel und Perfusionslösungen	143 (56,7)	18 (14,3)	161 (42,6)
Antiinflammatorische und antirheumatische Arzneimittel	119 (47,2)	37 (29,4)	156 (41,3)
Medikamente für säurebedingte Störungen	109 (43,3)	46 (36,5)	155 (41,0)
Kortikosteroide, dermatologische Präparate	136 (54,0)	18 (14,3)	154 (40,7)
Antithrombotische Mittel	88 (34,9)	40 (31,7)	128 (33,9)
Kortikosteroide zur systemischen Anwendung	86 (34,1)	37 (29,4)	123 (32,5)
Wirkstoffe, die auf das Renin-Angiotensin-System wirken	81 (32,1)	37 (29,4)	118 (31,2)
Psycholeptika	83 (32,9)	26 (20,6)	109 (28,8)
Lipid-modifizierende Mittel	65 (25,8)	38 (30,2)	103 (27,2)
ITT: intention to treat			
Quelle: M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0.pdf, Table 15			

Der pU legt weitere Daten zur Verabreichung der Begleitmedikation in Studie IMCgp100-202, adjustiert an den Zeitverlauf für die ersten drei Monate der Behandlung, für beide Studienarme vor. Hieraus ist zu erkennen, dass im Tebentafusp-Arm nach dem ersten Monat ein Rückgang im Einsatz der Begleitmedikation zu verzeichnen ist (von 97,6 % der Patienten in Monat 1 auf 71,0 % in Monat 2 und auf 53,1 % in Monat 3), während der Einsatz der Begleitmedikation im Vergleichsarm von Monat 1 zu Monat 2 und 3 nahezu gleichbleibt (40,5 % auf 36,9 % bzw. 40,5 %) (Abbildung 4).

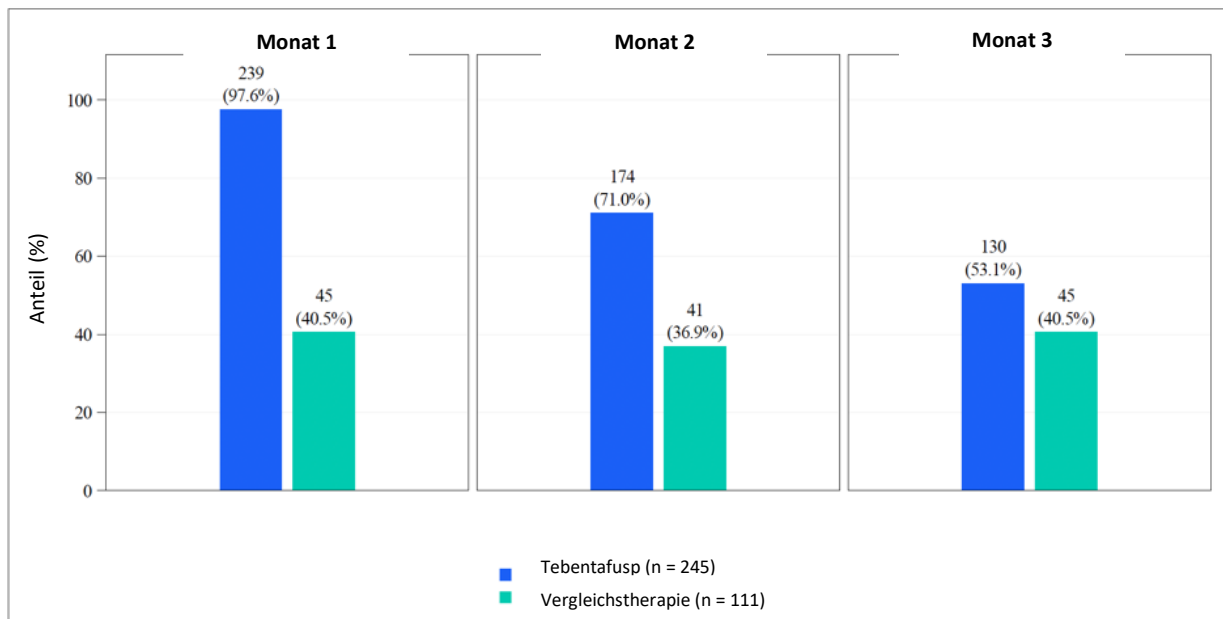


Abbildung 4: Begleitmedikation in Monat 1, Monat 2 und Monat 3 nach Behandlungsarm (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

Die Studie war zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers abgeschlossen. Zeitraum des Screenings möglicher Studienteilnehmer war vom 04.10.2017 bis zum 18.06.2020. Die Rekrutierung der Studienteilnehmer wurde im Juni 2020 abgeschlossen.

Die im vorliegenden Dossier präsentierten Studienergebnisse beruhen zum einen auf der Primäranalyse (Oktober 2020), als etwa 60 % der gesamten Todesfälle (150 Ereignisse) beobachtet worden waren, auf dessen Grundlage der eingereichte Studienbericht (engl. *clinical study report*, CSR, Version 1.0, Final, 13 April 2021) erstellt wurde. Alle folgenden Datenschnitte sind nicht im Studienprotokoll präspezifiziert.

Zusätzlich werden die Ergebnisse der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) zu den Endpunkten Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität, Gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit präsentiert. Die 3-Jahres-Analyse wurde nicht von der EMA gefordert.

Die Studie ist abgeschlossen. Nach Beendigung der 90-tägigen regulären Nachbeobachtungszeit oder Nachbeobachtung wegen Krankheitsprogression werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie nachbeobachtet. Das Ende der Studie ist definiert als der letzte Besuch des letzten Patienten, der an der Studie teilgenommen hat. Das geplante geschätzte Studienende ist im Juni 2025.

Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patienten zu den einzelnen Endpunkten beträgt nach aktuellem Stand wie folgt:

- Mortalität (Gesamtüberleben): 43,3 Monate (95 %-KI: 40,6; 46,5)
- Morbidität
 - EQ-5D-VAS: 43,3 Monate (95 %-KI: 40,6; 46,5)
 - EORTC QLQ-C30: 33,7 Monate (95 %-KI: 25,2; 47,0)
- Sicherheit und Verträglichkeit: bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer anschließenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Darüber hinaus werden die vom Prüfer gewählten Behandlungen in Übereinstimmung mit den lokalen behördlichen Informationen für jedes Produkt (z. B. SmPCs der EMA) und im Einklang mit ihrer Verwendung in Deutschland durchgeführt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Der G-BA hatte dies in seiner Nutzenbewertung vom 1. August 2022 bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Zudem gibt es mittlerweile ausreichende Erfahrung mit Tebentafusp im deutschen Versorgungskontext und es wurden bereits Handlungsempfehlungen von Experten in der Versorgung des uvealen Melanoms veröffentlicht (Hassel et al., 2023a). Tebentafusp ist die bevorzugte Behandlung für die Zielpopulation, was durch die Aufforderung des G-BA nach einer vollständigen Bewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze für ein Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen gemäß § 35 a SGB V unterstrichen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

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 4-21: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei Studie IMCgp100-202 handelt es sich um eine randomisierte, offene Studie. Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 in Arm 1 (Tebentafusp) und Arm 2 (Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe) randomisiert. Die Randomisierung in dieser Studie sollte eine Verzerrung bei der Wahl der Behandlungszuweisung verhindern. In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster zwischen dem Prüfmedikament und den Vergleichstherapien bei der ersten Infusion wurde ein Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte. Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls konnten die Patienten aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Behandlung mit Tebentafusp wechseln (Cross-over).

Der nach ärztlichem Ermessen bevorzugte Wirkstoff im Vergleichstherapie-Arm wurde vor der Randomisierung ausgewählt, um Verzerrungen bei demographischen und Krankheitsmerkmalen im Zusammenhang mit der Therapieauswahl des Arztes zu minimieren.

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

Neuere Erkenntnisse legen nahe, dass der LDH-Wert zum Zeitpunkt der Diagnose einen signifikanten Einfluss auf die Prognose bei metastasiertem uvealem Melanom hat. In der PUMMA-Studie wurde in einer multivariaten Analyse potenzieller prognostischer Faktoren festgestellt, dass ein LDH-Wert über der oberen Normgrenze (ULN) mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert ist (multivariate HR 1,88; $p < 0,0001$) (Khoja et al., 2019, Nicholas et al., 2018). Ähnliche Ergebnisse wurden in einem unabhängigen Datensatz zum uvealen Melanom erzielt, der bestätigte, dass ein LDH-Wert oberhalb dem ULN mit einem verkürzten Gesamtüberleben assoziiert ist (multivariate HR 1,6; $p = 0,014$; (Valpione et al., 2015)).

Angesichts des starken prognostischen Werts des LDH-Spiegels würde eine stratifizierte Randomisierung das Ungleichgewicht in den Armen für die Gesamtprognose schützen. Die Randomisierung in einen der beiden randomisierten Behandlungsarme erfolgte daher stratifiziert nach LDH-Werten auf Basis der zentralen Laborergebnisse. Die beiden Strata, die verwendet wurden, sind (1) LDH-Grundwerte unter oder gleich dem ULN (≤ 250 U/l) und (2) LDH-Grundwerte über dem ULN (> 250 U/l). Die LDH-Werte, die für die Stratifizierung verwendet wurden, wurden zentral während des Screening-Zeitraums bestimmt.

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

Die aktuelle Studie wurde in Übereinstimmung mit dem Protokoll, den ethischen Grundsätzen, die sich aus internationalen Richtlinien wie der Deklaration von Helsinki und den ethischen Richtlinien des Council for International Organizations of Medical Sciences ergeben, den geltenden ICH-Richtlinien für gute klinische Praxis sowie den geltenden Gesetzen und Vorschriften durchgeführt. Eine unabhängige Randomisierung wurde durchgeführt und unabhängige Prüfer für die Datenüberwachung wurden involviert. Die fehlende Verblindung kann den primären Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben, nicht beeinflussen. Daten zur Pharmakokinetik und zu den unerwünschten Ereignissen werden ebenfalls nicht beeinflusst. Es können jedoch Daten, die subjektiv erhoben oder interpretiert werden, beeinflusst werden. Dazu gehören unter anderem die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die klinische Ansprechrate.

Das Hauptergebnis der Studie aus der Primäranalyse (Oktober 2020) kann somit als unverzerrt angesehen werden.

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 4-22: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität (Gesamtüberleben)	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit und Verträglichkeit
IMCgp100- 202	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – RCT

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

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

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

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

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

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

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

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

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

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Gesamtüberleben wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache.</p> <p>Nach Beendigung der 90-tägigen regulären Nachbeobachtungszeit oder Nachbeobachtung wegen Krankheitsprogression werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie nachbeobachtet.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Todesfall dokumentiert ist, werden am letzten bekannten "Lebend"-Datum zensiert.</p> <p>Für diese zweite Nutzenbewertung von Tebentafusp werden die Primäranalyse und die 3-Jahres-Analyse vorgelegt.</p> <p><u>Primäranalyse (Oktober 2020):</u></p> <p>Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patienten für die Primäranalyse (Oktober 2020) beträgt 14,1 Monate (95 %-KI: 12,7; 15,6).</p> <p>Es werden zusätzlich die Ergebnisse für eine Sensitivitätsanalyse anhand des Sicherheits-Analyse-Sets (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine volle oder partielle Dosis Tebentafusp oder eine Dosis der Vergleichstherapie erhalten haben) dargestellt.</p> <p>Bei der Primäranalyse (Oktober 2020) des Endpunkts Mortalität (Gesamtüberleben) wurden die Patienten auf der Grundlage der zum Zeitpunkt der Randomisierung im Interactive Response Technology (IRT) -System erfassten Strata einbezogen.</p> <p>Für den Fall, dass der randomisierte LDH-Status bei mehr als 10 % der Patienten vom zentralen LDH-Status abwich, sah der SAP eine Sensitivitätsanalyse des Gesamtanalyse stratifiziert nach zentralem LDH-Status vor. Aufgrund der hohen LDH-Übereinstimmungsrate (90,5 %) und der hohen statistischen Signifikanz der primären OS-Analyse ($p < 0,0001$) wurde diese vordefinierte Analyse gemäß SAP nicht durchgeführt.</p> <p><u>3-Jahres-Analyse (Juni 2023):</u></p> <p>Die 3-Jahres-Analyse wurde nicht von der EMA gefordert. Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patienten für die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) beträgt 43,3 Monate (95 %-KI: 40,6; 46,5).</p>
IRT: Interactive Response Technology; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: Gesamtüberleben; SAP: statistischer Analyseplan	

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 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls bestand für die Patienten, welche in den Vergleichstherapie-Arm randomisiert wurden, die Möglichkeit, zur Tebentafusp-Behandlung zu wechseln. Insgesamt 16 Patienten wechselten vom Vergleichsarm zu Tebentafusp, was die Ergebnisse für die Mortalität in den nachfolgenden Analysen nach der Primäranalyse (Oktober 2020) potenziell verzerrt; dies gilt insbesondere für die 3-Jahres-Analyse, die für diese zweite Nutzenbewertung relevant ist. Da die vordefinierte randomisierte Behandlung gemäß Studienprotokoll zum Zeitpunkt des Wechsels endete, ist die Primäranalyse (Oktober 2020) in erster Linie für die Nutzenbewertung von Tebentafusp für den Endpunkt Mortalität zu verwenden. Analysen, die nach der Primäranalyse (Oktober 2020) durchgeführt wurden, waren für die Mortalität nicht präspezifiziert und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden, da sie außerhalb des Studienprotokolls und einer potenziellen Verzerrung unterliegen.

Ungeachtet der oben beschriebenen Einflussfaktoren ist der Eintritt des Todes ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgt, insbesondere für die Primäranalyse (Oktober 2020), welche nach dem ITT-Prinzip erfolgte. Die im Studienprotokoll und statistischen Analyseplan vordefinierte Sensitivitätsanalyse wurde anhand des Sicherheits-Analyse-Sets (alle randomisierten Patienten, die mindestens eine volle oder partielle Dosis Tebentafusp oder eine Dosis der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes erhalten hatten) durchgeführt. In Anbetracht der Verabreichung, insbesondere der Intervalle zwischen den verschiedenen Behandlungen, und des erwarteten unterschiedlichen Sicherheitsprofils für die ersten drei Infusionen von Tebentafusp, wurde für die Studie IMCgp100-202 ein Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungsverabreichung nicht verblindet werden konnte. Das potenzielle Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung aufgrund des Open-Label-Designs wird als niedrig eingestuft, weil der Eintritt des Todes nicht von der Beurteilung durch den Prüfer abhängt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ wird daher insgesamt mit „niedrig“ bewertet (siehe Bewertungsbogen im Anhang 4-F).

Prognostische Ausgangsvariablen

In der Studie IMCgp100-202 wurden die eingeschlossenen Patienten mit metastasierendem uvealem Melanom randomisiert und nach LDH eingestuft (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1 zum Studiendesign). Die Patientencharakteristika aus der Studie zeigen, dass die wichtigsten prognostischen Faktoren zwischen den beiden Gruppen ausgeglichen waren, und das Ausgangsrisiko einer schlechteren Prognose/eines Fortschreitens der Erkrankung zwischen Tebentafusp und der vom Prüfer gewählten Vergleichstherapie vergleichbar war.

Die Unterschiede im ECOG-Status zwischen den beiden Armen der Studie IMCgp100-202 werden als geringfügig angesehen (siehe Tabelle 4-10) und haben keinen Einfluss auf die Analyse des OS.

ECOG-Status und Zeit von Diagnosestellung bis Randomisierung

Die verstrichene Zeit von der Erstdiagnose des metastasierten Stadiums bis zum Beginn der Behandlung ist in Tabelle 4-25 dargestellt. Zusätzlich wurden die prognostischen Faktoren, die von klinischen Experten (Khoja et al., 2019, Nathan et al., 2021) als entscheidend für das metastasierte uveale Melanom angesehen werden, analysiert und in der Subgruppenanalyse des OS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.5) dargestellt.

Tabelle 4-25: Zeit von der Diagnose der metastatischen Erkrankung (Wochen) bis zur Randomisierung (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202

Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 126)
Patienten mit Ereignissen, n (%)		
Erfassung der Zeit von Diagnose bis Randomisierung	249 (98,8)	125 (99,2)
Zeit von Diagnose bis Randomisierung, Wochen		
Mittelwert (SD)	19,6 (31,2)	23,7 (46,3)
Median (Min; Max)	10,3 (1,1; 243,7)	9,7 (0,7; 376,3)
ITT: intention to treat; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung		

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

Für den Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- 12. August 2021 – nicht präspezifiziert; durch die EMA gefordert: Diese Daten wurden im Rahmen des Periodic Safety Update Reports (PSUR) erhoben
- 04. April 2022 – nicht präspezifiziert: Diese Daten wurden für den Survival Sweep benötigt
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Für diese zweite Nutzenbewertung von Tebentafusp werden die Primäranalyse (Oktober 2020) und die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) vorgelegt, da die Primäranalyse im Studienprotokoll vorgegeben war und die 3-Jahres-Analyse die längste Nachbeobachtung darstellt und zeigt, dass der Überlebensvorteil von Tebentafusp langfristig erhalten bleibt.

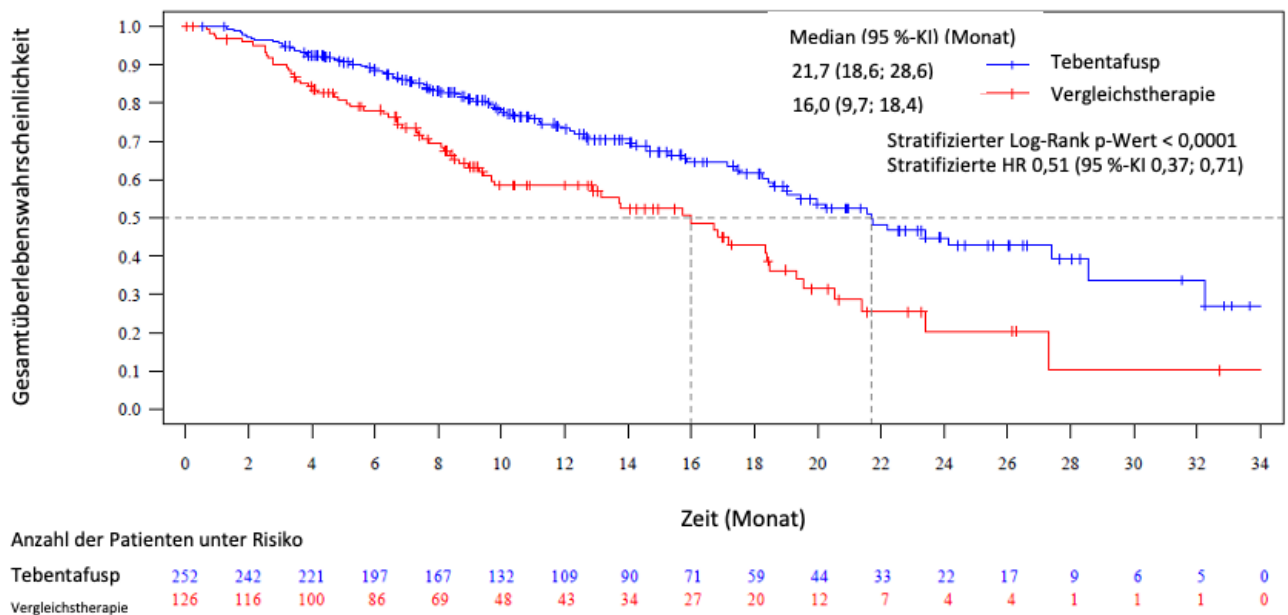
Gesamtüberleben – ITT-Analyse-Set

Primäranalyse (Oktober 2020)

Im ITT-Analyse-Set, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 14,1 Monaten für den Tebentafusp-Arm und 14,3 Monaten für den Vergleichstherapie-Arm sowie 150 Todesfällen (87 [34,5 %] im Tebentafusp-Arm und 63 [50,0 %] im Vergleichstherapie-Arm), wurde bei Patienten, die Tebentafusp erhielten, eine 49 %-ige Verringerung des Sterberisikos im Vergleich zur Vergleichstherapie beobachtet, mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,51 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,37; 0,71; $p < 0,0001$) für das Gesamtüberleben (engl. *overall survival*, OS), dem primären Endpunkt in Studie IMCgp100-202 (vgl. Tabelle 4-26 und Abbildung 5). Das mediane Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzungen) war im Tebentafusp-Arm länger (21,7 Monate; 95 %-KI: 18,6; 28,6) als im Vergleichstherapie-Arm (16,0 Monate; 95 %-KI: 9,7; 18,4) ($p < 0,001$). Die Gesamtüberlebensraten (Kaplan-Meier-Schätzungen) für Tebentafusp und die Vergleichstherapie betragen 73,2 % bzw. 58,5 % nach 12 Monaten und 44,8 % bzw. 20,3 % nach 24 Monaten. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant ($p < 0,05$) zugunsten von Tebentafusp (vgl. Tabelle 4-26). Die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls von 0,71 führt beim Endpunkt Gesamtüberleben zur Ausmaßkategorie „erheblich“.

Tabelle 4-26: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 126)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert ^a	
			Differenz	p-Wert
Patienten mit Ereignissen, n (%)				
Todesfälle	87 (34,5)	63 (50,0)	RD -0,155 [-0,26; -0,050]; 0,004 OR 0,528 [0,334; 0,835]; 0,005 RR 0,690 [0,541; 0,881]; 0,005	
			Differenz	p-Wert
Überleben, Monate				
Median (95 %-KI), Monate	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)	5,7	< 0,001 ^b
Überlebenswahrscheinlichkeit, % (95 %-KI)				
6 Monate	88,8 (84,1; 92,2)	78,1 (69,6; 84,6)	10,7	0,065 ^c
9 Monate	81,1 (75,3; 85,7)	63,2 (53,4; 71,5)	17,9	0,008 ^c
12 Monate	73,2 (66,4; 78,8)	58,5 (48,3; 67,3)	14,7	0,041 ^c
18 Monate	61,5 (53,3; 68,7)	42,9 (31,5; 53,8)	18,6	0,013 ^c
24 Monate	44,8 (34,9; 54,2)	20,3 (9,1; 34,7)	24,5	< 0,001 ^c
30 Monate	33,6 (20,2; 47,6)	10,2 (1,1; 31,1)	23,4	< 0,001 ^c
Mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^e	14,1 (12,5; 16,1)	14,3 (10,9; 17,0)	-0,2	0,585 ^d
Kombinierte mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^e	14,1 (12,7; 15,6)			
Stratifizierte Analyse				
Hazard Ratio (95 %-KI) ^f	0,51 (0,37; 0,71)			
p-Wert ^g	< 0,0001			
CSR: klinischer Studienbericht; KI: Konfidenzintervall; ITT: intention to treat; LDH: Laktatdehydrogenase; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko a: Bestimmung von RD: Risiko-Differenzfunktion in R (fmsb-Paket); RR: Risikoverhältnisfunktion in R (epitools-Paket); OR: Fisher-Testfunktion in R (stats-Paket) b: p-Wert basierend auf Log-Rank-Tests stratifiziert nach LDH-Status (gemäß CSR) und unstratifiziert c: p-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket) d: p-Wert basierend auf unstratifizierten Log-Rank-Tests und der Berechnung der Nachbeobachtungszeit durch eine umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung e: Umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung f: Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach LDH-Status. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp. g: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDH-Status Quelle: M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0, Table 16, sowie eigenen Berechnungen				



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

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Datenschnitte 08/2021 und 04/2022 (nicht präspezifiziert)

Der durch die EMA geforderte Datenschnitt vom 12. August 2021 wurde für die erste Nutzenbewertung nicht eingereicht, da es sich um eine Post-hoc-Analyse handelte, die nicht im Studienprotokoll vordefiniert war. Diese Daten wurden im Rahmen des Periodic Safety Update Reports (PSUR) erhoben. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im August 2022 wurden die nicht präspezifizierten Datenschnitte zum Gesamtüberleben vom 12. August 2021 sowie vom 04. April 2022 (nicht präspezifiziert: Diese Daten wurden für den Survival Sweep benötigt) in Form von Kaplan-Meier-Kurven durch den pU nachgereicht. Der Vollständigkeit halber sind diese dem vorliegenden Dossier in Modul 5 beigefügt (M4A_IMCgp100-202_KM OS DCO AUG2021/APR2022).

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Die nicht präspezifizierte Analyse anhand des ITT-Analyse-Sets basiert auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 43,3 Monaten für den Tebentafusp-Arm und 41,7 Monaten für den Vergleichstherapie-Arm sowie 292 Todesfällen (189 [75,0 %] im Tebentafusp-Arm und 103 [81,7 %] im Vergleichstherapie-Arm). Nach der Bestätigung, dass die Studie IMCgp100-202 ihren primären Endpunkt des Gesamtüberlebens zugunsten von Tebentafusp (d. h. die Primäranalyse) erreicht hatte und nach einer Änderung des Studienprotokolls wechselten 16 Patienten von der durch den Prüferarzt gewählten Vergleichstherapie zu Tebentafusp. Die 3-

Jahres-Analyse bestätigte den signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Tebentafusp (HR von 0,68 [95 %-KI: 0,54; 0,87]; $p < 0,01$) (vgl. Tabelle 4-27 und Abbildung 6). Das mediane Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzungen) war im Tebentafusp-Arm länger (21,6 Monate; 95 %-KI: 19,0; 24,3) als im Vergleichstherapie-Arm (16,9 Monate; 95 %-KI: 12,9; 19,5) ($p < 0,01$). Die Gesamtüberlebensraten (Kaplan-Meier-Schätzungen) für Tebentafusp und die Vergleichstherapie betragen 72,3 % (95 %-KI: 66,2; 77,4) bzw. 59,6 % (95 %-KI: 50,3; 67,7) nach 12 Monaten, 44,8 % (95 %-KI: 38,5; 51,0) bzw. 29,8 % (95 %-KI: 21,9; 38,1) nach 24 Monaten, sowie 27,4 % (95 %-KI: 21,8; 33,2) bzw. 17,8 % (95 %-KI: 11,4; 25,3) nach 36 Monaten (vgl. Tabelle 4-27).

Nach 36 Monaten waren noch 53 im Tebentafusp-Arm bzw. 17 Patienten im Vergleichstherapie-Arm unter Beobachtung. Nach 42 Monaten waren noch 32 Patienten im Tebentafusp-Arm und 10 Patienten im Vergleichstherapie-Arm unter Beobachtung (siehe Abbildung 6). Der Überlebensvorteil zugunsten von Tebentafusp bleibt in der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) erhalten, der Überlebensvorteil ist klinisch bedeutsam und statistisch signifikant.

Tabelle 4-27: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 - 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 126)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]; p-Wert ^a	
Patienten mit Ereignissen, n (%)				
Todesfälle	189 (75,0)	103 (81,7)	RD -0,07 [-0,15; 0,02]; 0,12 RR 0,92 [0,82; 1,02]; 0,15 OR 0,67 [0,37; 1,17]; 0,15	
			Differenz	p-Wert
Überleben, Monate				
Median (95 %-KI), Monate	21,6 (19,0; 24,3)	16,9 (12,9; 19,5)	4,7	< 0,01 ^b
Überlebenswahrscheinlichkeit, % (95 %-KI)				
6 Monate	89,1 (84,5; 92,4)	77,8 (69,3; 84,2)	11,3	0,05002 ^c
9 Monate	80,9 (75,4; 85,3)	65,4 (56,2; 73,1)	15,5	0,021 ^c
12 Monate	72,3 (66,2; 77,4)	59,6 (50,3; 67,7)	12,7	0,081 ^c
18 Monate	59,0 (52,6; 64,9)	47,2 (38,1; 55,7)	11,8	0,126 ^c
24 Monate	44,8 (38,5; 51,0)	29,8 (21,9; 38,1)	15	0,041 ^c
30 Monate	32,5 (26,6; 38,5)	22,7 (15,6; 30,6)	9,8	0,164 ^c
36 Monate	27,4 (21,8; 33,2)	17,8 (11,4; 25,3)	9,6	0,146 ^c
42 Monate	23,2 (17,8; 29,0)	16,6 (10,3; 24,1)	6,6	0,321 ^c
48 Monate	18,9 (13,6; 25,0)	14,9 (8,8; 22,6)	4	0,571 ^c
54 Monate	15,3 (9,9; 21,7)	7,5 (1,9; 18,1)	7,8	0,130 ^c
60 Monate	15,3 (9,9; 21,7)	7,5 (1,9; 18,1)	7,8	0,130 ^c
63 Monate	15,3 (9,9; 21,7)	7,5 (1,9; 18,1)	7,8	0,130 ^c

Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 126)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]; p-Wert^a	
Mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI)	43,3 (40,0; 48,0)	41,7 (36,3; 46,5)	1,6	0,3 ^d
Kombinierte mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^e	43,3 (40,6; 46,5)			
Stratifizierte Analyse				
Hazard Ratio (95 %-KI) ^f	0,68 (0,54; 0,87)			
p-Wert ^g	< 0,01			
<p>CSR: klinischer Studienbericht; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to treat; LDH: Laktatdehydrogenase; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko</p> <p>a: Bestimmung von RD: Risiko-Differenzfunktion in R (fmsb-Paket); RR: Risikoverhältnissfunktion in R (epitools-Paket); OR: Fisher-Testfunktion in R (stats-Paket)</p> <p>b: p-Wert basierend auf Log-Rank-Tests stratifiziert nach LDH-Status (gemäß CSR) und unstratifiziert</p> <p>c: p-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket)</p> <p>d: p-Wert basierend auf unstratifizierten Log-Rank-Tests und der Berechnung der Nachbeobachtungszeit durch eine umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>e: Umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>f: Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach LDH-Status. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p> <p>g: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDH-Status</p> <p>h: Hazard Ratio basierend auf einem unstratifizierten Proportional-Hazard-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>				

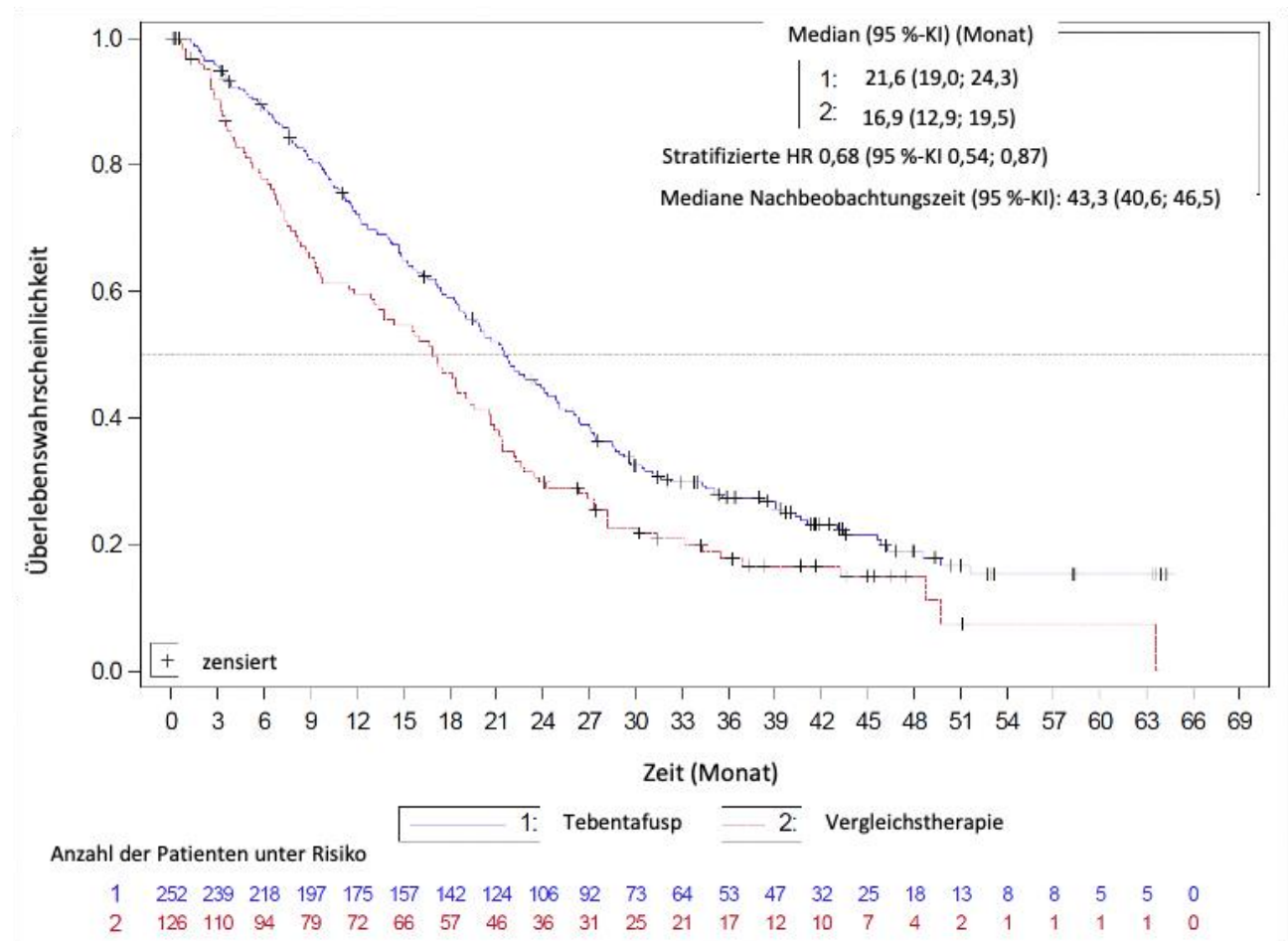


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Einfluss des Cross-overs von der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes zu Tebentafusp

Nach der Bestätigung, dass die Studie IMCgp100-202 ihren primären Endpunkt des Gesamtüberlebens zugunsten von Tebentafusp (d. h. die Primäranalyse) erreicht hatte, und nach Änderung des Studienprotokolls wechselten 16 Patienten von der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes zu Tebentafusp. Die Auswirkungen dieses Cross-overs wurden analysiert. Tabelle 4-28 zeigt die Ergebnisse des Gesamtüberlebens für die Vergleichstherapie ohne Cross-over-Patienten. Das mediane Gesamtüberleben ist dabei ohne Einbeziehung der Patienten, die zur Behandlung mit Tebentafusp wechselten, deutlich geringer (13,7 Monate [95 %-KI: 9,3; 18,1]) als unter Einbeziehung aller Patienten (vgl. Abbildung 7).

Tabelle 4-28: Zusammenfassung des Gesamtüberlebens für die Vergleichstherapie ohne Cross-over-Patienten (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 - 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Gesamtüberleben	Vergleichstherapie (n = 126)	Vergleichstherapie ohne Cross-over-Patienten (n = 110)	Vergleichstherapie zensiert bei Cross-over (n = 126)
Median (95 %-KI), Monate	16,9 (12,9; 19,5)	13,7 (9,3; 18,1)	16,9 (12,9; 19,5)

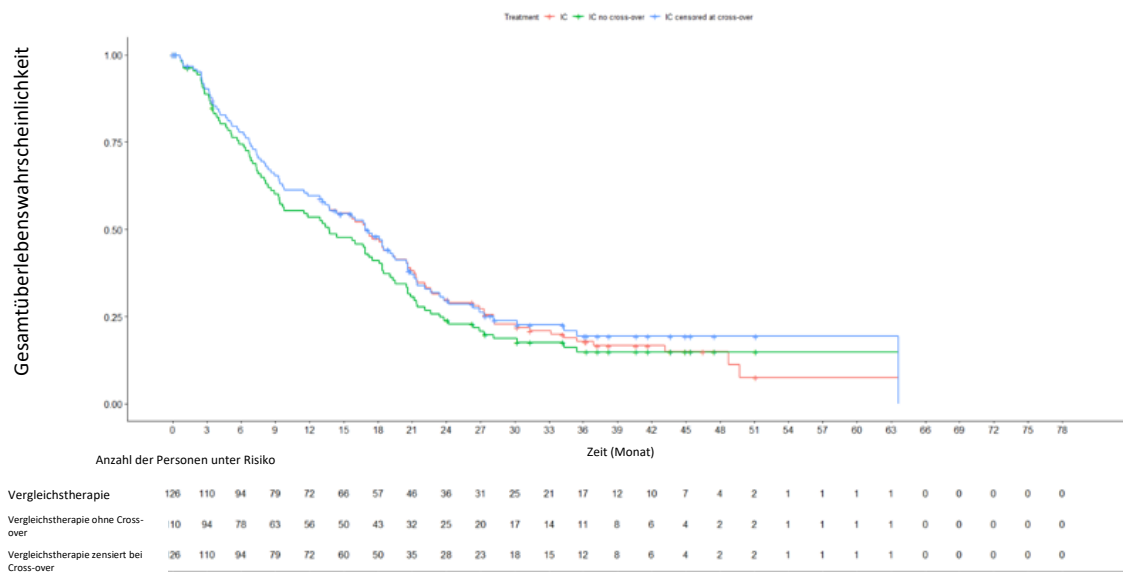


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für die Vergleichstherapie ohne Cross-over-Patienten (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben

Primäranalyse (Oktober 2020)

Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens waren in der Sensitivitätsanalyse anhand des Sicherheits-Analyse-Sets konsistent (siehe Tabelle 4-29), mit einer HR von 0,50 (95 %-KI: 0,35; 0,70; $p < 0,0001$). Die Gesamtüberlebensraten (Kaplan-Meier-Schätzungen) für Tebentafusp und die Vergleichstherapie betragen 73,7 % (95 %-KI: 66,8; 79,3) bzw. 58,2 % (95 %-KI: 47,5; 67,5) ($p = 0,03$) nach 12 Monaten.

Tabelle 4-29: Sensitivitätsanalyse [1] des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert ^a	
			Differenz	p-Wert
Patienten mit Ereignissen, n (%)				
Todesfälle	84 (34,3)	57 (51,4)	RD -0,171 [-0,281; -0,060]; 0,002 OR 0,495 [0,305; 0,801]; 0,003 RR 0,668 [0,520; 0,858]; 0,003	
Überleben, Monate				
Median (95 %-KI), Monate	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,5)	5,7	< 0,001 ^b
Überlebenswahrscheinlichkeit, % (95 %-KI)				
6 Monate	89,5 (84,8; 92,8)	78,8 (69,8; 85,4)	10,7	0,060 ^c
9 Monate	81,7 (75,9; 86,2)	63,5 (53,2; 72,2)	18,2	0,006 ^c
12 Monate	73,7 (66,8; 79,3)	58,2 (47,5; 67,5)	15,5	0,030 ^c
18 Monate	61,7 (53,4; 69,0)	42,8 (30,8; 54,2)	18,9	0,011 ^c
24 Monate	46,1 (36,2; 55,5)	21,5 (9,6; 36,5)	24,6	< 0,001 ^c
30 Monate	34,6 (20,8; 48,9)	10,8 (1,2; 32,6)	23,8	< 0,001 ^c
Mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^e	14,3 (12,6; 16,1)	14,5 (10,8; 18,4)	-0,2	0,832 ^d
Kombinierte mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^e		14,3 (12,7; 16,1)		

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

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Die Ergebnisse des Gesamtüberlebens waren in der Sensitivitätsanalyse anhand des Sicherheits-Analyse-Sets konsistent (siehe Tabelle 4-30), mit einer HR von 0,65 (95 %-KI: 0,51; 0,84; $p < 0,001$). Die Gesamtüberlebensraten (Kaplan-Meier-Schätzungen) für Tebentafusp und die Vergleichstherapie betragen 72,7 % (95 %-KI: 66,6; 77,9) bzw. 58,8 % (95 %-KI: 49,0; 67,4) nach 12 Monaten, 45,3 % (95 %-KI: 38,9; 51,5) bzw. 29,4 % (95 %-KI: 21,2; 38,1) nach 24 Monaten, sowie 27,7 % (95 %-KI: 22,1; 33,6) bzw. 16,9 % (95 %-KI: 10,5; 24,6) nach 36 Monaten.

Tabelle 4-30: Sensitivitätsanalyse [1] des Gesamtüberlebens (OS) nach Behandlung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]; p-Wert ^a	
			Differenz	p-Wert
Patienten mit Ereignissen, n (%)				
Todesfälle	186 (75,9)	95 (85,6)	RD -0,10 [-0,18; -0,01]; 0,02 RR 0,89 [0,80; 0,98]; 0,049 OR 0,53 [0,27; 0,998]; 0,049	
Überleben, Monate				
Median (95 %-KI), Monate	21,7 (19,0; 24,8)	16,9 (11,5; 19,5)	4,8	< 0,01 ^b
Überlebenswahrscheinlichkeit, % (95 %-KI)				
6 Monate	89,8 (85,2; 93,0)	78,1 (69,2; 84,8)	11,7	0,039 ^c
9 Monate	81,5 (76,0; 85,8)	65,2 (55,5; 73,4)	16,3	0,014 ^c
12 Monate	72,7 (66,6; 77,9)	58,8 (49,0; 67,4)	13,9	0,055 ^c
18 Monate	59,3 (52,8; 65,2)	45,9 (36,4; 55,0)	13,4	0,079 ^c
24 Monate	45,3 (38,9; 51,5)	29,4 (21,2; 38,1)	15,9	0,029 ^c
30 Monate	32,9 (27,0; 38,9)	21,9 (14,7; 30,1)	11	0,113 ^c
36 Monate	27,7 (22,1; 33,6)	16,9 (10,5; 24,6)	10,8	0,096 ^c
42 Monate	23,4 (18,0; 29,3)	15,7 (9,4; 23,3)	7,7	0,232 ^c
48 Monate	19,2 (13,8; 25,2)	13,9 (7,8; 21,7)	5,3	0,413 ^c
54 Monate	15,5 (10,1; 22,0)	7,0 (1,8; 17,2)	8,5	0,093 ^c
60 Monate	15,5 (10,1; 22,0)	7,0 (1,8; 17,2)	8,5	0,093 ^c
Mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^e	43,4 (41,3; 49,2)	43,6 (37,3; 47,5)	-0,2	0,8 ^d

Parameter	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]; p-Wert ^a
Kombinierte mediane Nachbeobachtungszeit, Monate (95 %-KI) ^c		43,4 (41,3; 47,5)	
Stratifizierte Analyse			
Hazard Ratio (95 %-KI) ^f		0,65 (0,51; 0,84)	
p-Wert ^g		< 0,001	
<p>CSR: klinischer Studienbericht; KI: Konfidenzintervall; ITT: Intention to treat; LDH: Laktatdehydrogenase; OR: Odds Ratio; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko</p> <p>1: Alle randomisierten Patienten, die mindestens eine volle oder partielle Dosis Tebentafusp oder eine Dosis der Vergleichstherapie erhalten haben, werden in die Analyse einbezogen.</p> <p>a: Bestimmung von RD: Risiko-Differenzfunktion in R (fmsb-Paket); RR: Risikoverhältnissfunktion in R (epitools-Paket); OR: Fisher-Testfunktion in R (stats-Paket)</p> <p>b: p-Wert basierend auf Log-Rank-Tests stratifiziert nach LDH-Status (gemäß CSR) und unstratifiziert</p> <p>c: p-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket)</p> <p>d: p-Wert basierend auf unstratifizierten Log-Rank-Tests und der Berechnung der Nachbeobachtungszeit durch eine umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>e: Umgekehrte Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>f: Hazard Ratio basierend auf einem stratifizierten Proportional-Hazard-Modell, stratifiziert nach LDH-Status. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p> <p>g: p-Wert basierend auf einem stratifizierten Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDH-Status</p>			

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Darüber hinaus werden die vom Prüfer gewählten Behandlungen in Übereinstimmung mit den lokalen behördlichen Informationen für jedes Produkt (z. B. SmPCs der EMA) und im Einklang mit ihrer Verwendung in Deutschland durchgeführt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Der G-BA hatte dies in seiner Nutzenbewertung vom 1. August 2022 bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Zudem gibt es mittlerweile ausreichende Erfahrung mit Tebentafusp im deutschen Versorgungskontext und es wurden bereits Handlungsempfehlungen von Experten in der Versorgung des uvealen Melanoms veröffentlicht (Hassel et al., 2023a). Tebentafusp ist die bevorzugte Behandlung für die Zielpopulation, was durch die Aufforderung des G-BA nach einer vollständigen Bewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze für ein Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen gemäß § 35 a SGB V unterstrichen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

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

4.3.1.3.2 Endpunkt Morbidität – RCT

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

Tabelle 4-31: Operationalisierung von Endpunkt Morbidität

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Daten zur Morbidität wurden mit Hilfe von zwei patientenberichteten Erhebungs-Instrumenten erhoben: Der Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EuroQoL-5-Dimension-5-Level- (EQ-5D-5L) Fragebogens sowie die Krankheitssymptomatik anhand der Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Beide Fragebögen wurden zu Studienbeginn, C1D1, an Tag 1 jedes zweiten Zyklus bis C5D1, danach jeden 4. Zyklus, beginnend mit C9D1, und am Studienende (während der Behandlungszeit) ausgefüllt. Bei Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase zum Fortschreiten der Erkrankung eintraten, wurde weiterhin sowohl der EORTC-QLQ-C30 als auch der EQ-5D-VAS in 12-wöchigen Abständen bewertet. Während der Überlebens-Follow-up-Phase wurden die EQ-5D-VAS-Bewertungen weiterhin alle 3 Monate durchgeführt, um den Gesundheitszustand nach dem Fortschreiten der Erkrankung zu ermitteln.</p> <p>Zusätzlich zur Primäranalyse (Oktober 2020) wurde die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) verwendet, da dies die längste Nachbeobachtungszeit war.</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patienten für die 3-Jahres-Analyse beträgt nach aktuellem Stand für den EQ-5D-VAS 43,3 Monate (95 %-KI: 40,6; 46,5) und für den EORTC QLQ-C30 33,7 Monate (95 %-KI: 25,2; 47,0).</p> <p>Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)</p> <p>Der EQ-5D-5L verwendet eine visuelle Analogskala (VAS), bei der die Patienten ihren Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala bewerten, deren Endpunkte mit "der beste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" und "der schlechteste Gesundheitszustand, den Sie sich vorstellen können" bezeichnet sind. Die Daten der VAS können als quantitatives Maß für den Gesundheitszustand verwendet werden, wie er von den einzelnen Patienten beurteilt wird.</p> <p>Auswertung des EQ-5D-VAS</p> <p>Die Punktzahl des EQ-5D-VAS wird vom Patienten nach seinen Angaben ausgefüllt. Der Rohwert auf einer horizontalen Skala ergibt eine lineare Transformation mit einem Bereich von 0 ("die schlechteste Gesundheit, die man sich vorstellen kann") bis 100 ("die beste Gesundheit, die man sich vorstellen kann"). Ein höherer Wert steht somit für einen besseren Gesundheitszustand.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die Sensitivität der Ergebnisse für die Annahme des zufälligen Fehlens von Daten (engl. <i>missing at random</i>) wurde mit Hilfe eines Pattern-Mixture-Modells untersucht, wobei die imputierten Werte durch einen multiplikativen Skalenparameter angepasst wurden. Es wurde ein Skalenparameter von 0,8 auf die Werte angewendet, welche durch mehrfache Imputation für den Zeitpunkt des Behandlungsendes erzeugt wurden, und mit dem ursprünglichen imputierten Datensatz verglichen.</p>

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein 30-Item-Instrument. Die Patienten erfassen ihre Antworten zu jedem der Items mit geschlossenen Antwortoptionen.</p> <p>Die Items 1-28 haben vier Antwortmöglichkeiten, mit denen die Patienten angeben können, wie sie ihren Gesundheitszustand zu einem bestimmten Zeitpunkt interpretieren.</p> <p>Die Items 29 und 30 haben sieben Antwortmöglichkeiten, die von „1 - sehr schlecht“ bis „7 – ausgezeichnet“ reichen.</p> <p>Die 30 Items werden in 15 Dimensionen zusammengefasst, die sich wie folgt zusammensetzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fünf Funktions-Dimensionen (Körperlich, Rolle, Emotional, Kognitiv, Sozial) - neun Symptom-Dimensionen (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten) - eine Dimension Globaler Gesundheitszustand/QoL. <p>Für den Endpunkt Morbidität (Krankheitssymptomatik) werden die Symptom-Dimensionen herangezogen.</p> <p>Stellvertretend für alle Symptomskalen werden die Daten für die EORTC-QLQ-C30-Dimension „Diarrhö“ dargestellt.</p> <p>Auswertung des EORTC-QLQ-C30</p> <p>Die EORTC-QLQ-C30-Dimensionen werden gemäß dem EORTC-QLQC30-Scoring-Manual bewertet und gekennzeichnet. Das Scoring der einzelnen Dimensionen ist in allen Fällen gleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Durchschnitt der Items, die zu der Dimension beitragen, wird geschätzt; dies wird der Rohwert. - Der Rohwert wird durch lineare Transformation standardisiert, so dass die Werte von 0 bis 100 reichen. <p>Ein höherer Wert steht für einen höheren ("besseren") Grad der Funktionsfähigkeit in den Funktionsbereichen und für einen höheren ("schlechteren") Grad der Symptome in den Symptombereichen. Ein höherer Wert für den globalen Gesundheitszustand/QoL (berechnet aus den Items q29 und q30) repräsentiert ein "besseres" Niveau des globalen Gesundheitszustands.</p>

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

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

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

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Morbidität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls bestand für die Patienten, welche in den Vergleichstherapie-Arm randomisiert wurden, die Möglichkeit, zur Tebentafusp-Behandlung zu wechseln. Insgesamt 16 Patienten wechselten vom Vergleichsarm zu Tebentafusp, was die Ergebnisse für die Morbidität in den nachfolgenden Analysen nach der Primäranalyse (Oktober 2020) potenziell verzerrt; dies gilt insbesondere für die 3-Jahres-Analyse, die für diese zweite Nutzenbewertung relevant ist. Da die vordefinierte randomisierte Behandlung gemäß Studienprotokoll zum Zeitpunkt des Wechsels endete, ist die Primäranalyse (Oktober 2020) in erster Linie für die Nutzenbewertung von Tebentafusp für den Endpunkt Morbidität zu verwenden. Analysen, die nach der Primäranalyse (Oktober 2020) durchgeführt wurden, waren für die Morbidität nicht präspezifiziert und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden, da sie außerhalb des Studienprotokolls und einer potenziellen Verzerrung unterliegen.

In Anbetracht der Verabreichung, insbesondere der Intervalle zwischen den verschiedenen Behandlungen, und des erwarteten unterschiedlichen Sicherheitsprofils für die ersten drei Infusionen von Tebentafusp, wurde für die Studie IMCgp100-202 ein Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungsverabreichung nicht verblindet werden konnte.

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

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

Für den Endpunkt Morbidität wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)

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

Tabelle 4-33: EQ-5D-VAS-Compliance nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Dimension Studienbesuch	Tebentafusp n/m (%)*	Vergleichstherapie n/m (%)*
VAS		
Studienbeginn (Baseline)	194/252 (77,0)	78/126 (61,9)
Zyklus 3 Tag 1	157/229 (68,6)	57/94 (60,6)
Zyklus 5 Tag 1	127/191 (66,5)	31/51 (60,8)
Zyklus 9 Tag 1	83/121 (68,6)	14/20 (70,0)
Zyklus 13 Tag 1	51/74 (68,9)	8/14 (57,1)
Zyklus 17 Tag 1	27/45 (60,0)	6/9 (66,7)
Zyklus 21 Tag 1	17/29 (58,6)	2/5 (40,0)
Zyklus 25 Tag 1	12/19 (63,2)	1/3 (33,3)
Zyklus 29 Tag 1	14/14 (100)	2/3 (66,7)
Ende der Behandlung	5/13 (38,5)	1/3 (33,3)
Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.4. EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; VAS: visuelle Analogskala * Patienten, die mindestens 50 % der EQ-5D-VAS-Items ausfüllten, gelten als compliant. Es wurde zu jedem Bewertungszeitpunkt die Compliance als die Gesamtzahl der Patienten, die compliant waren, geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten, die das Instrument zu diesem Bewertungszeitpunkt ausgefüllt haben, berechnet.		

Primäranalyse (Oktober 2020)

Zu Studienbeginn wurden keine Unterschiede in den EQ-5D-VAS-Werten zwischen den Behandlungsarmen für irgendeine der Dimensionen beobachtet (Tabelle 4-34). Der mittlere EQ-5D-Indexwert bei Studienbeginn lag bei 0,835, und das Durchschnittsalter in der Studie betrug 62 Jahre; dieser mittlere Indexwert bei Studienbeginn ist etwas höher als die EQ-5D-Norm für diese Altersgruppe, 0,799 (Szende et al., 2014), obwohl er ähnlich ist. Im Allgemeinen war während der gesamten Studie die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich.

Tabelle 4-34: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Dimension			Mittelwert-Differenz (95 %-KI)	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Studienbesuch	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs-therapie (n = 126)	p-Wert ^a	
Parameter				
VAS	Hedges' g (95 %-KI): 0,15 (0,02; 0,28) (Baseline bis Ende der Behandlung)			
Studienbeginn (Baseline)				
n	194	78	0,6	0,04
Mittelwert (SD)	81,0 (16,36)	80,4 (18,31)	(-4,09; 5,34)	(-0,23; 0,3)
Median (Min; Max)	85,0 (20; 100)	84,5 (5; 100)	0,802	
Zyklus 3 Tag 1				
n	160	58	3,9	0,25
Mittelwert (SD)	81,9 (13,75)	78,0 (19,55)	(-1,62; 9,48)	(-0,05; 0,55)
Median (Min; Max)	85,0 (40; 100)	83,0 (7; 100)	0,166	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	136	45	3	0,08
Mittelwert (SD)	5,9 (38,10)	2,9 (25,44)	(-6,86; 12,98)	(-0,25; 0,42)
Median (Min; Max)	0 (-44; 324)	0 (-52; 92)	0,550	
Zyklus 5 Tag 1				
n	129	33	1,8	0,12
Mittelwert (SD)	82,3 (14,47)	80,5 (15,56)	(-4,13; 7,92)	(-0,26; 0,51)
Median (Min; Max)	85,0 (33; 100)	81,0 (26; 100)	0,550	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	108	28	1,6	0,06
Mittelwert (SD)	4,3 (29,70)	2,7 (26,53)	(-9,99; 13,24)	(-0,36; 0,47)
Median (Min; Max)	0 (-60; 200)	0 (-37; 105)	0,783	
Zyklus 9 Tag 1				
n	85	14	-2,3	-0,13
Mittelwert (SD)	80,6 (18,43)	82,9 (14,08)	(-11,23; 6,48)	(-0,69; 0,44)
Median (Min; Max)	86,0 (0; 100)	89,0 (50; 97)	0,595	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	71	14	5,5	0,17
Mittelwert (SD)	2,6 (33,81)	-2,9 (17,16)	(-6,83; 17,88)	(-0,4; 0,75)
Median (Min; Max)	2,2 (-100; 203)	-2,2 (-38; 30)	0,373	

Dimension			Mittelwert-Differenz (95 %-KI)	Hedges' g (95 %-KI)^b
Studienbesuch	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	p-Wert^a	
Parameter				
VAS				
Zyklus 13 Tag 1				
n	54	9	-5,6	-0,35
Mittelwert (SD)	81,8 (16,62)	87,4 (11,95)	(-15,47; 4,21)	(-1,06; 0,36)
Median (Min; Max)	88,5 (25; 100)	91,0 (62; 98)	0,242	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	47	9	3	0,13
Mittelwert (SD)	0,1 (25,57)	-2,9 (9,74)	(-7,04; 13,08)	(-0,59; 0,84)
Median (Min; Max)	0 (-65; 126)	-1,3 (-23; 9)	0,548	
Zyklus 17 Tag 1				
n	27	6	0,3	0,02
Mittelwert (SD)	78,3 (17,30)	78,0 (29,39)	(-30,47; 30,99)	(-0,87; 0,9)0,015
Median (Min; Max)	82,0 (25; 100)	90,5 (19; 96)	0,982	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	22	6	-2,5	-0,09
Mittelwert (SD)	-9,9 (22,80)	-7,4 (37,74)	(-41,96; 37)	(-1; 0,81)
Median (Min; Max)	-7,6 (-75; 36)	0 (-80; 32)	0,882	
Zyklus 21 Tag 1				
n	17	2	-13,9	-0,81
Mittelwert (SD)	80,6 (17,67)	94,5 (0,71)	(-22,98; -4,73)	(-2,3; 0,68)
Median (Min; Max)	88,0 (29; 99)	94,5 (94; 95)	0,005	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	13	2	1,2	0,06
Mittelwert (SD)	0,3 (21,65)	-0,9 (5,88)	(-16,05; 18,49)	(-1,43; 1,55)
Median (Min; Max)	0 (-31; 54)	-0,9 (-5; 3)	0,874	

Dimension	Studienbesuch	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Mittelwert- Differenz	Hedges' g
Parameter	(n = 252)	(n = 126)	(n = 126)	(95 %-KI)	(95 %-KI)^b
				p-Wert^a	
VAS					
Zyklus 25 Tag 1					
n	12	1			
Mittelwert (SD)	76,8 (18,24)	95,0 (-)		-18,2 NK	-1 (-3,07; 1,08)
Median (Min; Max)	80,0 (31; 100)	95,0 (95; 95)			
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	8	1			
Mittelwert (SD)	-15,1 (22,20)	-4,0 (-)		-11,1 NK	-0,5 (-2,59; 1,59)
Median (Min; Max)	-12,5 (-65; 10)	-4,0 (-4; -4)			
Zyklus 29 Tag 1					
n	14	2			
Mittelwert (SD)	85,1 (13,16)	93,5 (3,54)		-8,4 (-18,61; 1,9)	-0,66 (-2,16; 0,84)
Median (Min; Max)	89,5 (51; 99)	93,5 (91; 96)		0,094	
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	9	2			
Mittelwert (SD)	0,7 (11,30)	-2,1 (1,37)		2,8 (-6,07; 11,59)	0,26 (-1,27; 1,8)
Median (Min; Max)	0 (-20; 15)	-2,1 (-3; -1)		0,490	
Ende der Behandlung					
n	111	59			
Mittelwert (SD)	73,3 (19,75)	71,3 (20,28)		2 (-4,46; 8,37)	0,1 (-0,22; 0,42)
Median (Min; Max)	79,0 (1; 100)	74,0 (18; 99)		0,538	
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	95	45			
Mittelwert (SD)	-7,5 (47,15)	-11,4 (30,76)		3,9 (-9,25; 17,14)	0,09 (-0,26; 0,45)
Median (Min; Max)	-5,6 (-99; 376)	-8,8 (-77; 84)		0,560	
Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „VAS“ dargestellt. EQ-5D-5L: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; Max: Maximum; Min: Minimum; NK: nicht kalkulierbar; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala Patienten, die mindestens 50% der EQ-5D-5L-Items ausfüllten, gelten als compliant. a: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket). b: Zwei Stichproben, zweiseitiger t-Test, tsum.test-Funktion in R (BSDA-Paket), Hedges' g und entsprechende KIs manuell mit Standardformeln berechnet. Quelle: M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.5.1, eigene Berechnungen					

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Zu Studienbeginn wurden keine Unterschiede in den EQ-5D-VAS-Werten zwischen den Behandlungsarmen für irgendeine der Dimensionen beobachtet (Tabelle 4-35). Der zu Studienbeginn gemeldete mittlere EQ-VAS-Wert lag bei 81,40, was mit der EQ-VAS-Norm (81,7) für die Allgemeinbevölkerung in derselben Altersgruppe vergleichbar ist (Szende et al., 2014). Das Durchschnittsalter der Patienten bei Eintritt in die Studie betrug 62 Jahre. Im Allgemeinen war während der gesamten Studie die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen war bei Zyklus 21 statistisch signifikant (-11,16; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen mittleren Effekt hin (Hedges g' -0,76).

Tabelle 4-35: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Dimension	Studienbesuch	Vergleichs-	Mittelwert-	
Parameter	Tebentafusp	therapie	Differenz	Hedges' g
	(n = 252)	(n = 126)	(95 %-KI)	(95 %-KI)^b
			p-Wert^a	
VAS	Hedges' g (95 %-KI): 0,07 (-0,06; 0,20) (Ende der Behandlung)			
Studienbeginn (Baseline)				
n	194	80		
Mittelwert (SD)	81,40 (16,15)	80,81 (18,27)	0,59 (-4,06; 5,24)	0,04
Median (Min; Max)	86,0 (20; 100)	85,0 (5; 100)	0,80	(-0,23; 0,30)
Zyklus 3 Tag 1				
n	163	60		
Mittelwert (SD)	82,09 (13,70)	78,20 (19,28)	3,89 (-1,50; 9,28)	0,25
Median (Min; Max)	85,0 (40; 100)	83,0 (7; 100)	0,16	(-0,04; 0,55)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	138	47		
Mittelwert (SD)	5,81 (37,84)	2,39 (25,00)	3,42 (-6,21; 13,05)	0,10
Median (Min; Max)	0,00 (-44,44; 323,81)	0,00 (-52,00; 92,11)	0,48	(-0,23; 0,43)
Zyklus 5 Tag 1				
n	131	33		
Mittelwert (SD)	82,40 (14,36)	80,45 (15,56)	1,94 (-4,07; 7,94)	0,13
Median (Min; Max)	85,0 (33; 100)	81,0 (26; 100)	0,52	(-0,25; 0,51)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	110	28		
Mittelwert (SD)	4,95 (30,27)	2,72 (26,53)	2,23 (-9,41; 13,78)	0,08
Median (Min; Max)	0,00 (-59,79; 200,00)	0,00 (-37,04; 105,26)	0,70	(-0,34; 0,49)
Zyklus 9 Tag 1				
n	90	17		
Mittelwert (SD)	80,82 (18,11)	84,06 (13,02)	-3,24 (-10,78; 4,31)	-0,18
Median (Min; Max)	86,0 (0; 100)	90,0 (50; 97)	0,39	(-0,70; 0,33)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	76	16		
Mittelwert (SD)	3,26 (33,07)	-2,32 (16,06)	5,58 (-5,54; 16,70)	0,18
Median (Min; Max)	2,30 (-100,00; 203,33)	0,00 (-37,50; 30,43)	0,32	(-0,36; 0,72)

Dimension	Studienbesuch	Vergleichs- therapie nach	Mittelwert- Differenz	Hedges ' g
Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Wahl des Arztes (n = 126)	(95 %-KI) p-Wert^a	(95 %-KI)^b
VAS				
Zyklus 13 Tag 1				
n	73	12	-4,86 (-12,39; 2,66)	-0,32 (-0,93; 0,29)
Mittelwert (SD)	82,14 (15,44)	87,00 (10,78)		
Median (Min; Max)	88,0 (25; 100)	90,0 (62; 98)	0,19	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	66	11	9,82 (-0,63; 20,27)	0,30 (-0,34; 0,94)
Mittelwert (SD)	6,61 (35,34)	-3,21 (9,59)		
Median (Min; Max)	0,00 (-64,79; 200,00)	-1,33 (-22,50; 8,89)	0,07	
Zyklus 17 Tag 1				
n	42	7	-0,81 (-26,39; 24,77)	-0,04 (-0,83; 0,74)
Mittelwert (SD)	79,62 (16,44)	80,43 (27,59)		
Median (Min; Max)	82,0 (25; 100)	91,0 (19; 96)	0,94	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	37	7	9,6 (-25,08; 44,27)	0,18 (-0,63; 0,99)
Mittelwert (SD)	4,07 (55,55)	-5,52 (34,79)		
Median (Min; Max)	-1,23 (-75,00; 300,00)	2,22 (-79,79; 31,88)	0,56	
Zyklus 21 Tag 1				
n	37	5	-11,16 (-16,87; - 5,46)	-0,76 (-1,69; 0,18)
Mittelwert (SD)	81,84 (15,14)	93,00 (2,92)		
Median (Min; Max)	83,0 (29; 100)	94,0 (88; 95)	< 0,01	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	33	4	8,28 (-12,0; 28,56)	0,16 (-0,88; 1,19)
Mittelwert (SD)	10,05 (55,55)	1,77 (4,67)		
Median (Min; Max)	-1,23 (-75,00; 300,00)	3,30 (-5,05; 5,56)	0,41	

Dimension	Tebentafusp	Vergleichstherapie nach Wahl des Arztes	Mittelwert-Differenz (95 %-KI)	Hedges' g (95 %-KI)^b
Studienbesuch	(n = 252)	(n = 126)	p-Wert^a	
Parameter				
VAS				
Zyklus 25 Tag 1				
n	28	3		
Mittelwert (SD)	76,68 (15,67)	88,33 (8,33)	-11,66 (-27,72; 4,41)	-0,74 (-1,91; 0,44)
Median (Min; Max)	80,0 (31; 100)	91,0 (79; 95)	0,11	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	24	2		
Mittelwert (SD)	-2,74 (31,54)	-1,46 (3,64)	-1,28 (-15,77; 13,21)	-0,04 (-1,48; 1,40)
Median (Min; Max)	-11,41 (-65,17; 70,00)	-1,46 (-4,04; 1,11)	0,86	
Zyklus 29 Tag 1				
n	28	3		
Mittelwert (SD)	82,57 (13,28)	89,00 (8,19)	-6,43 (-22,70; 9,84)	-0,48 (-1,64; 0,69)
Median (Min; Max)	83,0 (48; 100)	91,0 (80; 96)	0,31	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	23	2		
Mittelwert (SD)	1,19 (27,32)	-2,06 (1,37)	3,25 (-8,71; 15,20)	0,12 (-1,32; 1,57)
Median (Min; Max)	-1,09 (-51,52; 82,00)	-2,06 (-3,03; -1,09)	0,58	
Ende der Behandlung				
n	131	61		
Mittelwert (SD)	73,34 (20,14)	72,08 (20,39)	1,26 (-4,97; 7,50)	0,06 (-0,24; 0,37)
Median (Min; Max)	80,0 (1; 100)	75,0 (18; 99)	0,69	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	114	47		
Mittelwert (SD)	-7,71 (45,05)	-11,02 (30,15)	3,31 (-8,76; 15,37)	0,08 (-0,26; 0,42)
Median (Min; Max)	-5,06 (-99,00; 376,19)	-7,50 (-77,22; 84,21)	0,59	
<p>Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „VAS“ dargestellt. EQ-5D-5L: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; Max: Maximum; Min: Minimum; NK: nicht kalkulierbar; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala</p> <p>Patienten, die mindestens 50% der EQ-5D-5L-Items ausfüllten, gelten als compliant.</p> <p>a: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket).</p> <p>b: Zwei Stichproben, zweiseitiger t-Test, tsum.test-Funktion in R (BSDA-Paket), Hedges' g und entsprechende KIs manuell mit Standardformeln berechnet.</p> <p>Quelle: 3-Jahres-Analyse, eigene Berechnungen</p>				

Sensitivitätsanalyse: multiplikativer Skalenparameter

Für eine bessere Robustheit trotz geringer Rücklaufquoten wurde die Sensitivität der Ergebnisse für die Annahme des zufälligen Fehlens von Daten (engl. *missing at random*) mit Hilfe eines Pattern-Mixture-Modells untersucht, wobei die imputierten Werte durch einen multiplikativen Skalenparameter angepasst wurden (Leurent et al., 2018). Es wurde ein Skalenparameter von 0,8 auf die Werte angewendet, welche durch mehrfache Imputation für den Zeitpunkt des Behandlungsendes erzeugt wurden, und mit dem ursprünglichen imputierten Datensatz verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-36 dargestellt und zeigen, dass eine geringere Gewichtung der imputierten Werte nichts an den Schlussfolgerungen ändert, dass die Mittelwert-Differenz des EQ-5D-VAS-Werts am Ende der Behandlung nicht statistisch signifikant ist und die Effektgröße gering ist.

Tabelle 4-36: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Behandlungsarm
(Sensitivitätsanalyse) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

	Mittelwert (SD)	Median	Min	Max	N	Mittelwert- Differenz (95 %-KI); p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
Multiple Imputation							
Tebentafusp	75,90 (16,74)	80	1	100	226	1,28	0,08
Vergleichstherapie	74,63 (18,00)	80	18	99	97	(-2,81; 5,37); 0,54	(-0,16; 0,31)
Sensitivitätsanalyse							
Tebentafusp	69,23 (16,77)	69	1	100	226	0,46	0,03
Vergleichstherapie	68,77 (17,68)	70	18	99	97	(-3,61; 4,53); 0,82	(-0,21; 0,26)
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; QoL: quality of life; SD: Standardabweichung							

Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)

Sowohl im Tebentafusp-Arm als auch im Vergleichstherapie-Arm galten die Patienten bis C17D1 als compliant (d. h. sie füllten mindestens 50 % der EORTC-QLQ-C30-Items aus), wobei die Raten zwischen den Armen im Allgemeinen ähnlich waren (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3, Tabelle 4-41). Danach blieben die Patienten im Tebentafusp-Arm bis C29D1 compliant (92,9 %), während die Compliance im Vergleichstherapie-Arm bis C29D1 auf circa 33 % abnahm. Dabei waren die Werte für alle Dimensionen des Fragebogens gleich.

Primäranalyse (Oktober 2020)

Zu Studienbeginn wurden für keine der Dimensionen des Fragebogens Unterschiede in den EORTC-QLQ-C30-Werten zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Im Allgemeinen waren die EORTC-QLQ-C30-Werte während der gesamten Studie zwischen den Behandlungsarmen ähnlich und blieben für die meisten Dimensionen stabil (für die Dimension „Diarrhö“ siehe Tabelle 4-37). Die Mittelwert-Differenz der EORTC-QLQ-C30-Werte für Diarrhö zwischen den Behandlungsarmen war bei Zyklus 3 statistisch signifikant (-5,67; $p = 0,04$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges $g' -0,43$). Auch bei Zyklus 17 zeigt sich eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen (10,26; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen mittleren Effekt hin (Hedges $g' 0,61$). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigt sich bei Zyklus 5 eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz (-65,38; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen großen Effekt hin (Hedges $g' -1,13$).

Tabelle 4-37: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Diarrhö“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

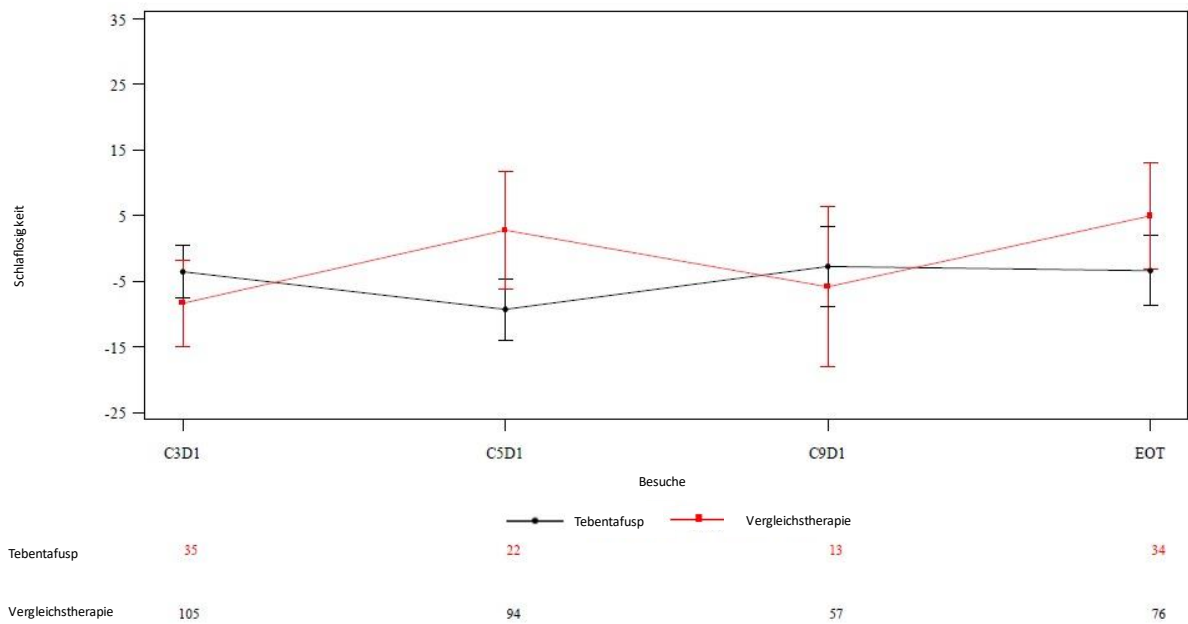
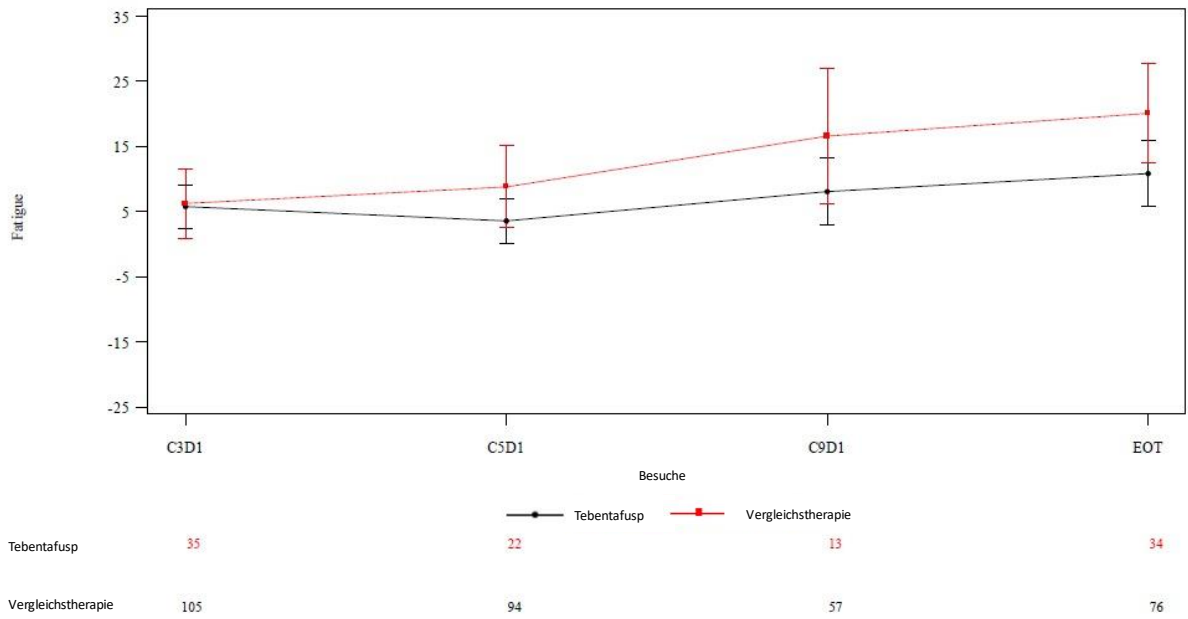
Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz (95 %-KI) p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Diarrhö	Hedges' g (95 %-KI): -0,38 (-0,71; -0,05) (Ende der Behandlung)			
Studienbeginn (Baseline)				
n	173	65	1,74	
Mittelwert (SD)	6,36 (16,99)	4,62 (15,45)	(-2,83; 6,32)	0,11 (-0,18; 0,39)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	0,452	
Zyklus 3 Tag 1				
n	145	51	-5,67	
Mittelwert (SD)	4,14 (11,03)	9,80 (18,01)	(-11,03; -0,31)	-0,43 (-0,75; -0,11)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,6)	0,039	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	18	4	-47,22	
Mittelwert (SD)	-72,22 (42,78)	-25,00 (50,0)	(-121,8; 27,36)	-1,07 (-2,2; 0,05)
Median (Min; Max)	-100,0 (-100,0; 0,0)	-100,0 (-100,0; 0,0)	0,154	
Zyklus 5 Tag 1				
n	124	32	-2,69	
Mittelwert (SD)	5,65 (13,92)	8,33 (16,93)	(-9,23; 3,86)	-0,18 (-0,57; 0,2)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 66,6)	0,412	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	13	3	-65,38	
Mittelwert (SD)	-65,39 (62,53)	0,0 (0,0)	(-103,17; -27,6)	-1,13 (-2,44; 0,19)
Median (Min; Max)	-100,0 (-100,0; 100,0)	0,0 (0,0; 0,0)	0,003	

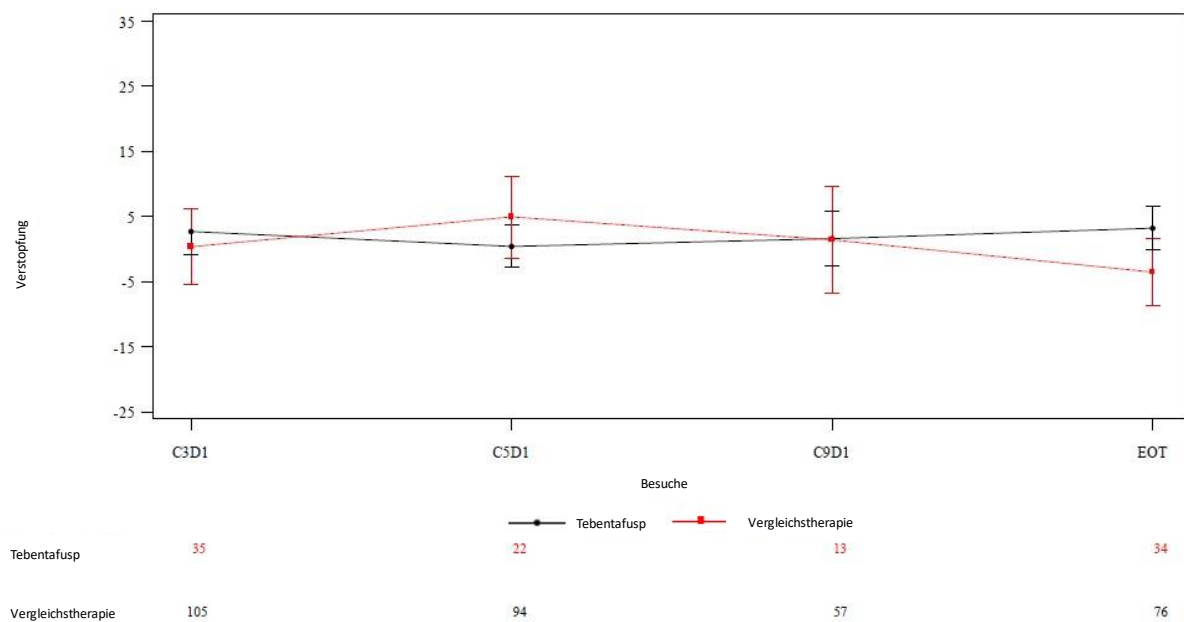
Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz (95 %-KI) p-Wert^a	Hedges' g (95 %-KI)^b
Diarrhö				
Zyklus 9 Tag 1				
n	78	13	4,27	0,29
Mittelwert (SD)	6,84 (15,53)	2,56 (9,25)	(-2,13; 10,68)	(-0,3; 0,88)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 33,3)	0,182	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	8	1		
Mittelwert (SD)	-62,50 (51,76)	0,0 (0,0)	NK	NK
Median (Min; Max)	-100,0 (-100,0; 0,0)	0,0 (0,0; 0,0)		
Zyklus 13 Tag 1				
n	51	9	-3,92	-0,25
Mittelwert (SD)	7,19 (13,85)	11,11 (23,57)	(-22,23; 14,39)	(-0,96; 0,46)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,6)	0,64	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	7	1		
Mittelwert (SD)	-95,24 (12,60)	0,0 (0,0)	NK	NK
Median (Min; Max)	-100,0 (-100,0; -66,6)	0,0 (0,0; 0,0)		
Zyklus 17 Tag 1				
n	26	6	10,26	0,61
Mittelwert (SD)	10,26 (18,30)	0,0 (0,0)	(2,86; 17,65)	(-0,29; 1,51)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 0,0)	0,009	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	2	0		
Mittelwert (SD)	-100,0 (0,0)	NK	NK	NK
Median (Min; Max)	-100,0 (-100,0; -100,0)	NK		

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz (95 %-KI) p-Wert^a	Hedges' g (95 %-KI)^b
Diarrhö				
Zyklus 21 Tag 1				
n	17	2	9,8	0,52
Mittelwert (SD)	9,80 (19,60)	0,0 (0,0)	(-0,27; 19,88)	(-0,96; 1,99)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 0,0)	0,056	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	1	0		
Mittelwert (SD)	-100,0 (0,0)	NK	NK	NK
Median (Min; Max)	-100,0 (-100,0; - 100,0)	NK		
Zyklus 25 Tag 1				
n	11	1		
Mittelwert (SD)	12,12 (26,97)	0,0 (0,0)	NK	NK
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 0,0)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	0	0		
Mittelwert (SD)	NK	NK	NK	NK
Median (Min; Max)	NK	NK		
Zyklus 29 Tag 1				
n	13	1		
Mittelwert (SD)	10,26 (21,01)	0,0 (0,0)	NK	NK
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 0,0)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	0	0		
Mittelwert (SD)	NK	NK	NK	NK
Median (Min; Max)	NK	NK		

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz (95 %-KI) p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Diarrhö				
Ende der Behandlung				
n	102	55	-7,12	-0,38
Mittelwert (SD)	6,21 (13,86)	13,33 (25,34)	(-14,46; 0,22)	(-0,71; -0,05)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 100,0)	0,057	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	11	2	-72,73	-1,18
Mittelwert (SD)	-72,73 (46,71)	0,0 (141,42)	(-1244,89; 1099,43)	(-2,75; 0,39)
Median (Min; Max)	-100,0 (-100,0; 0,0)	0,0 (-100,0; 100,0)	0,599	
<p>Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „Diarrhö“ dargestellt. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NK: nicht kalkulierbar; QoL: quality of life; SD: Standardabweichung Patienten, die mindestens 50 % der EORTC-QLQ-C30-Items ausfüllten, gelten als compliant. Lineare Transformation wird angewendet, um den Rohwert zu standardisieren. Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wird mit Hilfe von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt. Das MMRM-Modell hat die Veränderung des Dimensionen-Werts gegenüber dem Ausgangswert als Ergebnisvariable, mit der Behandlungsgruppe (binär), dem Zeitpunkt (kategorisch), dem LDH-Status (binär) und dem Ausgangswert (kontinuierlich) als Kovariaten. a: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket). b: Zwei Stichproben, zweiseitiger t-Test, tsum.test-Funktion in R (BSDA-Paket), Hedges' g und entsprechende KIs manuell mit Standardformeln berechnet. Quelle: M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.3, eigene Berechnungen</p>				

Statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserungen der Mittelwerte der kleinsten Quadrate (engl. *least squares*, LS) gegenüber dem Ausgangswert wurden für Fatigue am Ende der Behandlung (10,9 vs. 20,1; $p = 0,0445$; Hedges' g -0,356 [95 %-KI: -0,763; 0,051]) und Schlaflosigkeit bei C5D1 (-9,3 vs. 2,8; $p = 0,0176$; Hedges' g -0,521 [95 %-KI: -0,989; -0,052]), beide zugunsten von Tebentafusp, und für Verstopfung am Ende der Behandlung (3,2 vs. -3,5; $p = 0,0296$; Hedges' g 0,488 [95 %-KI: 0,078; 0,897]), zugunsten der Vergleichstherapie, beobachtet. Die mittleren LS-Werte über die Zeit sind in Abbildung 8 für die PRO- (engl. *patient reported outcome*) Symptome Fatigue, Schlaflosigkeit und Verstopfung dargestellt.





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

Abbildung 8: LS-Mittelwerte über die Zeit für ausgewählte PRO-Symptome - EORTC-QLQ-C30 (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Zu Studienbeginn wurden für keine der Dimensionen des Fragebogens Unterschiede in den EORTC-QLQ-C30-Werten zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Im Allgemeinen waren die EORTC-QLQ-C30-Werte während der gesamten Studie zwischen den Behandlungsarmen ähnlich und blieben für die meisten Dimensionen stabil (für die Dimension „Diarrhö“ siehe Tabelle 4-38). Die Mittelwert-Differenz der EORTC-QLQ-C30-Werte für Diarrhö zwischen den Behandlungsarmen war bei Zyklus 3 statistisch signifikant ($-6,01$; $p = 0,03$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges $g' -0,46$). Auch bei Zyklus 17 und bei Zyklus 21 zeigen sich statistisch signifikante Mittelwert-Differenzen zwischen den Behandlungsarmen ($p < 0,05$). Die Effektgröße deutet jeweils auf einen kleinen bis mittleren Effekt hin (Hedges $g' 0,52$ bzw. $0,44$). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigt sich bei Zyklus 5 eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz ($-65,38$; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen großen Effekt hin (Hedges $g' -1,13$).

Tabelle 4-38: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Diarrhö“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz (95 %-KI) p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Diarrhö	Hedges' g (95 %-KI): -0,38 (-0,69; -0,06) (Ende der Behandlung)			
Studienbeginn (Baseline)				
n	173	67		
Mittelwert (SD)	6,36 (16,99)	4,48 (15,24)	1,88 (-2,60; 6,36)	0,11
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 100,0)	0,0 (0,0; 100,0)	0,41	(-0,17; 0,40)
Zyklus 3 Tag 1				
n	148	53		
Mittelwert (SD)	4,05 (10,93)	10,06 (18,00)	-6,01 (-11,26; -0,76)	-0,46
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 33,3)	0,0 (0,0; 66,6)	0,03	(-0,77; -0,14)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	18	5		
Mittelwert (SD)	-72,22 (42,78)	-20,00 (44,72)	-52,22 (-106,61; 2,16)	-1,21 (-2,26; -0,16)
Median (Min; Max)	-100,00 (-100,00; 0,00)	0,00 (-100,00; 0,00)	0,06	
Zyklus 5 Tag 1				
n	126	32		
Mittelwert (SD)	5,56 (13,82)	8,33 (16,93)	-2,78 (-9,31; 3,75)	-0,19
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 66,6)	0,50	(-0,58; 0,20)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	13	3		
Mittelwert (SD)	-65,38 62,53	0 (0,0)	-65,38 (-103,17; -27,60)	-1,13 (-2,44; 0,19)
Median (Min; Max)	-100,00 (-100,00; 100,00)	0,0 (0,0; 0,0)	< 0,01	

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz (95 %-KI) p-Wert^a	Hedges' g (95 %-KI)^b
Diarrhö				
Zyklus 9 Tag 1				
n	83	16		
Mittelwert (SD)	6,43 (15,14)	4,17 (11,39)	2,26 (-4,51;9,03) 0,50	0,15 (-0,38; 0,68)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 33,3)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	8	1		
Mittelwert (SD)	-62,50 (51,75)	0 (NK)	-62,50 (NK) NK	NK
Median (Min; Max)	-100,00 (-100,00; 0,00)	0,0 (0,0; 0,0)		
Zyklus 13 Tag 1				
n	70	11		
Mittelwert (SD)	6,67 (14,58)	9,09 (21,56)	-2,42 (-17,16; 12,31) 0,73	-0,15 (-0,78; 0,48)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 66,6)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	10	1		
Mittelwert (SD)	-81,67 (33,75)	0 (NK)	-81,67 (NK) NK	NK
Median (Min; Max)	-100,00 (-100,00; 0,00)	0,0 (0,0; 0,0)		
Zyklus 17 Tag 1				
n	40	7		
Mittelwert (SD)	9,17 (18,47)	0,0 (0,0)	9,17 (3,26; 15,07) < 0,01	0,52 (-0,28; 1,32)
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 0,0)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	5	0		
Mittelwert (SD)	-80,00 (44,72)	NK	NK	NK
Median (Min; Max)	-100,00 (-100,00; 0,00)	NK		

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz (95 %-KI) p-Wert^a	Hedges' g (95 %-KI)^b
Diarrhö				
Zyklus 21 Tag 1				
n	39	4	7,69 (1,90; 13,49) 0,01	0,44 (-0,58; 1,45)
Mittelwert (SD)	7,69 (17,87)	0,0 (0,0)		
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 0,0)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	4	0	NK	NK
Mittelwert (SD)	-62,50 (47,87)	NK		
Median (Min; Max)	-75,00 (-100,00; 0,00)	NK		
Zyklus 25 Tag 1				
n	26	3	7,69 (-0,21; 15,60) 0,06	0,40 (-0,77; 1,56)
Mittelwert (SD)	7,69 (19,57)	0,0 (0,0)		
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 0,0)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	1	0	NK	NK
Mittelwert (SD)	-100,00 (NK)	NK		
Median (Min; Max)	-100,00 (-100,00; - 100,00)	NK		
Zyklus 29 Tag 1				
n	27	2	4,94 (-1,08; 10,95) 0,10	0,32 (-1,08; 1,72)
Mittelwert (SD)	4,94 (15,20)	0,0 (0,0)		
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 0,0)		
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	1	0	NK	NK
Mittelwert (SD)	-100,00 (NK)	NK		
Median (Min; Max)	-100,00 (-100,00; - 100,00)	NK		

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz (95 %-KI) p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Diarrhö				
Ende der Behandlung				
n	122	57		
Mittelwert (SD)	6,56 (13,98)	13,45 (25,09)	-6,89 (-13,98; 0,19)	-0,38
Median (Min; Max)	0,0 (0,0; 66,6)	0,0 (0,0; 100,0)	0,06	(-0,69; -0,06)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	11	2		
Mittelwert (SD)	-72,73 (46,71)	0 (141,42)	-72,73 (-1244,89; -1099,43)	-1,18
Median (Min; Max)	-100,00 (-100,00; -0,00)	0,00 (-100,00; 0,00)	0,60	(-2,75; 0,39)
<p>Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „Diarrhö“ dargestellt. EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NK: nicht kalkulierbar; QoL: quality of life; SD: Standardabweichung Patienten, die mindestens 50% der EORTC-QLQ-C30-Items ausfüllten, gelten als compliant. Lineare Transformation wird angewendet, um den Rohwert zu standardisieren. Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wird mit Hilfe von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt. Das MMRM-Modell hat die Veränderung des Dimensionen-Werts gegenüber dem Ausgangswert als Ergebnisvariable, mit der Behandlungsgruppe (binär), dem Zeitpunkt (kategorisch), dem LDH-Status (binär) und dem Ausgangswert (kontinuierlich) als Kovariaten. a: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket). b: Zwei Stichproben, zweiseitiger t-Test, tsum.test-Funktion in R (BSDA-Paket), Hedges' g und entsprechende KIs manuell mit Standardformeln berechnet. Quelle: 3-Jahres-Analyse (Juni 2023), eigene Berechnungen</p>				

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Darüber hinaus werden die vom Prüfer gewählten Behandlungen in Übereinstimmung mit den lokalen behördlichen Informationen für jedes Produkt (z. B. SmPCs der EMA) und im Einklang mit ihrer Verwendung in Deutschland durchgeführt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Der G-BA hatte dies in seiner Nutzenbewertung vom 1. August 2022 bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Zudem gibt es mittlerweile ausreichende Erfahrung mit Tebentafusp im deutschen Versorgungskontext und es wurden bereits Handlungsempfehlungen von Experten in der Versorgung des uvealen Melanoms veröffentlicht (Hassel et al., 2023a). Tebentafusp ist die bevorzugte Behandlung für die Zielpopulation, was durch die Aufforderung des G-BA nach einer vollständigen Bewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze für ein Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen gemäß § 35 a SGB V unterstrichen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

4.3.1.3.3 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

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

Tabelle 4-39: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit Hilfe der Funktionsskalen und der globalen Skala allgemeiner Gesundheitszustand des EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Fragebogen wurden zu Studienbeginn, C1D1, an Tag 1 jedes zweiten Zyklus bis C5D1, danach jeden 4. Zyklus, beginnend mit C9D1, und am Studienende (während der Behandlungszeit) ausgefüllt. Bei Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase zum Fortschreiten der Erkrankung eintraten, wurde weiterhin der EORTC QLQ-C30 in 12-wöchigen Abständen bewertet.</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patienten beträgt nach aktuellem Stand 33,7 Monate (95 %-KI: 25,2; 47,0).</p> <p>EORTC QLQ-C30</p> <p>Der EORTC QLQ-C30 ist ein 30-Item-Instrument. Die Patienten erfassen ihre Antworten zu jedem der Items mit geschlossenen Antwortoptionen.</p> <p>Die Items 1-28 haben vier Antwortmöglichkeiten, mit denen die Patienten angeben können, wie sie ihren Gesundheitszustand zu einem bestimmten Zeitpunkt interpretieren.</p> <p>Die Items 29 und 30 haben sieben Antwortmöglichkeiten, die von „1 - sehr schlecht“ bis „7 – ausgezeichnet“ reichen.</p> <p>Die 30 Items werden in 15 Dimensionen zusammengefasst, die sich wie folgt zusammensetzen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - fünf Funktions-Dimensionen (Körperlich, Rolle, Emotional, Kognitiv, Sozial) - neun Symptom-Dimensionen (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitlosigkeit, Verstopfung, Durchfall, finanzielle Schwierigkeiten) - eine Dimension Globaler Gesundheitszustand/QoL. <p>Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die Funktions-Dimensionen sowie die Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ herangezogen.</p> <p>Stellvertretend für alle Funktionsskalen werden die Daten für die EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt.</p> <p>Auswertung des EORTC-QLQ-C30</p> <p>Die EORTC-QLQ-C30-Dimensionen werden gemäß dem EORTC-QLQ-C30-Scoring-Manual bewertet und gekennzeichnet. Das Scoring der einzelnen Dimensionen ist in allen Fällen gleich:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Durchschnitt der Items, die zu der Dimension beitragen, wird geschätzt; dies wird der Rohwert. - Der Rohwert wird durch lineare Transformation standardisiert, so dass die Werte von 0 bis 100 reichen. <p>Ein höherer Wert steht für einen höheren ("besseren") Grad der Funktionsfähigkeit in den Funktionsbereichen und für einen höheren ("schlechteren") Grad der Symptome in den Symptombereichen. Ein höherer Wert für den globalen Gesundheitszustand/QoL (berechnet aus den Items q29 und q30) repräsentiert ein "besseres" Niveau des globalen Gesundheitszustands.</p>

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wurde für alle EORTC-QLQ-C30-Domänen zusammengefasst, wobei Daten sowohl aus der Behandlungs- als auch aus der Vorprogressionsphase der Studie verwendet wurden. Eine anhaltende Verschlechterung wurde definiert als mindestens 2 aufeinanderfolgende Besuchsreaktionen einer Verschlechterung. Als Zeitpunkt der anhaltenden Verschlechterung galt der Zeitpunkt des ersten der aufeinanderfolgenden Verschlechterungsbesuche.</p> <p>Die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung wird stellvertretend für alle Funktionsskalen für die EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt.</p> <p>Imputation des Datensatzes</p> <p>Für die Analyse der anhaltenden Verschlechterung der Lebensqualität wurde ein imputierter Datensatz verwendet, der der bewährten Praxis entspricht. Jeder der 15 EORTC-QLQ-C30-Dimensions-Werte wurde imputiert. Es wurden Analysen mit der Definition einer Verschlechterung der Lebensqualität als eine Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Dimensions-Werte um 6,7 Punkte, 10 Punkte und 15 Punkte (was einer Reduzierung von 15 % entspricht) durchgeführt, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).</p> <p>Aufgrund der hohen Anzahl fehlender Werte wurde für das Ende der Behandlung eine Mehrfachimputation durchgeführt. Die mehrfache Imputation erfolgte mit dem Befehl "mi impute" in Stata, wobei fehlende EORTC-QLQ-C30-Dimensions-Werte am Ende der Behandlung unter Verwendung verketteter Gleichungen mit verkürzten Regressionen imputiert wurden. Es wurden 49 Imputationen durchgeführt, die den Prozentsatz der Patienten mit fehlenden EORTC-QLQ-C30-Datensätzen am Ende der Behandlung darstellen. Die Mehrfach-Imputation wurde unter Verwendung der folgenden Variablen als Kovariaten durchgeführt:</p> <p>Soziodemographische Variablen: Alter, Geschlecht, Herkunft, ethnische Zugehörigkeit, Region und Land (bei denen davon ausgegangen wurde, dass sie über den gesamten Nachbeobachtungszeitraum gleichbleiben).</p> <p>Klinische Variablen: Eastern Cooperative Oncology Group Score bei Studienbeginn, Stadium bei der Erstdiagnose, Vorhandensein von Metastasen bei der Erstdiagnose, Laktatdehydrogenase-Spiegel bei Studienbeginn, Größe der größten metastatischen Läsion bei Studienbeginn und Größe der größten metastatischen Läsion in der Leber bei Studienbeginn (alle diese Variablen sollten über den Nachbeobachtungszeitraum unverändert bleiben).</p> <p>Andere Variablen: Behandlungszuweisung, Gesamtüberlebensdauer, Zeit zwischen Ausgangswert und Bewertungszeitpunkt und Ausgangswert der Skala.</p> <p>Für dazwischen liegende Zeitpunkte wurde angesichts der begrenzten Variation der EORTC-QLQ-C30-Werte im Zeitverlauf eine lineare Interpolation vorgenommen.</p> <p>MMRM-Analyse der Längsschnittdaten</p> <p>Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich der Veränderung der PRO gegenüber dem Ausgangswert wurde mit Hilfe von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt, um das Ausmaß des Unterschieds zwischen den Behandlungen in Bezug auf die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in jeder der EORTC-QLQ-C30-Dimension zu schätzen. Jedes dimensionsspezifische Modell schloss alle Zyklen ein, für die Daten für mindestens 10 Patienten in jeder Behandlungsgruppe verfügbar waren. Jedes Modell enthielt Kovariaten, um die Stratifizierung zu berücksichtigen, indem ein Faktor für den LDH-Status (LDH über ULN vs. normale LDH) einbezogen wurde.</p> <p>Das MMRM-Modell hatte die Veränderung des Dimension-Werts gegenüber dem Ausgangswert als Ergebnisvariable, mit der Behandlungsgruppe (binär), dem Zeitpunkt (kategorisch), dem LDH-Status (binär) und dem Ausgangswert (kontinuierlich) als Kovariaten. Alle Analysen wurden mit der PROC MIXED-Prozedur in SAS durchgeführt.</p>

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Aus diesen MMRM-Modellen wurden die vorhergesagten mittleren Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert in jeder Dimension für jede Behandlungsgruppe geschätzt (Mittelwerte der kleinsten Quadrate = LSmeans), um zu beurteilen, ob sich die Auswirkungen der Behandlung auf PRO zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterscheiden.</p> <p>Die LSmeans-Schätzungen der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei jedem Zyklus wurden für jede Behandlungsgruppe zu jedem Zeitpunkt und über die Zeit zusammengefasst.</p> <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Die Sensitivität der Ergebnisse für die Annahme des zufälligen Fehlens von Daten (engl. <i>missing at random</i>) wurde mit Hilfe eines Pattern-Mixture-Modells untersucht, wobei die imputierten Werte durch einen multiplikativen Skalenparameter angepasst wurden. Es wurde ein Skalenparameter von 0,8 auf die Werte angewendet, welche durch mehrfache Imputation für den Zeitpunkt des Behandlungsendes erzeugt wurden, und mit dem ursprünglichen imputierten Datensatz verglichen.</p> <p>Für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der Lebensqualität wurde eine Sensitivitätsanalyse unter Verwendung der vollständigen Falldaten durchgeführt.</p>
<p>CXDX: Zyklus X Tag X; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; (HR)QoL: (Health-related) Quality of Life; PRO: patient-reported outcome(s); LDH: Laktatdehydrogenase; LSmeans: least square means; ULN: upper limit of normal; VAS: visuelle Analogskala</p>	

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls bestand für die Patienten, welche in den Vergleichstherapie-Arm randomisiert wurden, die Möglichkeit, zur Tebentafusp-Behandlung zu wechseln. Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls bestand für die Patienten, welche in den Vergleichstherapie-

Arm randomisiert wurden, die Möglichkeit, zur Tebentafusp-Behandlung zu wechseln. Insgesamt 16 Patienten wechselten vom Vergleichsarm zu Tebentafusp, was die Ergebnisse für die gesundheitsbezogene Lebensqualität in den nachfolgenden Analysen nach der Primäranalyse (Oktober 2020) potenziell verzerrt; dies gilt insbesondere für die 3-Jahres-Analyse, die für diese zweite Nutzenbewertung relevant ist. Da die vordefinierte randomisierte Behandlung gemäß Studienprotokoll zum Zeitpunkt des Wechsels endete, ist die Primäranalyse (Oktober 2020) in erster Linie für die Nutzenbewertung von Tebentafusp für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zu verwenden. Analysen, die nach der Primäranalyse (Oktober 2020) durchgeführt wurden, waren für die Morbidität nicht präspezifiziert und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden, da sie außerhalb des Studienprotokolls und einer potenziellen Verzerrung unterliegen.

In Anbetracht der Verabreichung, insbesondere der Intervalle zwischen den verschiedenen Behandlungen, und des erwarteten unterschiedlichen Sicherheitsprofils für die ersten drei Infusionen von Tebentafusp, wurde für die Studie IMCgp100-202 ein Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungsverabreichung nicht verblindet werden konnte.

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

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

Für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Globaler Gesundheitszustand (EORTC QLQ-C30)

Sowohl im Tebentafusp-Arm als auch im Vergleichstherapie-Arm galten die Patienten bis C17D1 als compliant (d. h. sie füllten mindestens 50 % der EORTC-QLQ-C30-Items aus), wobei die Raten zwischen den Armen im Allgemeinen ähnlich waren (Tabelle 4-41). Danach blieben die Patienten im Tebentafusp-Arm bis C29D1 compliant (92,9 %), während die Compliance im Vergleichstherapie-Arm bis C29D1 auf circa 33 % abnahm. Dabei waren die Werte für alle Dimensionen des Fragebogens gleich (siehe M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.1).

Tabelle 4-41: EORTC-QLQ-C30-Compliance in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Dimension Studienbesuch	Tebentafusp n/m (%)*	Vergleichstherapie n/m (%)*
Globaler Gesundheitszustand/QoL		
Studienbeginn (Baseline)	173/252 (68,7)	65/126 (51,6)
Zyklus 3 Tag 1	141/229 (61,6)	50/94 (53,2)
Zyklus 5 Tag 1	122/191 (63,9)	30/51 (58,8)
Zyklus 9 Tag 1	77/121 (63,6)	13/20 (65,0)
Zyklus 13 Tag 1	48/74 (64,9)	8/14 (57,1)
Zyklus 17 Tag 1	26/45 (57,8)	6/9 (66,7)
Zyklus 21 Tag 1	17/29 (58,6)	2/5 (40,0)
Zyklus 25 Tag 1	11/19 (57,9)	1/3 (33,3)
Zyklus 29 Tag 1	13/14 (92,9)	1/3 (33,3)
Ende der Behandlung	5/13 (38,5)	1/3 (33,3)
<p>Stellvertretend für alle Funktionsskalen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; QoL: quality of life</p> <p>* Patienten, die mindestens 50 % der EORTC-QLQ-C30-Items ausfüllten, gelten als compliant. Es wurde zu jedem Bewertungszeitpunkt die Compliance als die Gesamtzahl der Patienten, die compliant waren, geteilt durch die Gesamtzahl der Patienten, die das Instrument zu diesem Bewertungszeitpunkt ausgefüllt haben, berechnet.</p> <p>Quelle: M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.1.</p>		

Primäranalyse (Oktober 2020)

Zu Studienbeginn wurden für keine der Dimensionen des Fragebogens Unterschiede in den EORTC-QLQ-C30-Werten zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Im Allgemeinen waren die EORTC-QLQ-C30-Werte während der gesamten Studie zwischen den Behandlungsarmen ähnlich und blieben für die meisten Dimensionen stabil (für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ siehe Tabelle 4-42). Die Mittelwert-Differenz der EORTC-QLQ-C30-Werte für den globalen Gesundheitszustand zwischen den Behandlungsarmen war bei der prozentualen Veränderung zu Baseline bei Zyklus 5 (13,06; $p = 0,047$) sowie bei Zyklus 21 (-22,30; $p = 0,03$) statistisch signifikant. Die Effektgröße deutet bei Zyklus 5 auf einen kleinen Effekt (Hedges' g 0,41) und bei Zyklus 21 auf einen sehr großen Effekt hin (Hedges' g -1,52).

Tabelle 4-42: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Dimension	Studienbesuch	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Mittelwert- Differenz	Hedges' g
	Parameter	(n = 252)	(n = 126)	p-Wert^a	(95 %-KI)^b
Globaler Gesundheitszustand/QoL		Hedges' g (95 %-KI): 0,05 (-0,10; 0,20) (Baseline bis Ende der Behandlung)			
Studienbeginn (Baseline)					
	n	173	65	1,24	0,06
	Mittelwert (SD)	76,11 (20,23)	74,87 (20,44)	(-4,64; 7,11)	(-0,22; 0,35)
	Median (Min; Max)	83,3 (0,0; 100,0)	75,0 (33,3; 100,0)	0,678	
Zyklus 3 Tag 1					
	n	145	51	1,60	0,10
	Mittelwert (SD)	78,56 (15,46)	76,96 (19,48)	(-4,41; 7,61)	(-0,22; 0,42)
	Median (Min; Max)	83,3 (41,7; 100,0)	83,3 (33,3; 100,0)	0,597	
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
	n	105	35	6,49	0,16
	Mittelwert (SD)	8,39 (46,25)	1,90 (24,26)	(-5,60; 18,57)	(-0,23; 0,54)
	Median (Min; Max)	0 (-50,0; 400,0)	0 (-50,0; 83,3)	0,290	
Zyklus 5 Tag 1					
	n	124	32	4,42	0,22
	Mittelwert (SD)	76,82 (20,48)	72,40 (20,35)	(-3,70; 12,54)	(-0,17; 0,61)
	Median (Min; Max)	83,3 (0,0; 100,0)	79,2 (16,7; 100,0)	0,280	
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
	n	94	22	13,06	0,41
	Mittelwert (SD)	3,31 (33,52)	-9,74 (25,18)	(0,15; 25,96)	(-0,06; 0,87)
	Median (Min; Max)	0 (-100,0; 150,0)	-9,2 (-83,3; 33,3)	0,047	

Dimension	Studienbesuch	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Mittelwert- Differenz	Hedges' g
Parameter	(n = 252)	(n = 126)	p-Wert^a	(95 %-KI)^b	
Globaler Gesundheitszustand/QoL					
Zyklus 9 Tag 1					
n	78	13	-0,43	-0,03	
Mittelwert (SD)	76,50 (16,81)	76,92 (18,37)	(-11,99; 11,13)	(-0,61; 0,56)	
Median (Min; Max)	83,3 (16,7; 100,0)	83,3 (50,0; 100,0)	0,938		
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	57	13	11,61	0,34	
Mittelwert (SD)	2,76 (36,36)	-8,85 (18,54)	(-2,68; 25,89)	(-0,26; 0,95)	
Median (Min; Max)	0 (-66,7; 150,0)	-8,3 (-40,0; 33,3)	0,108		
Zyklus 13 Tag 1					
n	51	9	-5,39	-0,27	
Mittelwert (SD)	72,39 (20,31)	77,78 (16,14)	(-18,54; 7,76)	(-0,10; 0,44)	
Median (Min; Max)	83,3 (33,3; 100,0)	83,3 (50,0; 100,0)	0,392		
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	40	9	6,07	0,23	
Mittelwert (SD)	-4,39 (27,20)	-10,46 (19,21)	(-10,27; 22,41)	(-0,49; 0,96)	
Median (Min; Max)	-9,1 (-50,0; 66,7)	-16,7 (-33,3; 25,0)	0,443		
Zyklus 17 Tag 1					
n	26	6	-12,29	-0,54	
Mittelwert (SD)	72,44 (24,36)	84,72 (11,08)	(-26,11; 1,54)	(-1,44 0,36)	
Median (Min; Max)	83,3 (0,0; 100,0)	83,3 (66,7; 100,0)	0,078		
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	18	6	-5,53	-0,20	
Mittelwert (SD)	-9,70 (31,45)	-4,17 (6,97)	(-22,06; 10,99)	(-1,12; 0,73)	
Median (Min; Max)	0 (-100,0; 42,9)	0 (-16,7; 0,0)	0,494		

Dimension	Studienbesuch	Tebentafusp	Vergleichs-	Mittelwert-	Hedges' g
Parameter	(n = 252)	(n = 126)	therapie	Differenz	(95 %-KI)^b
				p-Wert^a	
Globaler Gesundheitszustand/QoL					
Zyklus 21 Tag 1					
n	17	2		-22,30	-1,52
Mittelwert (SD)	73,53 (15,09)	95,83 (5,90)		(-39,87; -4,74)	(-3,06; 0,03)
Median (Min; Max)	75,0 (41,7; 100,0)	95,8 (91,7; 100,0)		0,027	
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	11	2		13,03	0,37
Mittelwert (SD)	8,86 (37,37)	-4,17 (5,89)		(-13,45; 39,51)	(-1,15; 1,88)
Median (Min; Max)	0 (-30,0; 100,0)	-4,17 (-8,3; 0,0)		0,302	
Zyklus 25 Tag 1					
n	11	1		-28,79	-1,43
Mittelwert (SD)	71,21 (20,20)	100,00 (-)		NK	(-3,55; 0,70)
Median (Min; Max)	75,0 (25,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)			
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	7	1		0,86	0,02
Mittelwert (SD)	0,86 (37,53)	0,00 (-)		NK	(-2,07; 2,12)
Median (Min; Max)	0 (-70,0; 42,9)	0,0 (0,0; 0,0)			
Zyklus 29 Tag 1					
n	13	1		-23,08	-1,35
Mittelwert (SD)	76,92 (17,06)	100,00 (-)		NK	(-3,45; 0,74)
Median (Min; Max)	75,0 (50,0; 100,0)	100,0 (100,0; 100,0)			
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	6	1		-7,55	-0,27
Mittelwert (SD)	-7,55 (28,02)	0 (-)		NK	(-2,39; 1,85)
Median (Min; Max)	-14,10 (-40,0; 42,9)	0 (0,0; 0,0)			

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Globaler Gesundheitszustand/QoL				
Ende der Behandlung				
n	102	55	0,64	0,03
Mittelwert (SD)	68,22 (21,20)	67,58 (24,57)	(-7,14; 8,43)	(-0,30; 0,36)
Median (Min; Max)	66,7 (0,0; 100,0)	66,7 (0,0; 100,0)	0,870	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	76	34	3,54	0,07
Mittelwert (SD)	-7,98 (56,60)	-11,51 (35,90)	(-14,22; 21,30)	(-0,35; 0,47)
Median (Min; Max)	-9,5 (-100,0; 400,0)	-14,58 (-100,0; 100,0)	0,693	
<p>Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NK: nicht kalkulierbar; QoL: quality of life; SD: Standardabweichung</p> <p>Patienten, die mindestens 50% der QLQ-C30-Items ausfüllten, gelten als compliant.</p> <p>Lineare Transformation wird angewendet, um den Rohwert zu standardisieren.</p> <p>Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wird mit Hilfe von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt. Das MMRM-Modell hat die Veränderung des Dimensionen-Werts gegenüber dem Ausgangswert als Ergebnisvariable, mit der Behandlungsgruppe (binär), dem Zeitpunkt (kategorisch), dem LDH-Status (binär) und dem Ausgangswert (kontinuierlich) als Kovariaten.</p> <p>a: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket).</p> <p>b: Zwei Stichproben, zweiseitiger t-Test, tsum.test-Funktion in R (BSDA-Paket), Hedges' g und entsprechende KIs manuell mit Standardformeln berechnet.</p> <p>Quelle: Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.7.3, eigene Berechnungen</p>				

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Zu Studienbeginn wurden für keine der Dimensionen des Fragebogens Unterschiede in den EORTC-QLQ-C30-Werten zwischen den Behandlungsarmen beobachtet. Im Allgemeinen waren die EORTC-QLQ-C30-Werte während der gesamten Studie zwischen den Behandlungsarmen ähnlich und blieben für die meisten Dimensionen stabil (für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ siehe Tabelle 4-43). Die Mittelwert-Differenz der EORTC-QLQ-C30-Werte für den globalen Gesundheitszustand zwischen den Behandlungsarmen war bei Zyklus 17, 21 und 25 statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Effektgröße deutet auf einen mittleren bis großen Effekt hin (Hedges' g' -0,6 bis -1,2). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigen sich bei Zyklus 5 und Zyklus 21 statistisch

signifikante Mittelwert-Differenzen ($p < 0,05$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges' g 0,42 und 0,44).

Tabelle 4-43: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz (95 %-KI) p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
Globaler Gesundheitszustand/QoL		Hedges' g (95 %-KI): 0,02 (-0,12; 0,16) (Baseline bis Ende der Behandlung)		
Studienbeginn (Baseline)				
n	173	67		
Mittelwert (SD)	76,78 (19,49)	75,25 (20,26)	1,53 (-4,18; 7,25)	0,08
Median (Min; Max)	83,0 (0,0; 100,0)	83,0 (33,3; 100,0)	0,60	(-0,20; 0,36)
Zyklus 3 Tag 1				
n	148	53		
Mittelwert (SD)	78,66 (15,31)	76,89 (19,17)	1,77 (-4,04; 7,59)	0,11
Median (Min; Max)	83,0 (42,0; 100,0)	83,0 (33,0; 100,0)	0,55	(-0,21; 0,42)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	107	37		
Mittelwert (SD)	8,08 (45,88)	1,25 (23,74)	6,82 (-4,87; 18,52)	0,16
Median (Min; Max)	0,0 (-50,00; 400,00)	0,00 (-50,0; 83,3)	0,25	(-0,21; 0,54)
Zyklus 5 Tag 1				
n	126	32		
Mittelwert (SD)	76,92 (20,34)	72,40 (20,35)	4,52 (-3,58; 12,62)	0,22
Median (Min; Max)	83,0 (0,0; 100,0)	79,0 (17,0; 100,0)	0,27	(-0,17; 0,61)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	96	22		
Mittelwert (SD)	3,94 (33,79)	-9,74 (25,18)	13,68 (0,79; 26,58)	0,42
Median (Min; Max)	0,0 (-100,0; 150,0)	-9,16 (-83,3; 33,3)	0,04	(-0,04; 0,89)

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz p-Wert^a	Hedges' g (95 %-KI)^b
Globaler Gesundheitszustand/QoL				
Zyklus 9 Tag 1				
n	83	16		
Mittelwert (SD)	76,91 (16,78)	79,17 (17,48)	-2,26 (-12,13; 7,61)	-0,13
Median (Min; Max)	83,0 (17,0; 100,0)	83,0 (50,0; 100,0)	0,64	(-0,66; 0,40)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	62	15		
Mittelwert (SD)	2,06 (35,29)	-7,67 (17,44)	9,72 (-3,07; 22,52)	0,3
Median (Min; Max)	0,0 (-66,6; 150,0)	0,0 (-40,0; 33,3)	0,13	(-0,27; 0,86)
Zyklus 13 Tag 1				
n	70	11		
Mittelwert (SD)	73,81 (19,36)	77,27 (14,95)	-3,46 (-14,22; 7,29)	-0,18
Median (Min; Max)	83,0 (33,0; 100,0)	83,0 (50,0; 100,0)	0,50	(-0,81; 0,45)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	57	11		
Mittelwert (SD)	-1,91 (25,17)	-11,89 (17,49)	9,99 (-3,07; 23,04)	0,41
Median (Min; Max)	0,0 (-50,0; 66,6)	-16,6 (-33,3; 25,0)	0,13	(-0,24; 1,07)
Zyklus 17 Tag 1				
n	40	7		
Mittelwert (SD)	73,33 (22,50)	86,90 (11,64)	-13,57 (-25,61; -1,53)	-0,62
Median (Min; Max)	83,0 (0,0; 100,0)	83,0 (67,0; 100,0)	0,03	(-1,42; 0,18)
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	32	7		
Mittelwert (SD)	-5,21 (29,64)	-3,57 (6,56)	-1,64 (-13,38; -10,11)	-0,06
Median (Min; Max)	0,0 (-100,0; 50,0)	0,0 (-16,6; 0,0)	0,78	(-0,88; 0,76)

Dimension Studienbesuch Parameter	Tebentafusp (n = 252)	Vergleichs- therapie (n = 126)	Mittelwert- Differenz p-Wert^a	Hedges' g (95 %-KI)^b
Globaler Gesundheitszustand/QoL				
Zyklus 21 Tag 1				
n	39	4		
Mittelwert (SD)	76,28 (17,16)	93,75 (4,17)	-17,47 (-24,71; - 10,29)	-1,04 (-2,06; 0,01)
Median (Min; Max)	83,0 (83,0; 100,0)	92,0 (92,0; 100,0)	< 0,01	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	33	4		
Mittelwert (SD)	8,54 (34,79)	-6,25 (4,17)	14,79 (1,79; 27,79)	0,44 (-0,6; 1,49)
Median (Min; Max)	0,0 (-40,0; 125,0)	-8,33 (-8,33; 0,0)	0,03	
Zyklus 25 Tag 1				
n	26	3		
Mittelwert (SD)	71,79 (18,72)	94,44 (4,81)	-22,65 (-32,67; - 12,63)	-1,22 (-2,41; -0,003)
Median (Min; Max)	75,0 (25,0; 100,0)	92,0 (92,0; 100,0)	< 0,01	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	20	2		
Mittelwert (SD)	-2,11 (25,58)	-4,17 (5,89)	2,05 (-14,68; 18,78)	0,08 (-1,37; 1,54)
Median (Min; Max)	0,0 (-70,0; 42,86)	-4,17 (-8,3; 0,0)	0,78	
Zyklus 29 Tag 1				
n	27	2		
Mittelwert (SD)	77,16 (15,78)	95,83 (5,89)	-18,67 (-38,18; 0,83)	-1,17 (-2,59; 0,27)
Median (Min; Max)	83,0 (50,0; 100,0)	96,0 (92,0; 100,0)	0,06	
Prozentuale Veränderung zu Baseline				
n	19	1		
Mittelwert (SD)	-2,4 (24,2)	0 (NK)	-2,4 (NK)	NK
Median (Min; Max)	-9,09 (-100,0; 400,0)	0,0 (0,0; 0,0)	NK	

Dimension	Studienbesuch	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Mittelwert- Differenz	Hedges' g
Parameter	(n = 252)	(n = 126)	p-Wert^a	(95 %-KI)^b	
Globaler Gesundheitszustand/QoL					
Ende der Behandlung					
n	122	57			
Mittelwert (SD)	68,65 (20,80)	68,71 (24,86)	-0,07 (-7,60; 7,47)		-0,003
Median (Min; Max)	67,0 (0,0; 100,0)	75,0 (0,0; 100,0)	0,99		(-0,32; 0,31)
Prozentuale Veränderung zu Baseline					
n	91	36			
Mittelwert (SD)	-7,99 (52,7)	-10,87 (34,96)	2,89 (-13,04; 18,83)		0,06
Median (Min; Max)	-9,09 (-100,0; 400; 0)	-11,25 (-100,0; 100,0)	0,72		(-0,33; 0,45)
<p>Stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens werden hier die Daten für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; NK: nicht kalkulierbar; QoL: quality of life; SD: Standardabweichung</p> <p>Patienten, die mindestens 50% der QLQ-C30-Items ausfüllten, gelten als compliant.</p> <p>Lineare Transformation wird angewendet, um den Rohwert zu standardisieren.</p> <p>Der Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mit Hilfe von Mixed Model Repeated Measures (MMRM)-Analysen durchgeführt. Das MMRM-Modell hat die Veränderung des Dimensionen-Werts gegenüber dem Ausgangswert als Ergebnisvariable, mit der Behandlungsgruppe (binär), dem Zeitpunkt (kategorisch), dem LDH-Status (binär) und dem Ausgangswert (kontinuierlich) als Kovariaten.</p> <p>a: P-Wert bestimmt durch Z-Test mit Yates-Korrektur der Kontinuität, Prop-Test-Funktion in R (stats-Paket).</p> <p>b: Zwei Stichproben, zweiseitiger t-Test, tsum.test-Funktion in R (BSDA-Paket), Hedges' g und entsprechende KIs manuell mit Standardformeln berechnet.</p> <p>Quelle: 3-Jahres-Analyse (Juni 2023), eigene Berechnungen</p>					

Sensitivitätsanalyse: multiplikativer Skalenparameter

Für eine bessere Robustheit trotz geringer Rücklaufquoten wurde die Sensitivität der Ergebnisse für die Annahme des zufälligen Fehlens von Daten (engl. *missing at random*) mit Hilfe eines Pattern-Mixture-Modells untersucht, wobei die imputierten Werte durch einen multiplikativen Skalenparameter angepasst wurden (Leurent et al., 2018). Es wurde ein Skalenparameter von 0,8 auf die Werte angewendet, welche durch mehrfache Imputation für den Zeitpunkt des Behandlungsendes erzeugt wurden, und mit dem ursprünglichen imputierten Datensatz verglichen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-44 dargestellt und zeigen, dass eine geringere Gewichtung der imputierten Werte nichts an den Schlussfolgerungen ändert, dass es keinen Unterschied im EORTC-QLQ-C30-Gesamtwert am Ende der Behandlung gibt und die Effektgröße gering ist.

Tabelle 4-44: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (Sensitivitätsanalyse) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

	Mittelwert (SD)	Median	Min	Max	N	Mittelwert- Differenz (95 %-KI); p-Wert	Hedges' g (95 %-KI)
Multiple Imputation							
Tebentafusp	71,45 (17,58)	75	0	100	226	1,48	0,08
Vergleichstherapie	69,97 (21,03)	75	0	100	94	(-3,02; 5,99); 0,52	(-0,16; 0,32)
Sensitivitätsanalyse							
Tebentafusp	64,57 (17,18)	65	0	100	226	0,26	0,01
Vergleichstherapie	64,31 (21,11)	53	0	100	94	(-4,18; 4,71); 0,91	(-0,23; 0,25)
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; QoL: quality of life; SD: Standardabweichung							

Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung der LebensqualitätHauptanalyse: Imputierter Datensatz**Primäranalyse (Oktober 2020)**

Die Analyse der anhaltenden Verschlechterung der Lebensqualität wurde unter Verwendung eines imputierten Datensatzes (siehe Tabelle 4-39) durchgeführt. Eine Verschlechterung der Lebensqualität wurde als eine Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Dimensions-Werte um 6,7 Punkte definiert, basierend auf den Ergebnissen einer von der EORTC durchgeführten Studie zu minimal wichtigen Unterschieden bei Patienten mit Melanom (Musoro et al., 2019). Für Tebentafusp (n = 221) wurde in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 4,40 Monaten (95 %-KI: 2,79-5,55 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie (n = 91) betrug diese 2,79 Monate (95 %-KI: 2,73-2,83 Monate) (HR 0,69; p = 0,02). Eine Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung einer Reduzierung des Werts von 10 Punkten durchgeführt, was mit der Literatur

übereinstimmend ist (Nolte et al., 2020, Schjesvold et al., 2020). Hierbei wurde für Tebentafusp eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 5,75 Monaten (95 %-KI: 5,55-8,31 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie betrug diese 3,29 Monate (95 %-KI: 2,79-5,55 Monate) (HR 0,68; $p = 0,03$). Eine zweite Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung einer Reduzierung des Werts von 15 Punkten (was einer Reduzierung von 15 % entspricht) durchgeführt, entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023). Hierbei wurde für Tebentafusp eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 7,13 Monaten (95 %-KI: 5,55-8,31 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie betrug diese 3,68 Monate (95 %-KI: 2,79-8,31 Monate) (HR 0,67; $p = 0,03$) (siehe Tabelle 4-45).

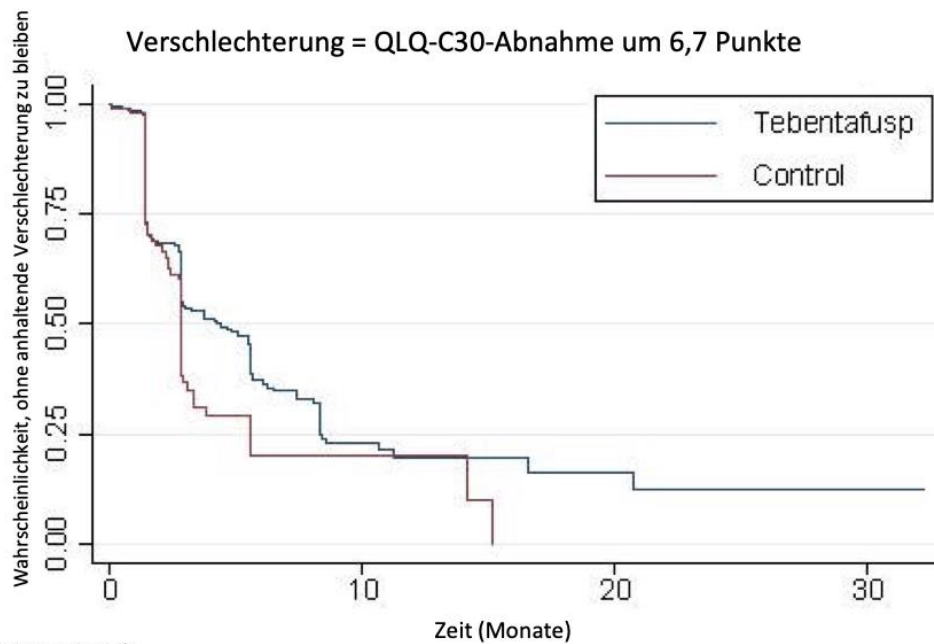
Kaplan-Meier-Kurven für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ sind in Abbildung 9 dargestellt.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie, was darauf hindeutet, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Tebentafusp-Behandlung länger stabil aufrechterhalten werden kann als bei der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-45: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (imputierter Datensatz) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

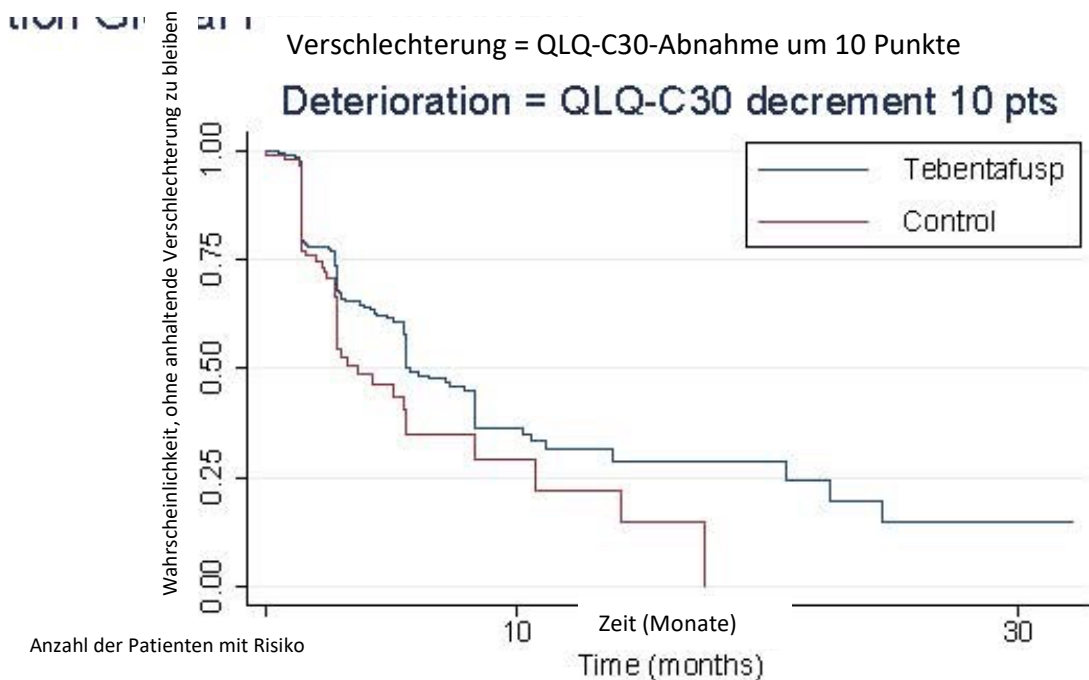
Verschlechterung um	Tebentafusp (n = 221) Monate (95 %-KI)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 91) Monate (95 %-KI)	Hazard Ratio (95 %-KI) p-Wert^a
6,7 Punkte	4,40 (2,79; 5,55)	2,79 (2,73; 2,83)	0,69 (0,51; 0,94); 0,02
10 Punkte	5,75 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 5,55)	0,68 (0,48; 0,96); 0,03
15 Punkte	7,13 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 8,31)	0,67 (0,47; 0,95); 0,03

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



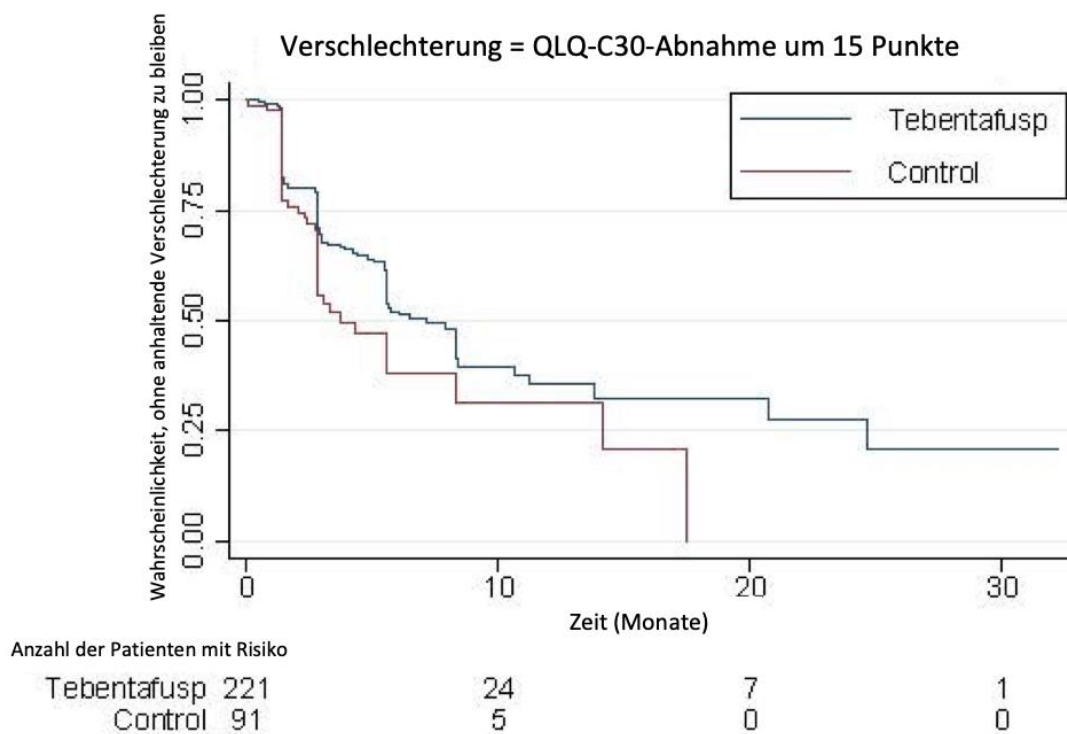
Anzahl der Patienten mit Risiko

Tebentafusp	221	16	4	1
Control	91	3	0	0



Anzahl der Patienten mit Risiko

Number at risk		10		30
Tebentafusp	221	24	7	1
Control	91	5	0	0



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

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (Imputiertes ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Unter Annahme einer Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Dimensions-Werte um 6,7 Punkte wurde für Tebentafusp (n = 226) in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 5,42 Monaten (95 %-KI: 3,19-5,62 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie (n = 94) betrug diese 2,79 Monate (95 %-KI: 2,73-2,83 Monate) (HR 0,68). Bei der Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Reduzierung des Werts von 10 Punkten wurde für Tebentafusp eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 8,31 Monaten (95 %-KI: 5,55-10,61 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie betrug diese 5,52 Monate (95 %-KI: 2,79-8,31 Monate) (HR 0,69). Bei der zweiten Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Reduzierung des Werts von 15 Punkten (was einer Reduzierung von 15 % entspricht), entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023), wurde für Tebentafusp eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 8,31

Monaten (95 %-KI: 5,59-11,04 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie betrug diese 5,52 Monate (95 %-KI: 2,83-8,31 Monate) (HR 0,69) (siehe Tabelle 4-46).

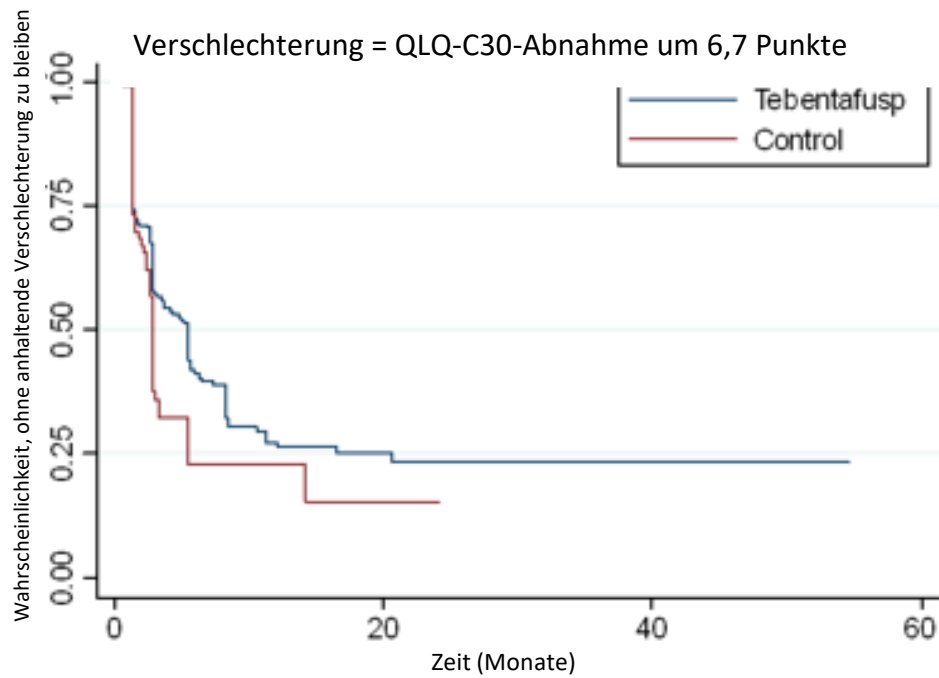
Kaplan-Meier-Kurven für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ sind in Abbildung 10 dargestellt.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie, was darauf hindeutet, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Tebentafusp-Behandlung länger stabil aufrechterhalten werden kann als bei der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-46: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (imputierter Datensatz) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

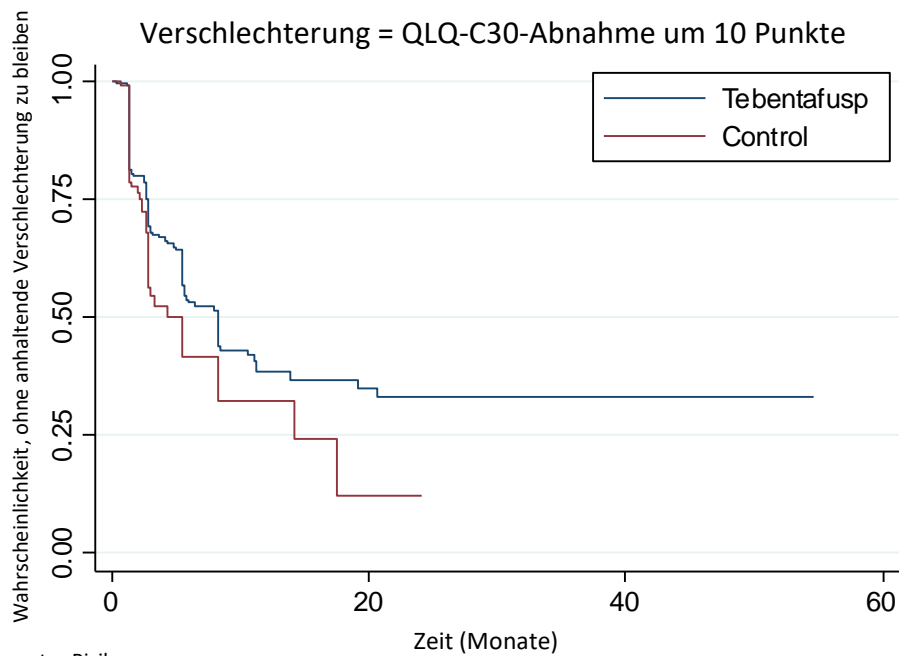
Verschlechterung um	Tebentafusp (n = 226) Monate (95 %-KI)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 94) Monate (95 %-KI)	Hazard Ratio (95 %-KI)
6,7 Punkte	5,42 (3,19; 5,62)	2,79 (2,73; 2,83)	0,68 (0,50; 0,93)
10 Punkte	8,31 (5,55; 10,61)	5,52 (2,79; 8,31)	0,69 (0,49; 0,99)
15 Punkte	8,31 (5,59; 11,04)	5,52 (2,83; 8,31)	0,69 (0,48; 0,99)

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



Anzahl der Patienten unter Risiko

Tebentafusp	226	17	1	0
Vergleichstherapie	94	1	0	0



Anzahl der Patienten unter Risiko

Tebentafusp	226	20	1	0
Vergleichstherapie	94	1	0	0

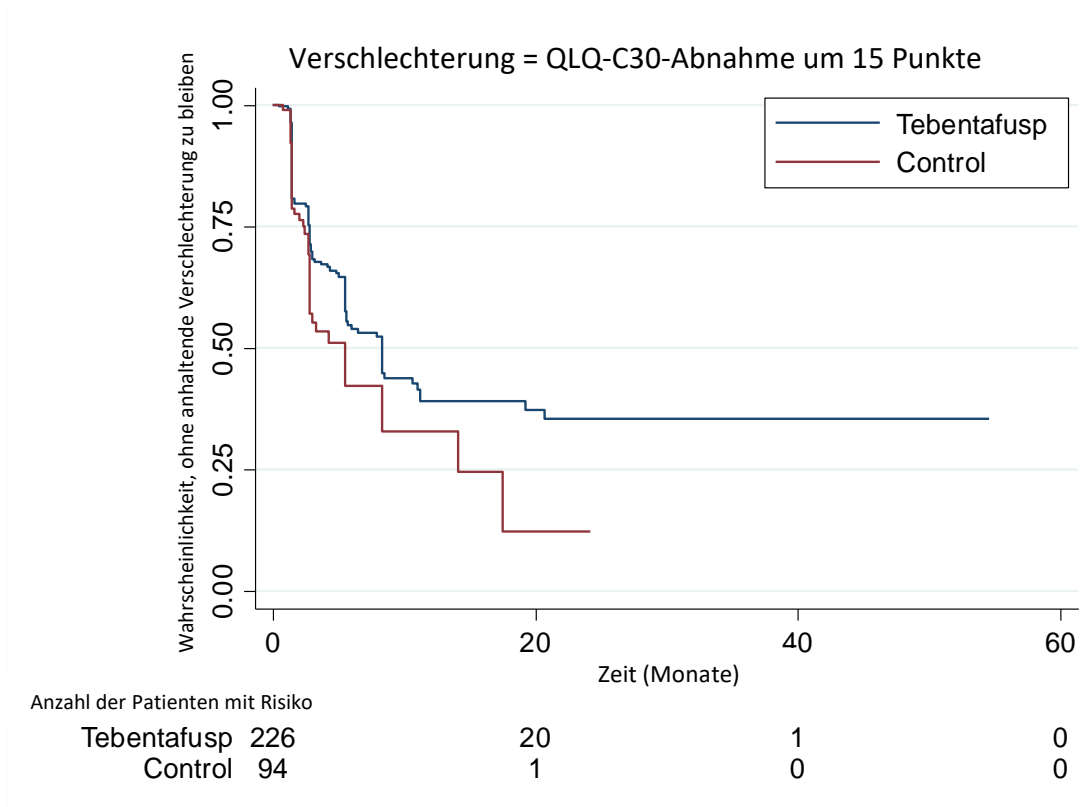


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (Imputiertes ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Sensitivitätsanalyse: vollständige Fallanalyse**Primäranalyse (Oktober 2020)**

Eine Sensitivitätsanalyse wurde unter Verwendung des vollständigen Fallanalyse-Sets durchgeführt.

Unter Annahme einer Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Dimensions-Werte um 6,7 Punkte wurde für Tebentafusp (n = 142) in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 5,49 Monaten (95 %-KI: 2,86-5,59 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie (n = 54) betrug diese 2,79 Monate (95 %-KI: 2,76-3,22 Monate) (HR 0,711; p = 0,09). Bei der Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Reduzierung des Werts von 10 Punkten sowie bei der zweiten Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Reduzierung des Werts von 15 Punkten (was einer Reduzierung von 15 % entspricht), entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023), wurde für Tebentafusp eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 5,59 Monaten (95 %-KI: 5,52-8,31 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie betrug diese 3,29 Monate (95 %-KI: 2,79-5,55 Monate) (HR 0,66; p = 0,06) (siehe Tabelle 4-47).

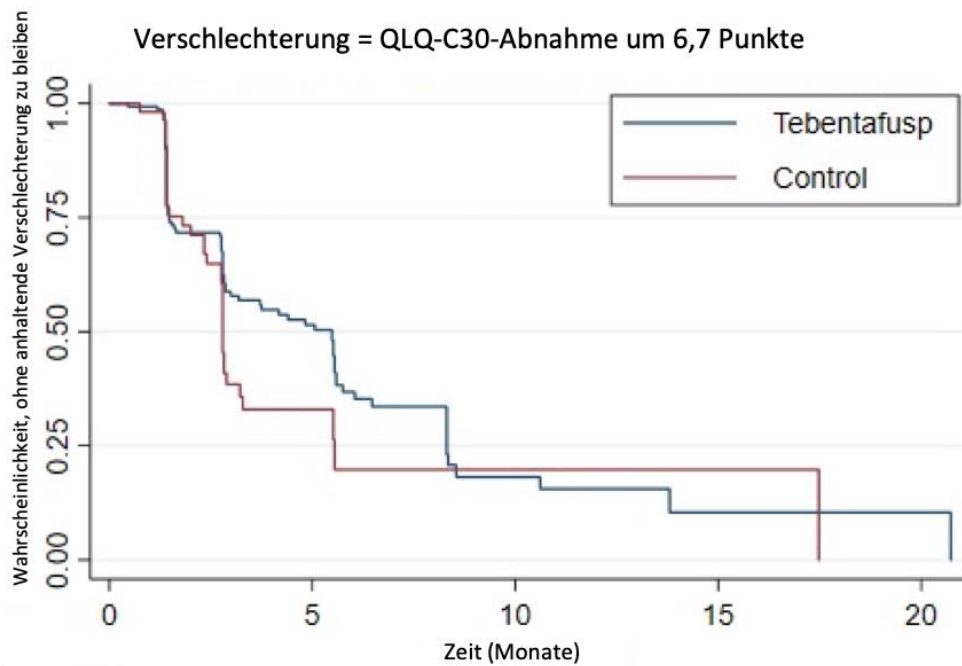
Kaplan-Meier-Kurven für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ sind in Abbildung 11 dargestellt.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie, was darauf hindeutet, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Tebentafusp-Behandlung länger stabil aufrechterhalten werden kann als bei der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-47: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Behandlungsarm (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

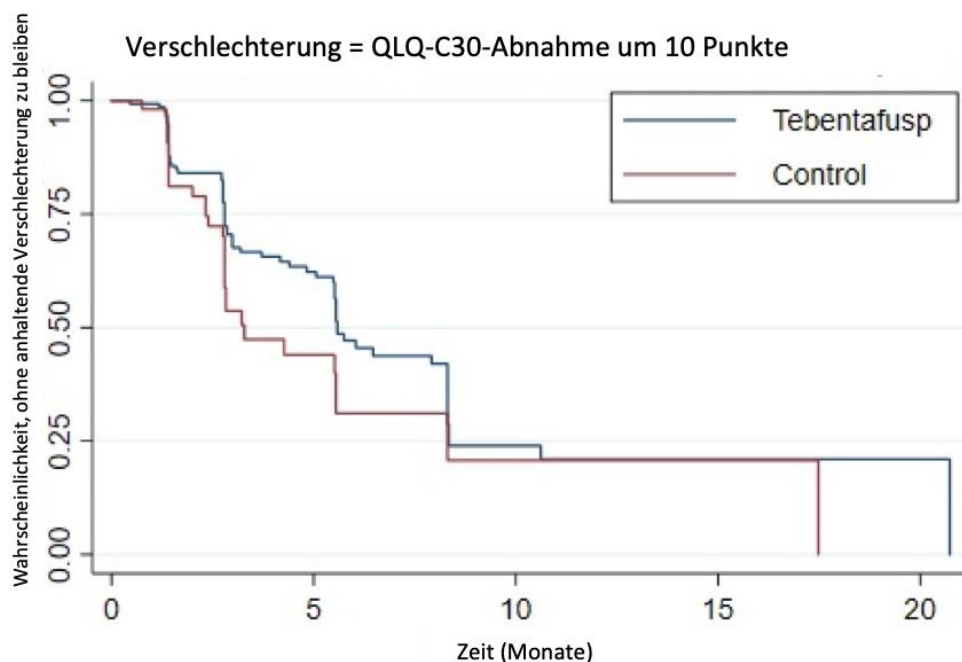
Verschlechterung um	Tebentafusp (n = 142) Monate (95 %-KI)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 54) Monate (95 %-KI)	Hazard Ratio (95 %-KI) p-Wert ^a
6,7 Punkte	5,49 (2,86; 5,59)	2,79 (2,76; 3,22)	0,71 (0,48; 1,05); 0,09
10 Punkte	5,59 (5,52; 8,31)	3,29 (2,79; 5,55)	0,66 (0,43; 1,01); 0,06
15 Punkte	5,59 (5,52; 8,31)	3,29 (2,79; 5,55)	0,66 (0,43; 1,01); 0,06

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



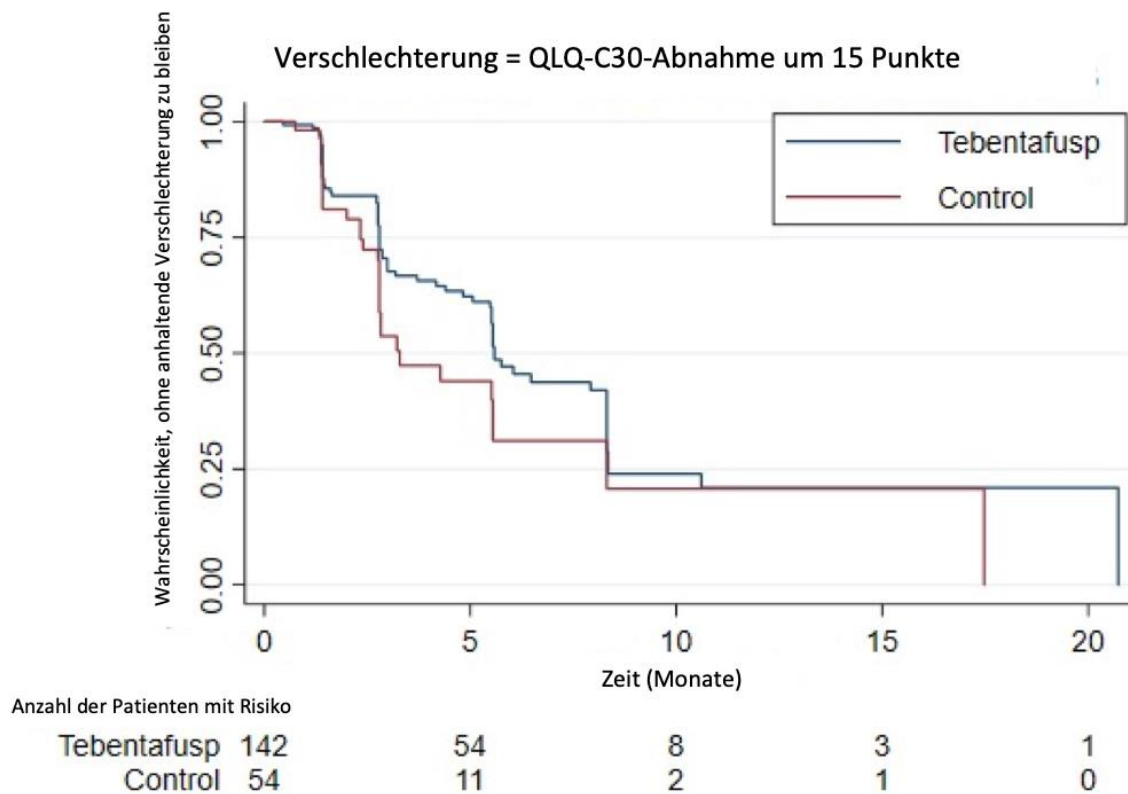
Anzahl der Patienten mit Risiko

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



Anzahl der Patienten mit Risiko

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



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

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Tebentafusp die Lebensqualität insgesamt länger aufrechterhält als die Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe.

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Unter Annahme einer Verschlechterung der EORTC-QLQ-C30-Dimensions-Werte um 6,7 Punkte wurde für Tebentafusp (n = 148) in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 5,52 Monaten (95 %-KI: 3,71-6,05 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie (n = 57) betrug diese 2,79 Monate (95 %-KI: 2,40-3,22 Monate) (HR 0,62). Bei der Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Reduzierung des Werts von 10 Punkten sowie bei der zweiten Sensitivitätsanalyse unter Verwendung einer Reduzierung des Werts von 15 Punkten (was einer Reduzierung von 15 % entspricht), entsprechend dem aktuellen IQWiG-Methodenpapier (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023), wurde für Tebentafusp eine mediane Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung von 7,92 Monaten (95 %-KI: 5,55-8,31 Monate) berechnet, für die Vergleichstherapie betrug diese 3,29 Monate (95 %-KI: 2,79-8,31 Monate) (HR 0,59) (siehe Tabelle 4-48).

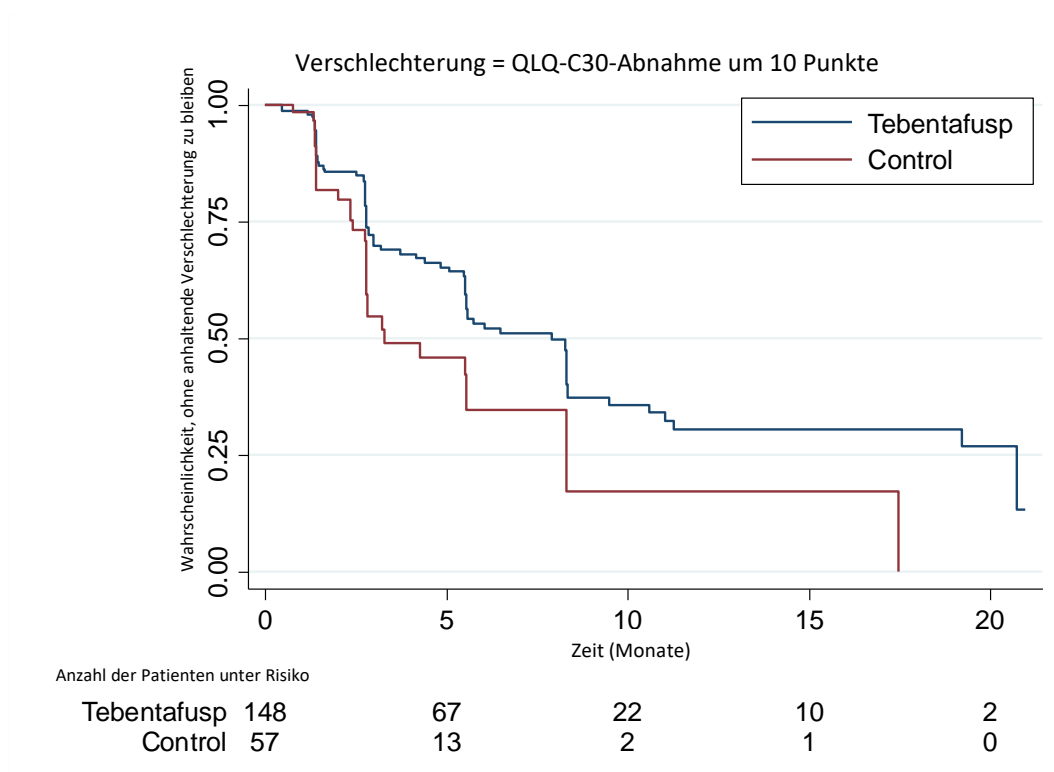
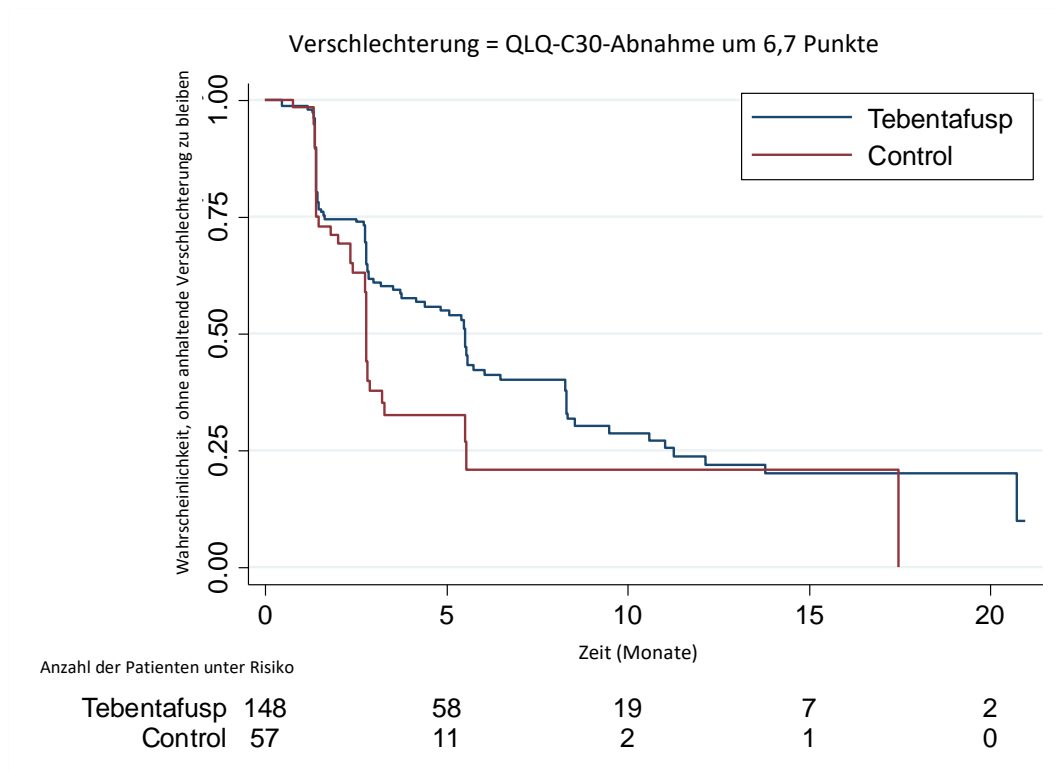
Kaplan-Meier-Kurven für die Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ sind in Abbildung 12 dargestellt.

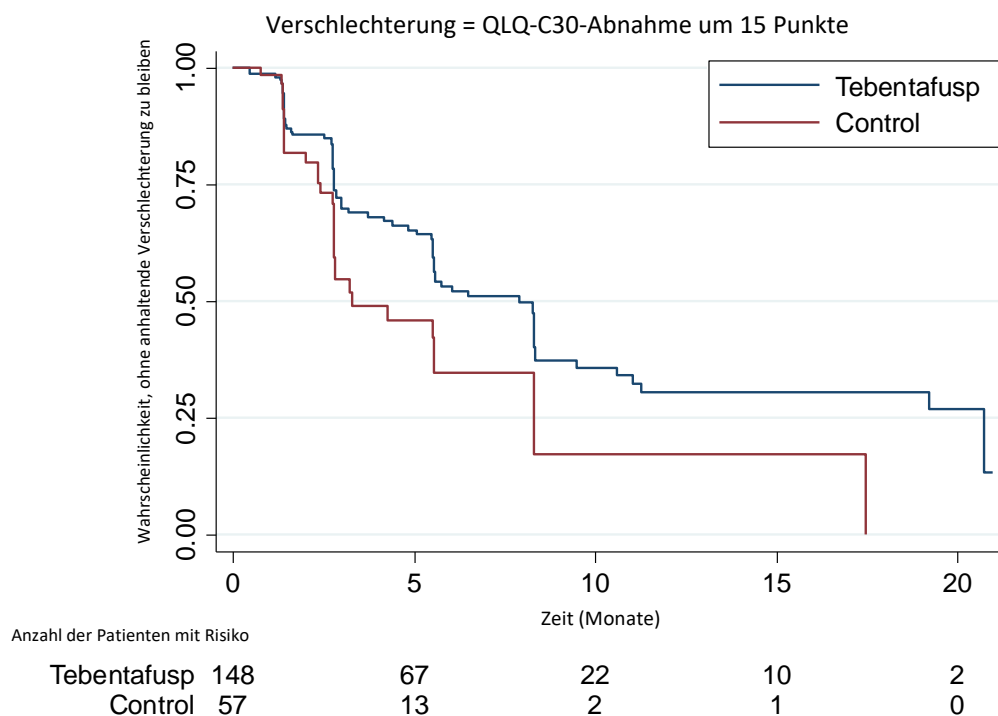
Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie, was darauf hindeutet, dass die Lebensqualität bei Patienten mit Tebentafusp-Behandlung länger stabil aufrechterhalten werden kann als bei der Vergleichstherapie.

Tabelle 4-48: Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/ QoL“ nach Behandlungsarm (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Verschlechterung um	Tebentafusp (n = 148) Monate (95 %-KI)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 57) Monate (95 %-KI)	Hazard Ratio (95 %-KI)^a
6,7 Punkte	5,52 (3,71; 6,05)	2,79 (2,40; 3,22)	0,62 (0,42; 0,91)
10 Punkte	7,92 (5,55; 8,31)	3,29 (2,79; 8,31)	0,59 (0,39; 0,91)
15 Punkte	7,92 (5,55; 8,31)	3,29 (2,79; 8,31)	0,59 (0,39; 0,91)

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





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

Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung in der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand“ (vollständiges Fallanalyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass Tebentafusp die Lebensqualität insgesamt länger aufrechterhält als die Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe.

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Darüber hinaus werden die vom Prüfer gewählten Behandlungen in Übereinstimmung mit den lokalen behördlichen Informationen für jedes Produkt (z. B. SmPCs der EMA) und im Einklang mit ihrer Verwendung in Deutschland durchgeführt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Der G-BA hatte dies in seiner Nutzenbewertung vom 1. August 2022 bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Zudem gibt es mittlerweile ausreichende Erfahrung mit Tebentafusp im deutschen Versorgungskontext und es wurden bereits Handlungsempfehlungen von Experten in der Versorgung des uvealen Melanoms veröffentlicht (Hassel et al., 2023a). Tebentafusp ist die bevorzugte Behandlung für die Zielpopulation, was durch die Aufforderung des G-BA nach einer vollständigen Bewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze für ein Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen gemäß § 35 a SGB V unterstrichen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

4.3.1.3.4 Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – RCT

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Die wörtlichen Beschreibungen der unerwünschten Ereignisse wurden unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in die medizinische Terminologie eingeordnet und nach dem Grad der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute eingestuft. Unerwünschte Ereignisse wurden mit der primären System-Organ-Klasse (engl. <i>system organ class</i>, SOC) und dem bevorzugten Begriff (engl. <i>preferred term</i>, PT) unter Verwendung von MedDRA Version 23.1 kodiert.</p> <p>Um mögliche Unterschiede in der Dauer der Arzneimittelexposition zu berücksichtigen, wird auch die Expositions-bereinigte Inzidenzrate (engl. <i>exposure-adjusted incidence rate</i>, EAIR) pro 100 Patientenjahre angegeben. Die EAIR ist definiert als die Anzahl der gegenüber dem Arzneimittel exponierten Patienten, bei denen das Ereignis auftrat, geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer anschließenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat (d. h. bis zum Ende der Sicherheitsbeobachtungsphase/der anschließenden Therapie). Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UEs)</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden bis zur 90-tägigen Nachbeobachtungszeit erfasst. Gemäß dem Studienprotokoll wurden UEs und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) nach Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament eingestuft.</p> <p>Bei Nicht-Crossover-Patienten sollten nur \geq Grad 3 schwerwiegende oder klinisch signifikante unerwünschte Ereignisse in der Datenbank unter außerplanmäßigen Besuchen erfasst werden. Bei Cross-over-Patienten sollten alle unerwünschten Ereignisse bis Zyklus 2 erfasst werden; für Zyklus 3 und später sollten jedoch nur \geq Grad 3 schwerwiegende oder klinisch bedeutsame unerwünschte Ereignisse in der Datenbank unter außerplanmäßigen Besuchen erfasst werden.</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse wurden definiert als UEs, die ab dem Datum der ersten Dosis (unabhängig von der Zeit) bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat, begannen oder deren Schweregrad sich verschlechterte. Es wurden nur Krebstherapien berücksichtigt, deren Startdatum größer war als das Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments (d. h. nachfolgend). In dem Fall, in dem es nicht möglich war, ein UE als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder nicht zu definieren, wurde das UE nach dem schlimmsten Fall, d. h. als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend, klassifiziert.</p>

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Alle UEs wurden deskriptiv nach MedDRA-SOC und PT mit der Inzidenz (n, Anzahl der Patienten) und der Inzidenzrate (% , Prozentsatz) für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es wurden Tabellen erstellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle UEs - UEs, die in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen (einschließlich "möglicherweise in Zusammenhang stehend" oder "in Zusammenhang stehend") - UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 - UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 die in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen - UEs mit Todesfolge - UEs mit Todesfolge, die in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen - Alle SUEs (umfasst sowohl als SUEs meldepflichtige Todesfälle als auch nicht-tödliche SUEs) - Alle SUEs, die in kausalem Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehen - UEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studientherapie führten - UEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studientherapie führten und in ursächlichem Zusammenhang mit der Studientherapie stehen. <p>Bei Zusammenfassungen von UEs, die zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen, wurden diese anhand der erhobenen Variable "Maßnahmen im Zusammenhang mit dem Studienmedikament" identifiziert, wenn die Variable den Wert "Medikament dauerhaft abgesetzt" aufwies.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)</p> <p>Die Inzidenz von UEs von besonderem Interesse wurde nach UE-Kategorien von besonderem Interesse und bevorzugtem Begriff (PT) dargestellt. Auf der Grundlage von Daten aus den laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien betrachtete der Sponsor die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. <i>adverse event of special interest</i>, AESI) für Tebentafusp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. cytokine release syndrome, CRS)</i> - <i>Hautausschlag</i> - <i>Leberfunktionstest-Erhöhungen (engl. liver function test, LFT elevations)</i> <p><u>CRS</u></p> <p>Aufgrund der Entwicklung der Einstufung und der Terminologie ist es wahrscheinlich, dass CRS als UE zu wenig berichtet wird. Daher basierte die Inzidenz und der Schweregrad von CRS auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings für CRS (Lee et al., 2019). Durch die Einbeziehung von UE, Begleitmedikation und Vitaldaten wurde bestimmt, ob nach jeder verabreichten Dosis bei einem Patienten ein CRS auftrat und, wenn ja, mit welchem Grad. Mit diesem Ansatz wird die Inzidenz von CRS als AESI nicht mit Berichten von CRS als UE in UE-basierten Tabellen übereinstimmen.</p>

Studie	Operationalisierung
	<p data-bbox="370 280 539 315"><u>Hautausschlag</u></p> <p data-bbox="370 324 1321 387">Zum Zweck detaillierter Sicherheitsbewertungen wurde durch den pU ein Verfahren zur Bestimmung einer zusammengesetzten Liste von Hautausschlägen entwickelt:</p> <ol data-bbox="370 396 1390 1841" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="370 396 1390 488">1. Alle eindeutigen MedDRA-PTs unter der SOC "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" aus der Studie IMCgp100-102 wurden aufgelistet und vom medizinischen Monitor der Studie überprüft. <li data-bbox="370 497 1390 824">2. Die PTs wurden dann auf der Grundlage dieser medizinischen Überprüfung in einen von mehreren zusammengesetzten Begriffen für Hauttoxizität gruppiert: <ol data-bbox="453 564 735 824" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="453 564 592 600">a. Ausschlag <li data-bbox="453 607 571 642">b. Juckreiz <li data-bbox="453 649 703 685">c. Pigmentveränderung <li data-bbox="453 692 576 728">d. Erythem <li data-bbox="453 734 560 770">e. Ödeme <li data-bbox="453 777 639 813">f. Trockene Haut <li data-bbox="453 819 735 855">g. Andere Veränderungen <li data-bbox="370 833 1390 1010">3. Aufgrund ihres vermuteten Zusammenhangs mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp wurden die folgenden PTs aus anderen SOCs ebenfalls in diese Kategorien aufgenommen: <ol data-bbox="453 900 1126 1010" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="453 900 815 936">a. Juckreiz am Auge (zu Pruritus) <li data-bbox="453 943 1126 978">b. Hypopigmentierung der Wimpern (zu Pigmentveränderung) <li data-bbox="453 985 826 1021">c. Periorbitale Ödeme (zu Ödeme) <li data-bbox="370 1019 1390 1171">4. Das Verfahren wurde retrospektiv für die First-in-Human-Studie IMCgp100-01 wiederholt, die einige neue PTs in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ enthielt, die in der Studie IMCgp100-102 nicht berichtet wurden, sowie einige PTs aus anderen SOCs (Wimpernverfärbung, Erythem des Augenlids, Hautabschürfung, Augenlidödem). Alle diese PTs wurden in die entsprechenden zusammengesetzten Listen aufgenommen. <li data-bbox="370 1180 1390 1272">5. Die zusammengesetzten Listen wurden von an den Studien teilnehmenden Ärzten verifiziert. Auf der Grundlage derer Bewertungen wurden nur wenige PTs von einer zusammengesetzten Liste in eine andere übertragen. <li data-bbox="370 1281 1390 1458">6. Die resultierende Liste der Hautausschlag-PTs lautete: Blasen, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Medikamentenausschlag (Arzneimittel-Eruption), Ekzem, palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom, Papel, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Hautabschürfung, Hautabschälung, Urtikaria <li data-bbox="370 1467 1390 1841">7. Vor einer Bestandsaufnahme für eine formale Wirksamkeitsanalyse in der Studie IMCgp100-202 wurden folgende Schritte durchgeführt: <ol data-bbox="453 1534 1390 1841" style="list-style-type: none"> <li data-bbox="453 1534 1390 1711">a. Eine Liste der Begriffe in der SOC "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" aus der Studie IMCgp100-202, die nicht bereits in den Studien IMCgp100-01 oder IMCgp100-102 aufgetreten waren, wurde verblindet überprüft. Die Kliniker, die die Liste überprüften, hatten keine Kenntnis über die Behandlungsgruppe, in der der Begriff aufgetreten war, oder über den Zeitpunkt des Ereignisses im Verhältnis zur ersten Dosis. <li data-bbox="453 1727 1390 1841">b. Begriffe, die als Teil des Hautausschlag-Phänomens anerkannt wurden, wurden der obigen Liste in Schritt 6 hinzugefügt und zur Bestimmung des Hautausschlag-Analyse-Sets verwendet (zusammen mit dem Studientag des Ereignisses). (Studie IMCgp100-202, SAP Version 3.0, Appendix 1)

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-202	<p>Die endgültige Liste der Begriffe, die für die Aufnahme in die zusammengesetzte Liste für diese Studie ausgewählt wurden, umfasst:</p> <p><i>Blasen, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, Kontaktdermatitis, exfoliative Dermatitis, Dermatose, Arzneimittel-Eruption, Ekzem, Ekzem der Augenlider, Erythema multiforme, Exkoration, exfoliativer Hautausschlag, interstitielle granulomatöse Dermatitis, Lichenifikation, lichenoide Keratose, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Papel, Prurigo, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Seborrhoe, seborrhoische Dermatitis, Hautabschürfung, Hauterosion, Hautabschälung, Hautreizung, Hautplaque, solare Dermatitis, toxische Hauteruption und Urtikaria.</i></p> <p><u>Leberfunktionstest-Erhöhungen</u> basierten auf der MedDRA-SMQ "Drug related hepatic disorders - comprehensive search" („Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche“). Es wurden sowohl Begriffe mit engem als auch mit weitem Umfang berücksichtigt.</p>
<p>AESI: adverse event of special interest; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</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 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls bestand für die Patienten, welche in den Vergleichstherapie-Arm randomisiert wurden, die Möglichkeit, zur Tebentafusp-Behandlung zu wechseln. Nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls bestand für die Patienten, welche in den Vergleichstherapie-

Arm randomisiert wurden, die Möglichkeit, zur Tebentafusp-Behandlung zu wechseln. Insgesamt 16 Patienten wechselten vom Vergleichsarm zu Tebentafusp, was die Ergebnisse für die Sicherheit und Verträglichkeit in den nachfolgenden Analysen nach der Primäranalyse (Oktober 2020) potenziell verzerrt; dies gilt insbesondere für die 3-Jahres-Analyse, die für diese zweite Nutzenbewertung relevant ist. Da die vordefinierte randomisierte Behandlung gemäß Studienprotokoll zum Zeitpunkt des Wechsels endete, ist die Primäranalyse (Oktober 2020) in erster Linie für die Nutzenbewertung von Tebentafusp für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit zu verwenden. Analysen, die nach der Primäranalyse (Oktober 2020) durchgeführt wurden, waren für die Morbidität nicht präspezifiziert und sollten daher mit Vorsicht interpretiert werden, da sie außerhalb des Studienprotokolls und einer potenziellen Verzerrung unterliegen.

In Anbetracht der Verabreichung, insbesondere der Intervalle zwischen den verschiedenen Behandlungen, und des erwarteten unterschiedlichen Sicherheitsprofils für die ersten drei Infusionen von Tebentafusp, wurde für die Studie IMCgp100-202 ein Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungsverabreichung nicht verblindet werden konnte.

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

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

Für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit wurden im Verlauf folgende Datenschnitte durchgeführt:

- 13. Oktober 2020 – präspezifiziert gemäß SAP: Primäranalyse
- Mai/Juni 2021 – nicht präspezifiziert; gepoolte ISS-Analyse der Studien 100-102 und 100-202, sowie der Studien in der Indikation malignes Melanom 100-01, 100-201 und 100-401.
- 12. August 2021 – nicht präspezifiziert; durch die EMA gefordert: Diese Daten wurden im Rahmen des Periodic Safety Update Reports (PSUR) erhoben. Dieser Datenschnitt wurde verwendet zur Nachreichung von Time-to-event-Analysen nach der mündlichen Anhörung im Verfahren der Ersteinreichung.

- Juni 2023 – nicht präspezifiziert: Dies ist die abschließende 3-Jahres-OS-Nachbeobachtung.

Datenschnitte 06/2021 und 08/2021 (nicht präspezifiziert)

Die nicht präspezifizierte ISS-Analyse aus dem Mai/Juni 2021 (gepoolte Analyse zu Patientencharakteristika und unerwünschten Ereignissen aus den Studien 100-01, 100-102 und 100-202) wurde im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im August 2022 durch den pU nachgereicht. Der Vollständigkeit halber ist diese dem vorliegenden Dossier in Modul 5 beigelegt (M4A_ISS Analysis). Nach der mündlichen Anhörung im September 2022 wurden auf Aufforderung durch den G-BA basierend auf dem Datenschnitt vom 12. August 2021 Time-to-event-Analysen durch den pU nachgereicht. Der Vollständigkeit halber sind diese dem vorliegenden Dossier in Modul 5 beigelegt (M4A_IMCgp100-202_Time-to-First-UE/SAE).

Im Folgenden werden Ergebnisse der Primäranalyse (Oktober 2020) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) berichtet.

Auf Nachfrage durch den G-BA im Rahmen der mündlichen Anhörung im September 2022 werden Kaplan-Meier-Kurven für die unerwünschten Ereignisse für beide Datenschnitte dargestellt.

Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Primäranalyse (Oktober 2020) (Tabelle 4-51 und Abbildung 13 bis Abbildung 17; weitere KM-Kurven finden sich in Anhang 4-G)

Unter der Behandlung aufgetretene UEs (UEs) wurden bei 245 Patienten (100 %) im Tebentafusp-Arm und 105 Patienten (94,6 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet (HR 4,22 [95 %-KI: 3,25; 5,47]; $p < 0,01$). Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 54,3 % bzw. 36,0 % der Patienten auf (HR 1,93 [95 %-KI: 1,35; 2,75]; $p < 0,01$); 44,5 % bzw. 17,1 % der Patienten im Tebentafusp-Arm bzw. im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3 , die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden (HR 3,26 [95 %-KI: 2,00; 5,32]; $p < 0,01$).

Die Inzidenz von SUEs betrug 28,2 % im Tebentafusp-Arm und 23,4 % im Vergleichstherapie-Arm (HR 1,26 [95 %-KI: 0,80; 1,99]; $p = 0,31$). UEs, die zum Tod führten, wurden bei 1 Patienten (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet (HR 0,21 [95 %-KI: 0,02; 2,41]; $p = 0,21$). Keine der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Tebentafusp-Arm (Lungenembolie) oder im Vergleichstherapie-Arm (linksventrikuläre Dysfunktion, Lungenembolie) zum Tod führten, wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen.

Ein Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von unter der Behandlung aufgetretenen UEs trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm auf (HR 0,45 [95 %-KI: 0,16; 1,24]; $p = 0,12$); 5 der 8 Patienten im Tebentafusp-Arm und 5 der 7 Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem

Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden (HR 0,40 [95 %-KI: 0,11; 1,39]; $p = 0,15$).

Tabelle 4-51: Gesamtübersicht der UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 - Primäranalyse (Oktober 2020)

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^b			
			Risiko-Differenz ^b	Relatives Risiko ^b	Odds Ratio ^b	Hazard Ratio ^c
Jegliches UE	245 (100,0)	105 (94,6)	0,05 (0,01; 0,10); 0,01	1,06 (1,01; 1,11); 0,01	30,25 (1,69; 541,89); < 0,01	4,22 (3,25; 5,47); < 0,01
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE ^a	243 (99,2)	91 (82,0)	0,17 (0,10; 0,24); < 0,01	1,21 (1,11; 1,32); < 0,01	26,46 (6,23; 236,79); < 0,01	6,06 (4,59; 7,99); < 0,01
UE nach höchstem CTCAE-Grad						
1	14 (5,7)	24 (21,6)	-0,16 (-0,24; -0,08); < 0,01	0,26 (0,14; 0,49); < 0,01	0,22 (0,11; 0,44); < 0,01	0,25 (0,13; 0,48); < 0,01
2	98 (40,0)	41 (36,9)	0,03 (-0,08; 0,14); 0,58	1,08 (0,81; 1,44); 0,64	1,14 (0,70; 1,86); 0,64	1,26 (0,87; 1,82); 0,21
3	117 (47,8)	36 (32,4)	0,15 (0,05; 0,26); < 0,01	1,47 (1,09; 1,99); < 0,01	1,90 (1,16; 3,15); < 0,01	1,81 (1,24; 2,63); < 0,01
4	15 (6,1)	2 (1,8)	0,04 (0,004; 0,08); 0,03	3,40 (0,79; 14,61); 0,11	3,54 (0,80; 32,49); 0,11	3,09 (0,70; 13,59); 0,13
5	1 (0,4)	2 (1,8)	-0,01 (-0,04; 0,01); 0,29	0,23 (0,02; 2,47); 0,23	0,22 (0,004; 4,35); 0,23	0,21 (0,02; 2,30); 0,20
Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	0,18 (0,07; 0,29); < 0,01	1,51 (1,15; 1,98); < 0,01	2,10 (1,30; 3,44); < 0,01	1,93 (1,35; 2,75); < 0,01
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	109 (44,5)	19 (17,1)	0,27 (0,18; 0,37); < 0,01	2,60 (1,69; 4,01); < 0,01	3,87 (2,18; 7,15); < 0,01	3,26 (2,00; 5,32); < 0,01
Jegliches SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	0,05 (-0,05; 0,14); 0,34	1,20 (0,81; 1,78); 0,36	1,28 (0,74; 2,25); 0,37	1,26 (0,80; 1,99); 0,31
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes SUE	54 (22,0)	8 (7,2)	0,15 (0,08; 0,22); < 0,01	3,06 (1,51; 6,21); < 0,01	3,63 (1,63; 9,17); < 0,01	3,41 (1,62; 7,17); < 0,01

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^b			
			Risiko-Differenz ^b	Relatives Risiko ^b	Odds Ratio ^b	Hazard Ratio ^c
Jegliches UE, das zum Tod führte	1 (0,4)	2 (1,8)	-0,01 (-0,04; 0,01); 0,29	0,23 (0,02; 2,47); 0,23	0,22 (0,004; 4,35); 0,23	0,21 (0,02; 2,41); 0,21
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE, das zum Tod führte	0	0	NK	NK	NK	NK
Jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	8 (3,3)	7 (6,3)	-0,03 (-0,08; 0,02); 0,24	0,52 (0,19; 1,39); 0,25	0,50 (0,15; 1,67); 0,25	0,45 (0,16; 1,24); 0,12
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	5 (2,0)	5 (4,5)	-0,02 (-0,07; 0,02); 0,26	0,45 (0,13; 1,53); 0,30	0,44 (0,10; 1,97); 0,30	0,40 (0,11; 1,39); 0,15

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^b			
			Risiko-Differenz ^b	Relatives Risiko ^b	Odds Ratio ^b	Hazard Ratio ^c
Jegliches UE, das zu einer Dosis- oder Infusionsunterbrechung führte	62 (25,3)	27 (24,3)	0,01 (-0,09; 0,11); 0,84	1,04 (0,70; 1,54); 0,90	1,05 (0,61; 1,85); 0,90	0,82 (0,52; 1,29); 0,39
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE, das zu einer Dosis- oder Infusionsunterbrechung führte	44 (18,0)	23 (20,7)	-0,03 (-0,12; 0,06); 0,54	0,87 (0,55; 1,36); 0,56	0,84 (0,46; 1,55); 0,56	0,69 (0,41; 1,15); 0,16
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NK: nicht kalkulierbar; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen in der gleichen Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie werden in jeder dieser Kategorien einmal gezählt.</p> <p>Beinhaltet UEs mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder UEs vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis zunahm, bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Nach Beurteilung durch den Prüfer. Fehlende Antworten wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend gezählt.</p> <p>b: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis dar.</p> <p>c: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

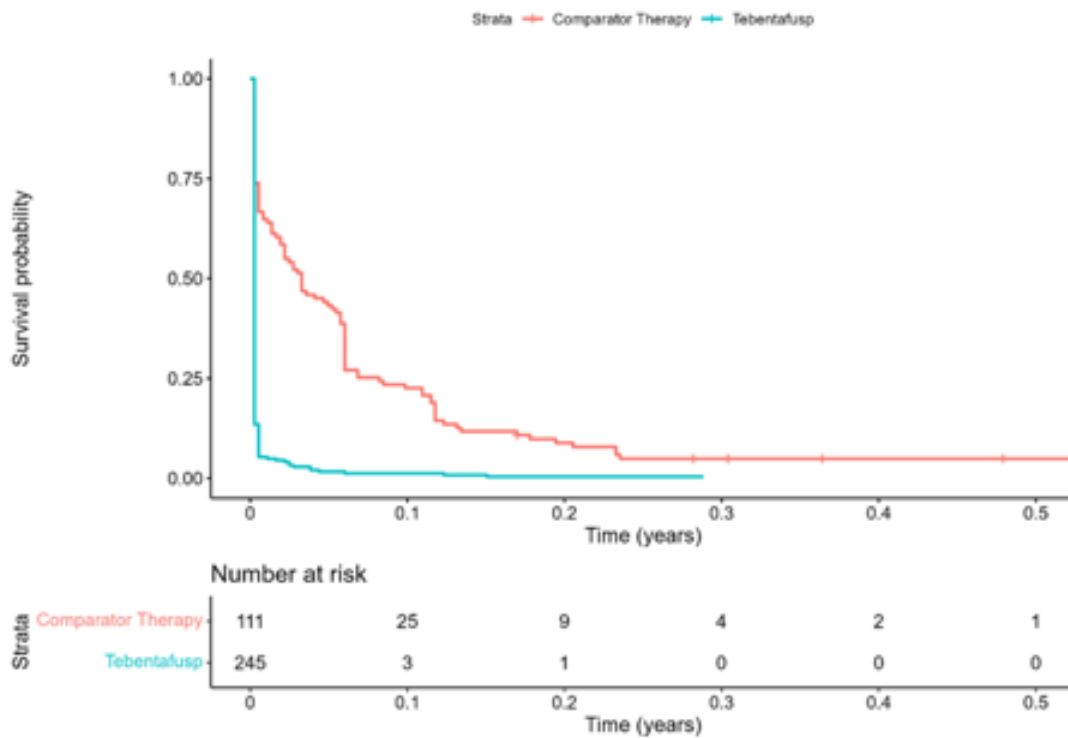


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

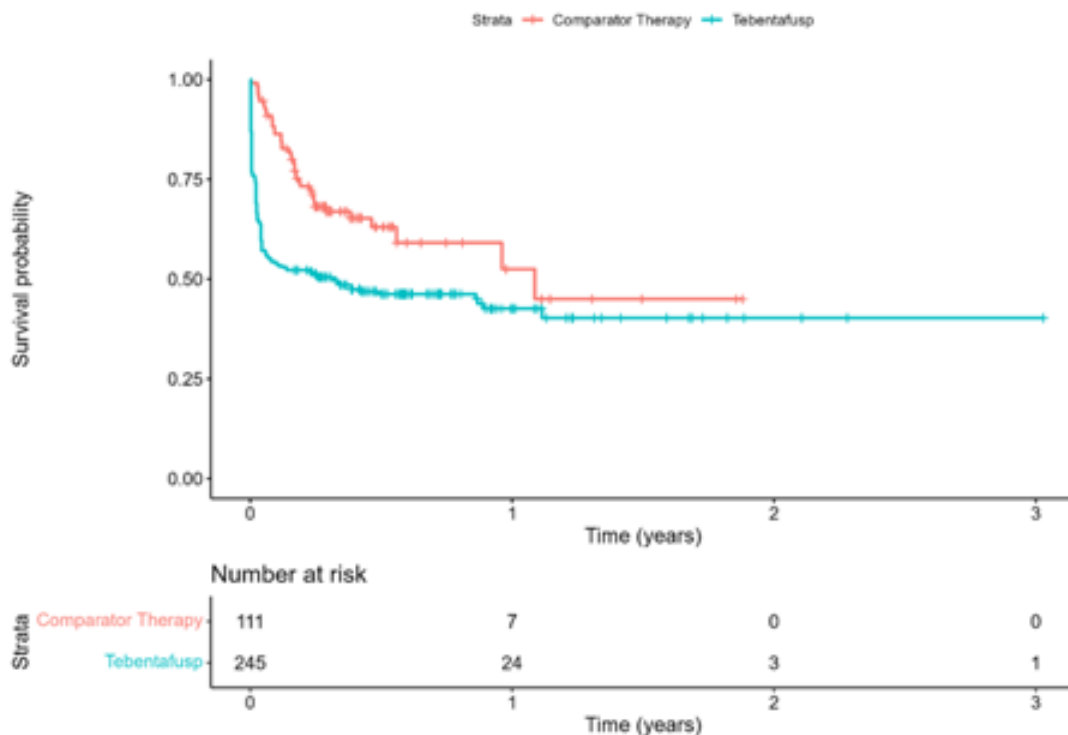


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

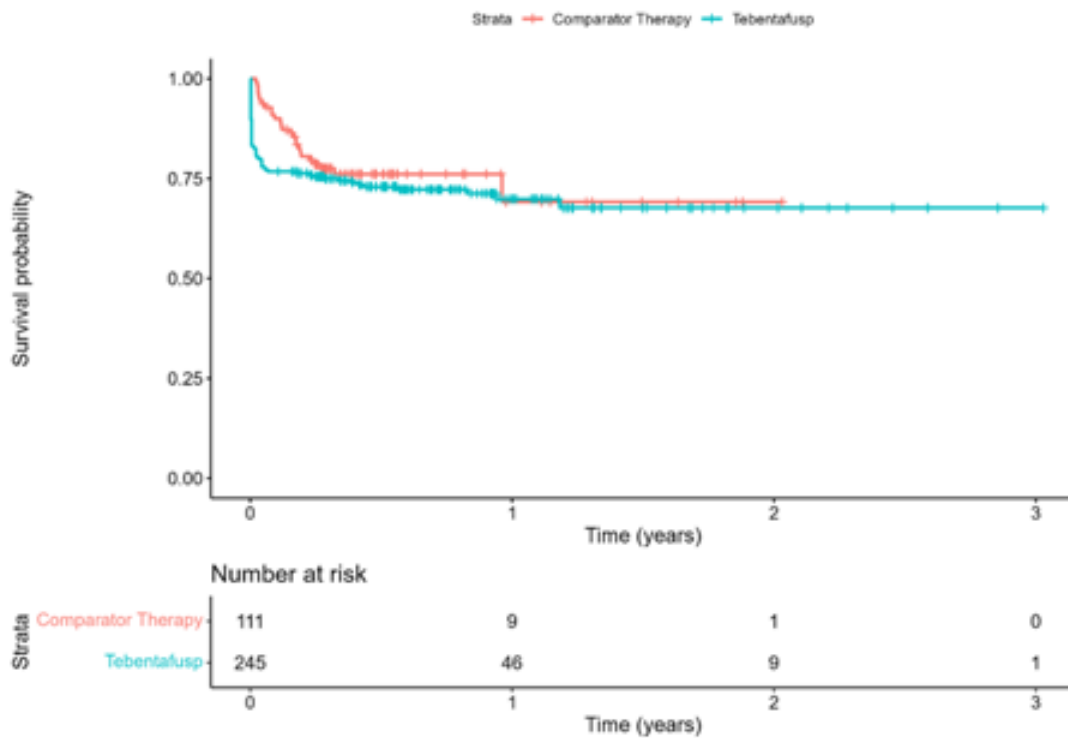


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche SUEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

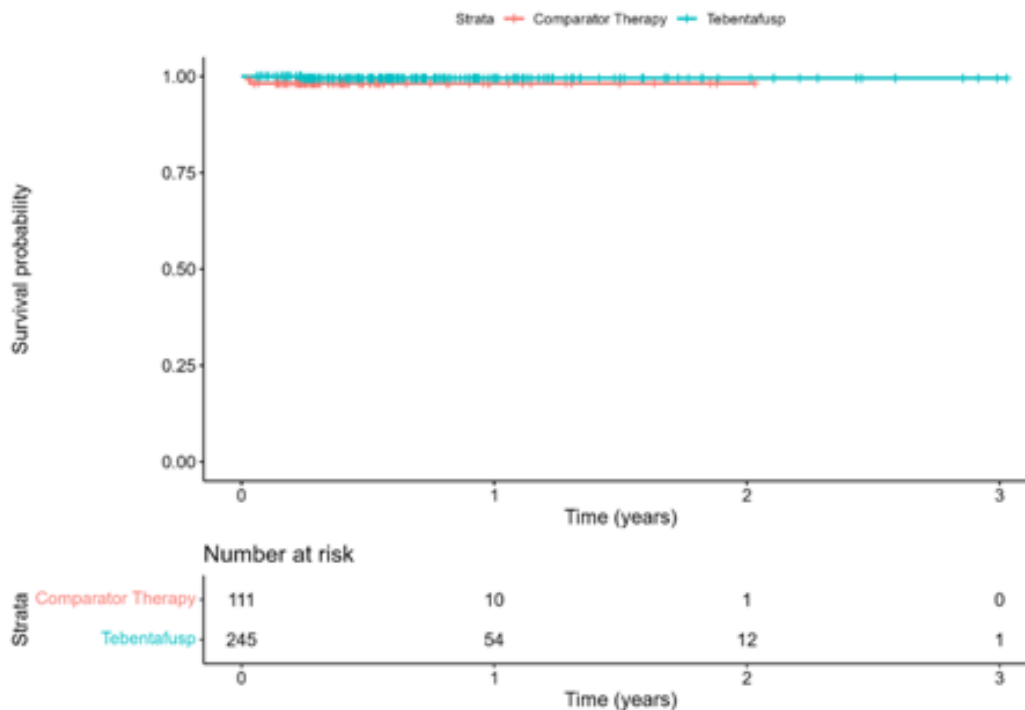


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UEs, die zum Tod führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

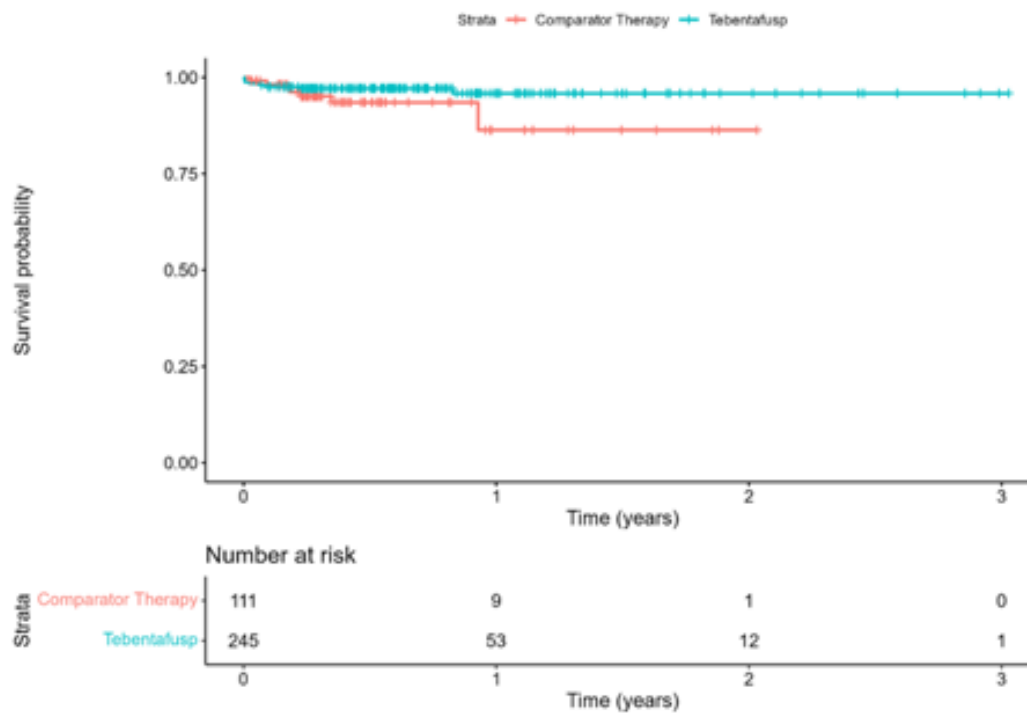


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve für jegliches UEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

3-Jahres-Analyse (Juni 2023) (Tabelle 4-52 und Abbildung 18 bis Abbildung 22; weitere KM-Kurven finden sich in Anhang 4-G)

Unter der Behandlung aufgetretene UEs wurden bei 245 Patienten (100 %) im Tebentafusp-Arm und 107 Patienten (96,4 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet (HR 4,46 [95 %-KI: 3,42; 5,82]; $p < 0,01$). Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei 60,4 % bzw. 38,7 % der Patienten auf (HR 1,93 [95 %-KI: 1,37; 2,72]; $p < 0,01$); 99,2 % bzw. 82,0 % der Patienten im Tebentafusp-Arm bzw. im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3 , die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden (HR 3,25 [95 %-KI: 2,02; 5,23]; $p < 0,01$).

Die Inzidenz von SUEs betrug 32,2 % im Tebentafusp-Arm und 21,6 % im Vergleichstherapie-Arm (HR 1,46 [95 %-KI: 0,92; 2,32]; $p = 0,10$). UEs, die zum Tod führten, wurden bei 3 Patienten (1,2 %) im Tebentafusp-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet (HR 0,44 [95 %-KI: 0,07; 2,79]; $p = 0,38$). Keine der unter der Behandlung aufgetretenen unerwünschten Ereignisse (UEs), die im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm zum Tod führten, wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen.

Ein Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von unter der Behandlung aufgetretenen UEs trat bei 9 Patienten (3,7 %) im Tebentafusp-Arm und 8 Patienten (7,2 %) im Vergleichstherapie-Arm auf (HR 0,41 [95 %-KI: 0,15; 1,07]; $p = 0,07$); 5 der 9 Patienten im Tebentafusp-Arm und 5 der 8 Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden (HR 0,36 [95 %-KI: 0,10; 1,27]; $p = 0,11$).

Tabelle 4-52: Gesamtübersicht der UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^b			
			Risiko-Differenz ^b	Relatives Risiko ^b	Odds Ratio ^b	Hazard Ratio ^c
Jegliches UE	245 (100,0)	107 (96,4)	0,04 (0,001; 0,07) 0,04	1,04 (1,001; 1,08) < 0,01	20,55 (1,10; 385,14); < 0,01	4,46 (3,42; 5,82) < 0,01
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE ^a	243 (99,2)	91 (82,0)	0,17 (0,10; 0,24) < 0,01	1,21 (1,11; 1,32) < 0,01	26,46 (6,23; 236,79) < 0,01	6,53 (4,92; 8,67) < 0,01
UE nach höchstem CTCAE-Grad						
1	9 (3,7)	24 (21,6)	-0,18 (-0,26; -0,10) < 0,01	0,17 (0,08; 0,35) < 0,01	0,14 (0,05; 0,32) < 0,01	0,16 (0,07; 0,34) < 0,01
2	88 (35,9)	40 (36,0)	-0,001 (-0,11; 0,11) 0,98	1,00 (0,74; 1,34) 1,00	0,99 (0,61; 1,64) 1,00	1,12 (0,77; 1,63) 0,56
3	126 (51,4)	39 (35,1)	0,16 (0,05; 0,27) < 0,01	1,46 (1,11; 1,94) < 0,01	1,95 (1,20; 3,20) < 0,01	1,74 (1,21; 2,50) < 0,01
4	19 (7,8)	2 (1,8)	0,06 (0,02; 0,10) < 0,01	4,30 (1,02; 18,16); 0,03	4,56 (1,07; 41,16) 0,03	3,62 (0,84; 15,63) 0,08
5	3 (1,2)	2 (1,8)	-0,01 (-0,03; 0,02) 0,69	0,68 (0,12; 4,01); 0,65	0,68 (0,08; 8,21) 0,65	0,43 (0,07; 2,69) 0,37
Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	148 (60,4)	43 (38,7)	0,22 (0,11; 0,33) < 0,01	1,56 (1,21; 2,01) < 0,01	2,41 (1,49; 3,93) < 0,01	1,93 (1,37; 2,72) < 0,01
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	116 (47,4)	20 (18,0)	0,29 (0,20; 0,39) < 0,01	2,62 (1,73; 3,99) < 0,01	4,08 (2,32; 7,44) < 0,01	3,25 (2,02; 5,23) < 0,01

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^b			
			Risiko-Differenz ^b	Relatives Risiko ^b	Odds Ratio ^b	Hazard Ratio ^c
Jegliches SUE	79 (32,2)	24 (21,6)	0,11 (0,01; 0,20) 0,03	1,49 (1,002; 2,22) 0,04	1,72 (0,996; 3,06) 0,04	1,46 (0,92; 2,32) 0,10
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes SUE	54 (22,0)	8 (7,2)	0,15 (0,08; 0,22) < 0,01	3,06 (1,51; 6,21) < 0,01	3,63 (1,63; 9,17) < 0,01	3,36 (1,60; 7,07) < 0,01
Jegliches UE, das zum Tod führte	3 (1,2)	2 (1,8)	-0,01 (-0,03; 0,02) 0,69	0,68 (0,12; 4,01) 0,65	0,68 (0,08; 8,21) 0,65	0,44 (0,07; 2,79) 0,38
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE, das zum Tod führte	0	0	-	-	-	-
Jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	9 (3,7)	8 (7,2)	-0,04 (-0,09; 0,02) 0,20	0,51 (0,20; 1,29) 0,18	0,49 (0,16; 1,51) 0,18	0,41 (0,15; 1,07) 0,07
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	5 (2,0)	5 (4,5)	-0,02 (-0,07; 0,02) 0,26	0,45 (0,13; 1,53) 0,30	0,44 (0,10; 1,97) 0,30	0,36 (0,10; 1,27) 0,11

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^b			
			Risiko-Differenz ^b	Relatives Risiko ^b	Odds Ratio ^b	Hazard Ratio ^c
Jegliches UE, das zu einer Dosis- oder Infusionsunterbrechung führte	80 (32,7)	27 (24,3)	0,08 (-0,02; 0,18) 0,10	1,34 (0,92; 1,95) 0,13	1,51 (0,88; 2,62) 0,13	0,96 (0,62; 1,50) 0,86
Jegliches mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes UE, das zu einer Dosis- oder Infusionsunterbrechung führte	46 (18,8)	23 (20,7)	-0,02 (-0,11; 0,07) 0,67	0,91 (0,58; 1,42) 0,67	0,88 (0,49; 1,63) 0,67	0,74 (0,45; 1,23) 0,24
<p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NK: nicht kalkulierbar; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p> <p>Patienten mit mehreren Ereignissen in der gleichen Kategorie werden nur einmal in dieser Kategorie gezählt. Patienten mit Ereignissen in mehr als einer Kategorie werden in jeder dieser Kategorien einmal gezählt.</p> <p>Beinhaltet UEs mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder UEs vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis zunahm, bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat).</p> <p>a: Nach Beurteilung durch den Prüfer. Fehlende Antworten wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend gezählt.</p> <p>b: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis dar.</p> <p>c: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

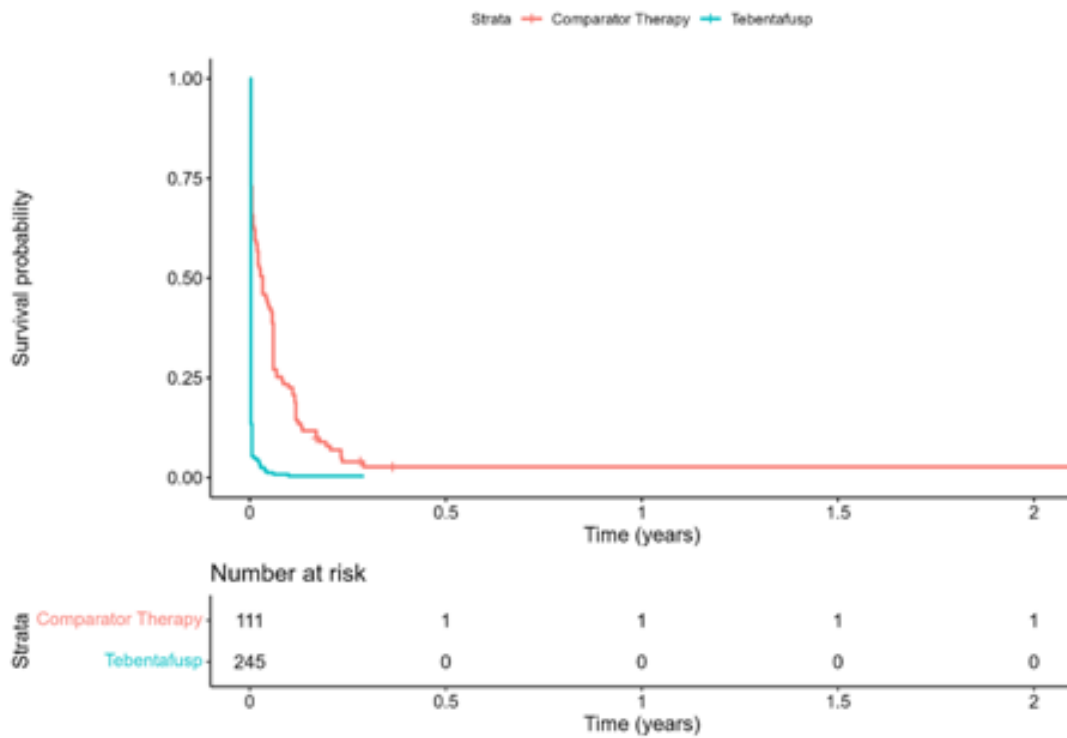


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

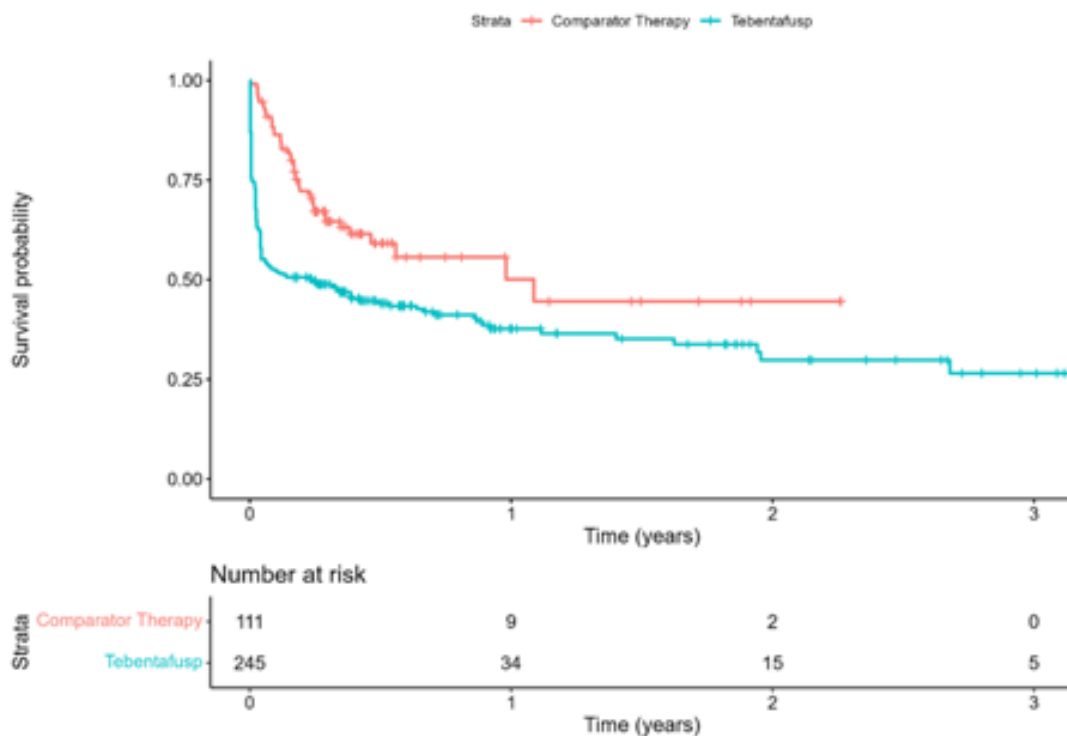


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

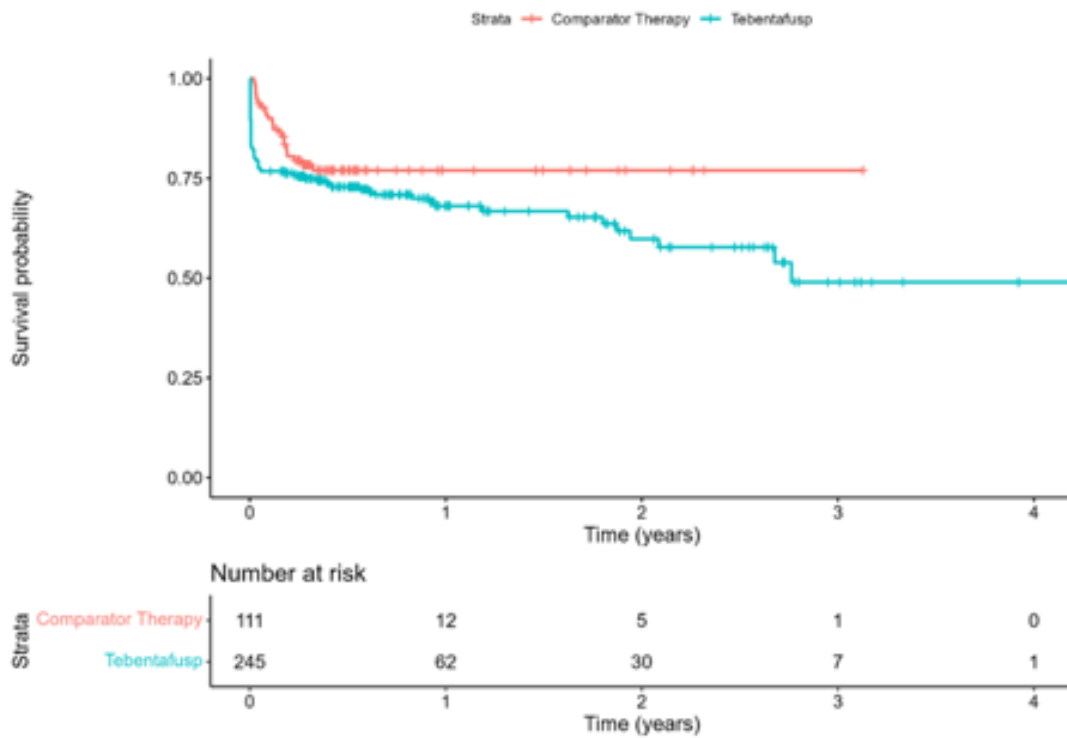


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve für jegliche SUEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

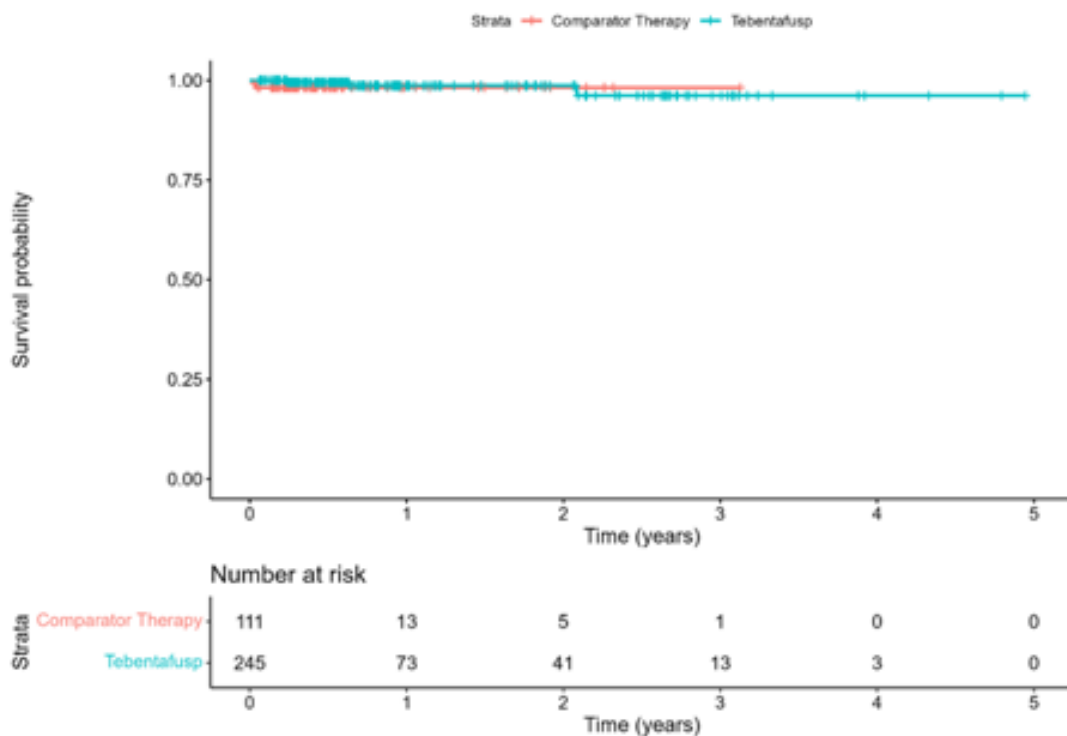


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve für jegliches UEs, die zum Tod führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

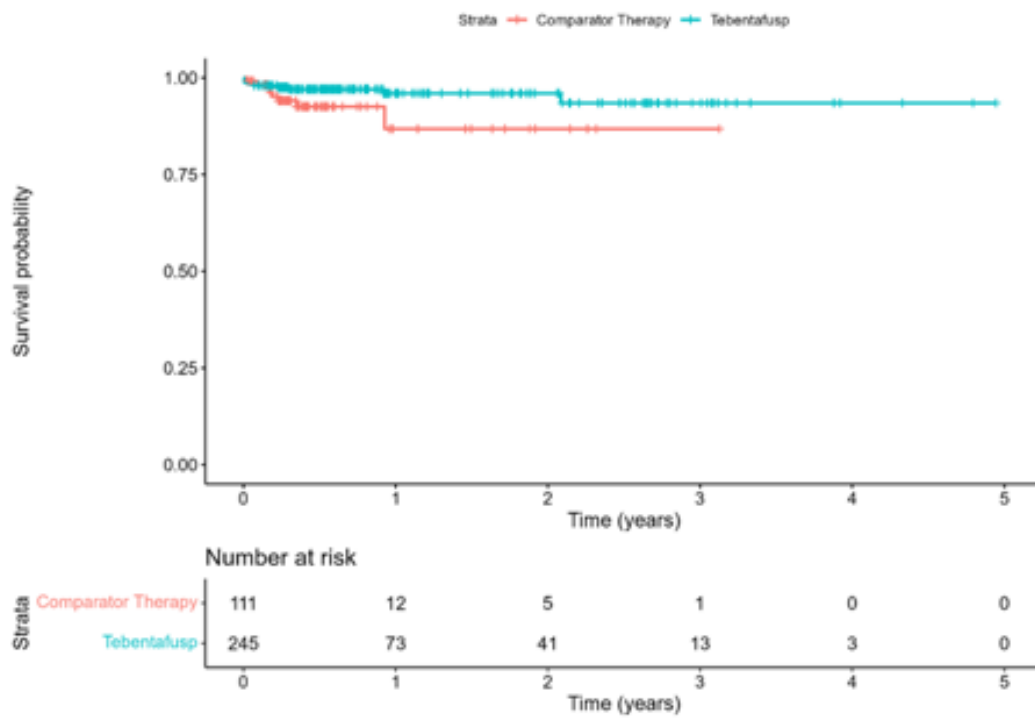


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurve für jegliches UEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Analyse der unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT

Alle unerwünschten Ereignisse – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

Unter der Behandlung aufgetretene UEs (PTs) mit der höchsten Inzidenz (≥ 30 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren Fieber (76,3 % vs. 7,2 %), Pruritus (69,0 % vs. 23,4 %), Hautausschlag (55,1 % vs. 16,2 %), Müdigkeit (51,0 % vs. 35,1 %), Übelkeit (49,0 % vs. 26,1 %), Schüttelfrost (47,8 % vs. 3,6 %), Hypotonie (38,8 % vs. 2,7 %), trockene Haut (31,4 % vs. 3,6 %), Kopfschmerzen (30,6 % vs. 9,9 %) und makulopapulöser Hautausschlag (30,6 % vs. 8,1 %). Diese Ereignisse traten im Tebentafusp-Arm mit einer mehr als 10 Prozentpunkte höheren Häufigkeit auf als in den Vergleichstherapie-Armen und sind konsistent mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp (Tabelle 4-53).

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen finden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-53: Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a
Patienten mit jeglichem unter der Behandlung aufgetretenem UE	245 (100,0)	105 (94,6)	0,05 (0,01; 0,10); 0,01	1,06 (1,01; 1,11); < 0,01	30,25 (1,69; 541,89) < 0,01	4,22 (3,25; 5,47); < 0,01
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	63 (25,7)	15 (13,5)	0,12 (0,04; 0,21) < 0,01	1,9 (1,14; 3,19) 0,01	2,21 (1,17; 4,41) 0,01	1,82 (1,04; 3,21) 0,04
Anämie	25 (10,2)	4 (3,6)	0,07 (0,02; 0,12) 0,01	2,83 (1,01; 7,94) 0,04	3,03 (1,01; 12,29) 0,04	2,72 (0,94; 7,82) 0,06
Erkrankungen des Immunsystems	55 (22,4)	0	0,22 (0,17; 0,28) < 0,01	50,54 (3,15; 810,77) < 0,01	64,97 (3,97; 1062,11) < 0,01	NK
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^c	51 (20,8)	0	0,21 (0,16; 0,26) < 0,01	46,894 (2,92; 753,07) 0,01	59,05 (3,61; 966,15) < 0,01	NK
Endokrine Erkrankungen	5 (2,0)	23 (20,7)	-0,19 (0,26; 0,11) < 0,01	0,1 (0,04; 0,25) < 0,01	0,08 (0,02; 0,23) < 0,01	0,07 (0,03; 0,18) < 0,01
Hypothyreose	3 (1,2)	12 (10,8)	-0,1 (0,16; 0,04) < 0,01	0,11 (0,03; 0,37) < 0,01	0,1 (0,02; 0,39) < 0,01	0,08 (0,02; 0,29) < 0,01
Hyperthyreose	2 (0,8)	13 (11,7)	-0,11 (0,17; 0,05) < 0,01	0,07 (0,02; 0,29) < 0,01	0,06 (0,01; 0,28) < 0,01	0,05 (0,01; 0,24) < 0,01
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	110 (44,9)	29 (26,1)	0,19 (0,09; 0,3) < 0,01	1,72 (1,22; 2,42) < 0,01	2,3 (1,38; 3,91) < 0,01	1,85 (1,23; 2,79) < 0,01
Verminderter Appetit	45 (18,4)	15 (13,5)	0,05 (0,03; 0,13) 0,23	1,36 (0,79; 2,33) 0,29	1,44 (0,74; 2,92) 0,29	1,20 (0,67; 2,17) 0,54
Hypophosphatämie	27 (11,0)	2 (1,8)	0,09 (0,05; 0,14) < 0,01	6,12 (1,48; 25,27) < 0,01	6,73 (1,64; 59,45) < 0,01	5,34 (1,27; 22,53) 0,02

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen des Nervensystems	127 (51,8)	30 (27,0)	0,25 (0,14; 0,35) < 0,01	1,92 (1,38; 2,66) < 0,01	2,9 (1,74; 4,91) < 0,01	2,24 (1,51; 3,34) < 0,01
Kopfschmerzen	75 (30,6)	11 (9,9)	0,21 (0,13; 0,29) < 0,01	3,09 (1,71; 5,59) < 0,01	4 (1,99; 8,76) < 0,01	3,22 (1,71; 6,06) < 0,01
Schwindel	27 (11,0)	9 (8,1)	0,03 (0,04; 0,09) 0,37	1,36 (0,66; 2,79) 0,45	1,40 (0,61; 3,52) 0,45	1,13 (0,53; 2,41) 0,76
Parästhesie	27 (11,0)	1 (0,9)	0,1 (0,06; 0,14) < 0,01	12,23 (1,68; 88,89) < 0,01	13,57 (2,18; 561,42) < 0,01	12,3 (1,67; 90,53) 0,01
Augenerkrankungen	79 (32,2)	15 (13,5)	0,19 (0,1; 0,27) < 0,01	2,39 (1,44; 3,95) < 0,01	3,04 (1,62; 6,01) < 0,01	2,54 (1,46; 4,41) < 0,01
Periorbitales Ödem	26 (10,6)	1 (0,9)	0,1 (0,06; 0,14) < 0,01	11,78 (1,62; 85,72) < 0,01	13,01 (2,08; 538,95) < 0,01	12,13 (1,65; 89,43) 0,014
Gefäßerkrankungen	131 (53,5)	15 (13,5)	0,4 (0,31; 0,49) < 0,01	3,96 (2,44; 6,43) < 0,01	7,32 (3,95; 14,38) < 0,01	5,18 (3,03; 8,85) < 0,01
Hypotonie	95 (38,8)	3 (2,7)	0,36 (0,29; 0,43) < 0,01	14,35 (4,65; 44,29) < 0,01	22,67 (7,21; 115,13) < 0,01	17,62 (5,58; 55,63) < 0,01
Hypertonie	38 (15,5)	8 (7,2)	0,08 (0,02; 0,15) 0,01	2,15 (1,04; 4,46) 0,04	2,36 (1,04; 6,07) 0,04	2,05 (0,96; 4,41) 0,07
Hautrötung	25 (10,2)	1 (0,9)	0,09 (0,05; 0,14) < 0,01	11,33 (1,55; 82,54) < 0,01	12,45 (1,98; 516,67) < 0,01	11,14 (1,51; 82,32) 0,02

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	93 (38,0)	23 (20,7)	0,17 (0,08; 0,27) <0,01	1,83 (1,23; 2,73) <0,01	2,34 (1,35; 4,16) <0,01	1,84 (1,17; 2,92) <0,01
Husten	44 (18,0)	11 (9,9)	0,08 (0,01; 0,154) 0,03	1,81 (0,97; 3,37) 0,06	1,99 (0,96; 4,46) 0,06	1,57 (0,81; 3,05) 0,19
Dyspnoe	32 (13,1)	7 (6,3)	0,07 (0,01; 0,13) 0,03	2,07 (0,94; 4,55) 0,07	2,23 (0,93; 6,19) 0,07	1,85 (0,82; 4,22) 0,14
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	194 (79,2)	66 (59,5)	0,2 (0,09; 0,30) <0,01	1,33 (1,13; 1,57) <0,01	2,59 (1,54; 4,35) <0,01	1,68 (1,27; 2,23) <0,01
Übelkeit	120 (49,0)	29 (26,1)	0,23 (0,13; 0,33) <0,01	1,88 (1,34; 2,63) <0,01	2,71 (1,62; 4,61) <0,01	2,16 (1,44; 3,24) <0,01
Erbrechen	73 (29,8)	10 (9,0)	0,21 (0,13; 0,29) <0,01	3,31 (1,78; 6,16) <0,01	4,27 (2,08; 9,71) <0,01	3,59 (1,85; 6,95) <0,01
Diarrhoe	61 (24,9)	22 (19,8)	0,05 (0,04; 0,14) 0,28	1,26 (0,82; 1,94) 0,34	1,34 (0,75; 2,45) 0,34	1,06 (0,66; 1,74) 0,81
Unterleibsschmerzen	60 (24,5)	17 (15,3)	0,09 (0,01; 0,18) 0,04	1,6 (0,98; 2,61) 0,05	1,79 (0,97; 3,46) 0,05	1,49 (0,87; 2,56) 0,15
Oberbauchschmerzen	50 (20,4)	14 (12,6)	0,08 (0,002; 0,16) 0,06	1,62 (0,94; 2,8) 0,1	1,77 (0,91; 3,65) 0,1	1,43 (0,79; 2,6) 0,24
Verstopfung	44 (18,0)	13 (11,7)	0,06 (0,01; 0,14) 0,11	1,53 (0,86; 2,73) 0,16	1,65 (0,83; 3,5) 0,16	1,28 (0,69; 2,38) 0,44
Leber- und Gallenerkrankungen	51 (20,8)	17 (15,3)	0,06 (0,03; 0,14) 0,2	1,36 (0,82; 2,24) 0,25	1,45 (0,78; 2,83) 0,25	1,29 (0,74; 2,23) 0,37
Hyperbilirubinämie	28 (11,4)	8 (7,2)	0,04 (0,02; 0,11) 0,19	1,59 (0,75; 3,37) 0,26	1,66 (0,71; 4,36) 0,26	1,55 (0,7; 3,4) 0,28

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	229 (93,5)	51 (45,9)	0,48 (0,38; 0,57); < 0,01	2,03 (1,66; 2,5); < 0,01	16,65 (8,65; 33,65) < 0,01	6,26 (4,56; 8,6) < 0,01
Pruritus	169 (69,0)	26 (23,4)	0,46 (0,36; 0,55) < 0,01	2,95 (2,08; 4,17); < 0,01	7,22 (4,23; 12,68) < 0,01	4,64 (3,06; 7,02) < 0,01
Hautausschlag	135 (55,1)	18 (16,2)	0,39 (0,3; 0,48) < 0,01	3,4 (2,19; 5,26); < 0,01	6,31 (3,52; 11,81) < 0,01	4,94 (3,02; 8,08) < 0,01
Trockene Haut	77 (31,4)	4 (3,6)	0,28 (0,21; 0,35) < 0,01	8,72 (3,27; 23,23); < 0,01	12,2 (4,38; 47,24) < 0,01	9,94 (3,64; 27,17) < 0,01
Makulo-papulöser Hautausschlag	75 (30,6)	9 (8,1)	0,23 (0,15; 0,3) < 0,01	3,78 (1,96; 7,26) < 0,01	4,98 (2,36; 11,81) < 0,01	4,27 (2,14; 8,53) < 0,01
Erythem	60 (24,5)	1 (0,9)	0,24 (0,18; 0,29) < 0,01	27,18 (3,82; 193,66) < 0,01	35,5 (5,95; 1435,37) < 0,01	27,76 (3,85; 200,42) < 0,01
Exfoliation der Haut	51 (20,8)	2 (1,8)	0,19 (0,13; 0,25) < 0,01	11,55 (2,86; 46,61) < 0,01	14,27 (3,63; 123,45) < 0,01	12,49 (3,04; 51,31) < 0,01
Veränderung der Haarfarbe	48 (19,6)	0	0,2 (0,15; 0,25) < 0,01	44,16 (2,75; 709,79) < 0,01	54,76 (3,34; 896,74) < 0,01	NK
Vitiligo	40 (16,3)	4 (3,6)	0,13 (0,07; 0,19) < 0,01	4,53 (1,66; 12,35) < 0,01	5,20 (1,81; 20,54) < 0,01	3,7 (1,32; 10,38) 0,01
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	116 (47,3)	35 (31,5)	0,16 (0,05; 0,27) < 0,01	1,5 (1,11; 2,04) < 0,01	1,95 (1,19; 3,24) < 0,01	1,37 (0,94; 2) 0,11
Arthralgie	53 (21,6)	18 (16,2)	0,05 (0,03; 0,14) 0,22	1,33 (0,82; 2,17) 0,26	1,43 (0,77; 2,74) 0,26	1,05 (0,61; 1,8) 0,86
Rückenschmerzen	45 (18,4)	9 (8,1)	0,1 (0,03; 0,17) < 0,01	2,27 (1,15; 4,5) 0,02	2,54 (1,17; 6,16) 0,02	1,73 (0,84; 3,57) 0,14

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	231 (94,3)	56 (50,5)	0,44 (0,34; 0,54) < 0,01	1,87 (1,55; 2,25) < 0,01	16,04 (8,12; 33,6) < 0,01	5,27 (3,89; 7,15) < 0,01
Fieber	187 (76,3)	8 (7,2)	0,69 (0,62; 0,76) < 0,01	10,59 (5,41; 20,72) < 0,01	40,92 (18,6; 103,2) < 0,01	19,92 (9,79; 40,52) < 0,01
Müdigkeit	125 (51,0)	39 (35,1)	0,16 (0,05; 0,27) < 0,01	1,45 (1,1; 1,92) < 0,01	1,92 (1,18; 3,15) < 0,01	1,55 (1,08; 2,23) 0,02
Schüttelfrost	117 (47,8)	4 (3,6)	0,44 (0,37; 0,51) < 0,01	13,25 (5,02; 34,99) < 0,01	13,25 (5,02; 34,99) < 0,01	17,26 (6,37; 46,78) < 0,01
Periphere Ödeme	66 (26,9)	3 (2,7)	0,24 (0,18; 0,31) < 0,01	9,97 (3,2; 31,01) < 0,01	9,97 (3,2; 31,01) < 0,01	10,98 (3,45; 34,95) < 0,01
Asthenie	38 (15,5)	9 (8,1)	0,07 (0,01; 0,14) 0,033	1,91 (0,96; 3,82) 0,06	1,91 (0,96; 3,82) 0,06	1,77 (0,85; 3,66) 0,13
Gesichtsödeme	25 (10,2)	2 (1,8)	0,08 (0,04; 0,13) < 0,01	5,66 (1,37; 23,49) < 0,01	5,66 (1,37; 23,49) < 0,01	5,82 (1,38; 24,58) 0,02
Untersuchungen^d	132 (53,9)	37 (33,3)	0,21 (0,1; 0,31) < 0,01	1,62 (1,21; 2,16) < 0,01	2,33 (1,43; 3,85) < 0,01	1,78 (1,23; 2,56) < 0,01
Erhöhte AST	56 (22,9)	11 (9,9)	0,13 (0,05; 0,21) < 0,01	2,31 (1,26; 4,23) < 0,01	2,69 (1,32; 5,95) < 0,01	2,21 (1,15; 4,22) 0,02
Erhöhte ALT	51 (20,8)	12 (10,8)	0,1 (0,02; 0,18) 0,01	1,93 (1,07; 3,47) 0,02	2,17 (1,08; 4,67) 0,02	1,78 (0,95; 3,35) 0,07
Erhöhte Lipase	35 (14,3)	7 (6,3)	0,08 (0,02; 0,14) 0,01	2,27 (1,04; 4,94) 0,03	2,47 (1,04; 6,82) 0,03	1,97 (0,87; 4,46) 0,1

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herzerkrankungen	37 (15,1)	8 (7,2)	0,08 (0,01; 0,15) 0,02	2,1 (1,01; 4,35) 0,04	2,29 (1,001; 5,89) 0,04	1,99 (0,92; 4,3) 0,08
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	75 (30,6)	23 (20,7)	0,1 (0,004; 0,19) 0,04	1,48 (0,98; 2,23) 0,06	1,69 (0,966; 3,02) 0,06	1,2 (0,75; 1,92) 0,45
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	34 (13,9)	8 (7,2)	0,07 (0,002; 0,13) 0,04	1,93 (0,92; 4,02) 0,08	2,07 (0,9; 5,37) 0,08	1,49 (0,69; 3,24) 0,31
Psychiatrische Erkrankungen	45 (18,4)	18 (16,2)	0,02 (0,06; 0,11) 0,62	1,13 (0,69; 1,87) 0,66	1,16 (0,62; 2,25) 0,66	0,98 (0,57; 1,7) 0,94

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NK: nicht kalkulierbar; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Patienten mit mehreren unter der Behandlung aufgetretenen UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.

a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.

b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.

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

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

Alle unerwünschten Ereignisse – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Die 3-Jahres-Analyse bestätigt die Ergebnisse der Primäranalyse und es gab keine großen Veränderungen. Bei insgesamt 245 Patienten (100 %), die Tebentafusp erhielten, und 107 Patienten (96,4 %), die die Vergleichstherapie erhielten, traten unter der Behandlung UEs auf. Die Systemorganklassen, in denen am häufigsten unter der Behandlung aufgetretene UEs berichtet wurden (≥ 50 % der Patienten im Tebentafusp-Arm bzw. im Vergleichstherapie-Arm), waren Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (94,3 % vs. 51,4 %), Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (93,9 % vs. 47,8 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (82,0 % vs. 60,4 %), Untersuchungen (56,7 % vs. 34,2 %), Gefäßerkrankungen (54,3 % vs. 13,5 %), Erkrankungen des Nervensystems (53,9 % vs. 26,1 %) und Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (51,0 % vs. 31,5 %).

Unter der Behandlung aufgetretene UEs (PTs) mit der höchsten Inzidenz (≥ 30 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren Fieber (77,1 % vs. 8,1 %), Pruritus (70,2 % vs. 25,2 %), Hautausschlag (55,5 % vs. 18,0 %), Müdigkeit (51,8 % vs. 36,0 %), Übelkeit (51,0 % vs. 27,0 %), Erbrechen (30,6 % vs. 9,0 %), Schüttelfrost (51,4 % vs. 5,4 %), Hypotonie (38,8 % vs. 2,7 %), trockene Haut (31,4 % vs. 3,6 %), Kopfschmerzen (30,6 % vs. 9,0 %) und makulo-papulöser Hautausschlag (32,2 % vs. 9,9 %). Diese Ereignisse traten im Tebentafusp-Arm mit einer mehr als 10 Prozentpunkte höheren Häufigkeit auf als in den Vergleichstherapie-Armen und sind konsistent mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp (Tabelle 4-54).

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen finden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-54: Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a
Patienten mit jeglichem unter der Behandlung aufgetretenem UE	245 (100)	107 (96,4)	0,04 (0,001; 0,07) 0,04	1,04 (1,001; 1,08) < 0,01	20,55 (1,1; 385,14) < 0,01	4,46 (3,42; 5,82) < 0,01
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	65 (26,5)	17 (15,3)	0,11 (0,03; 0,2) 0,01	1,73 (1,07; 2,81) 0,02	1,99 (1,08; 3,84) 0,02	1,63 (0,95; 2,78) 0,08
Anämie	27 (11)	7 (6,3)	0,05 (0,01; 0,11) 0,12	1,75 (0,79; 3,89) 0,18	1,84 (0,75; 5,17) 0,18	1,55 (0,67; 3,59) 0,3
Lymphopenie	26 (10,6)	3 (2,7)	0,08 (0,03; 0,13) < 0,01	3,93 (1,21; 12,7) 0,01	4,27 (1,26; 22,48) 0,01	3,49 (1,05; 11,57) 0,04
Erkrankungen des Immunsystems	56 (22,9)	0 (0)	0,23 (0,18; 0,28) < 0,01	51,45 (3,21; 825,2) < 0,01	66,49 (4,07; 1086,73) < 0,01	NK
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^c	51 (20,8)	0 (0)	0,21 (0,16; 0,26) < 0,01	46,89 (2,92; 753,07) < 0,01	59,05 (3,61; 966,15) < 0,01	NK
Endokrine Erkrankungen	5 (2)	24 (21,6)	-0,2 (0,27; 0,12) < 0,01	0,09 (0,04; 0,24) < 0,01	0,08 (0,02; 0,21) < 0,01	0,07 (0,02; 0,17) < 0,01
Hypothyreose	3 (1,2)	14 (12,6)	-0,11 (0,18; 0,05) < 0,01	0,09 (0,03; 0,31) < 0,01	0,09 (0,02; 0,32) < 0,01	0,07 (0,02; 0,24) < 0,01
Hyperthyreose	2 (0,8)	12 (10,8)	-0,1 (0,16; 0,04) < 0,01	0,07 (0,02; 0,31) < 0,01	0,07 (0,01; 0,32) < 0,01	0,06 (0,01; 0,27) < 0,01
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	118 (48,2)	29 (26,1)	0,22 (0,12; 0,32) < 0,01	1,84 (1,31; 2,59) < 0,01	2,62 (1,57; 4,46) < 0,01	1,89 (1,25; 2,84) < 0,01
Verminderter Appetit	51 (20,8)	16 (14,4)	0,06 (0,02; 0,15) 0,13	1,44 (0,86; 2,42) 0,19	1,56 (0,82; 3,1) 0,19	1,21 (0,69; 2,13) 0,51
Hypophosphatämie	28 (11,4)	2 (1,8)	0,1 (0,05; 0,14) < 0,01	6,34 (1,54; 26,16) < 0,01	7,01 (1,71; 61,84) < 0,01	5,18 (1,23; 21,82) 0,03

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen des Nervensystems	132 (53,9)	29 (26,1)	0,28 (0,18; 0,38) < 0,01	2,06 (1,48; 2,88) < 0,01	3,3 (1,97; 5,61) < 0,01	2,41 (1,61; 3,61) < 0,01
Kopfschmerzen	77 (31,4)	12 (10,8)	0,21 (0,12; 0,29) < 0,01	2,91 (1,65; 5,12) < 0,01	3,77 (1,92; 8) < 0,01	2,96 (1,61; 5,45) < 0,01
Schwindel	33 (13,5)	9 (8,1)	0,05 (0,01; 0,12) 0,11	1,66 (0,82; 3,35) 0,16	1,76 (0,79; 4,35) 0,16	1,33 (0,63; 2,8) 0,46
Parästhesie	30 (12,2)	1 (0,9)	0,11 (0,07; 0,16) < 0,01	13,59 (1,88; 98,41) < 0,01	15,29 (2,47; 630,07) < 0,01	12,88 (1,75; 94,54) 0,01
Augenerkrankungen	86 (35,1)	16 (14,4)	0,21 (0,12; 0,3) < 0,01	2,44 (1,5; 3,95) < 0,01	3,2 (1,74; 6,21) < 0,01	2,5 (1,46; 4,27) < 0,01
Periorbitales Ödem	26 (10,6)	1 (0,9)	0,1 (0,06; 0,14) < 0,01	11,78 (1,62; 85,72) < 0,01	13,01 (2,08; 538,95) < 0,01	12,15 (1,65; 89,58) 0,01
Gefäßerkrankungen	133 (54,3)	15 (13,5)	0,41 (0,32; 0,5) < 0,01	4,02 (2,48; 6,52) < 0,01	7,56 (4,08; 14,84) < 0,01	5,26 (3,08; 8,98) < 0,01
Hypotonie	95 (38,8)	3 (2,7)	0,36 (0,29; 0,43) < 0,01	14,35 (4,65; 44,29) < 0,01	22,67 (7,21; 115,13) < 0,01	17,62 (5,58; 55,64) < 0,01
Hypertonie	41 (16,7)	8 (7,2)	0,1 (0,03; 0,16) < 0,01	2,32 (1,13; 4,79) 0,02	2,58 (1,14; 6,61) 0,02	2,22 (1,04; 4,74) 0,04
Hautrötung	25 (10,2)	1 (0,9)	0,09 (0,05; 0,14) < 0,01	11,33 (1,55; 82,54) < 0,01	12,45 (1,98; 516,67) < 0,01	11,14 (1,51; 82,32) 0,02

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	102 (41,6)	26 (23,4)	0,18 (0,08; 0,28) < 0,01	1,78 (1,23; 2,57) < 0,01	2,33 (1,37; 4,04) < 0,01	1,72 (1,11; 2,64) 0,01
Husten	46 (18,8)	12 (10,8)	0,08 (0,004; 0,16) 0,04	1,74 (0,96; 3,15) 0,06	1,9 (0,94; 4,13) 0,06	1,44 (0,76; 2,73) 0,27
Dyspnoe	35 (14,3)	7 (6,3)	0,08 (0,02; 0,14) 0,01	2,27 (1,04; 4,94) 0,03	2,47 (1,04; 6,82) 0,03	1,91 (0,84; 4,33) 0,12
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	201 (82)	67 (60,4)	0,22 (0,11; 0,32) < 0,01	1,36 (1,16; 1,6) < 0,01	3 (1,76; 5,1) < 0,01	1,71 (1,3; 2,26) < 0,01
Übelkeit	125 (51)	30 (27)	0,24 (0,14; 0,34) < 0,01	1,89 (1,36; 2,62) < 0,01	2,8 (1,69; 4,75) < 0,01	2,17 (1,45; 3,23) < 0,01
Erbrechen	75 (30,6)	10 (9)	0,22 (0,14; 0,3) < 0,01	3,4 (1,83; 6,32) < 0,01	4,44 (2,16; 10,08) < 0,01	3,67 (1,89; 7,1) < 0,01
Unterleibsschmerzen	66 (26,9)	17 (15,3)	0,12 (0,03; 0,2) < 0,01	1,76 (1,08; 2,85) 0,02	2,04 (1,1; 3,92) 0,02096	1,59 (0,93; 2,72) 0,09
Diarrhoe	66 (26,9)	22 (19,8)	0,07 (0,02; 0,16) 0,13	1,36 (0,89; 2,08) 0,18	1,49 (0,84; 2,71) 0,18	1,11 (0,68; 1,8) 0,69
Oberbauchschmerzen	56 (22,9)	14 (12,6)	0,1 (0,02; 0,18) 0,01	1,81 (1,06; 3,11) 0,03	2,05 (1,06; 4,19) 0,03	1,5 (0,83; 2,71) 0,18
Verstopfung	48 (19,6)	14 (12,6)	0,07 (0,01; 0,15) 0,08	1,55 (0,9; 2,7) 0,13	1,69 (0,86; 3,48) 0,13	1,2 (0,66; 2,18) 0,56
Leber- und Gallenerkrankungen	59 (24,1)	20 (18)	0,06 (0,03; 0,15) 0,18	1,34 (0,85; 2,11) 0,22	1,44 (0,8; 2,69) 0,22	1,26 (0,76; 2,1) 0,37
Hyperbilirubinämie	29 (11,8)	10 (9)	0,03 (0,04; 0,1) 0,41	1,31 (0,66; 2,6) 0,47	1,36 (0,61; 3,24) 0,47	1,28 (0,62; 2,63) 0,5

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	230 (93,9)	53 (47,8)	0,46 (0,36; 0,56) < 0,01	1,97 (1,61; 2,4) < 0,01	16,6 (8,52; 34,09) <0,01	6,16 (4,5; 8,41) <0,01
Pruritus	172 (70,2)	28 (25,2)	0,45 (0,35; 0,55) < 0,01	2,78 (2; 3,87) < 0,01	6,94 (4,09; 12,05) <0,01	4,38 (2,93; 6,54) <0,01
Hautausschlag	136 (55,5)	20 (18)	0,38 (0,28; 0,47) < 0,01	3,08 (2,04; 4,65) < 0,01	5,65 (3,21; 10,32) <0,01	4,42 (2,76; 7,07) <0,01
Makulo-papulöser Hautausschlag	79 (32,2)	11 (9,9)	0,22 (0,14; 0,3) < 0,01	3,25 (1,8; 5,87) < 0,01	4,31 (2,15; 9,43) <0,01	3,67 (1,95; 6,9) <0,01
Trockene Haut	77 (31,4)	4 (3,6)	0,28 (0,21; 0,35) < 0,01	8,72 (3,27; 23,23) < 0,01	12,2 (4,38; 47,24) <0,01	9,95 (3,64; 27,2) <0,01
Erythem	63 (25,7)	1 (0,9)	0,25 (0,19; 0,31) < 0,01	28,54 (4,01; 203,18) <0,01	37,88 (6,36; 1530,01) <0,01	29,53 (4,09; 213,02) <0,01
Exfoliation der Haut	53 (21,6)	2 (1,8)	0,2 (0,14; 0,26) < 0,01	12,01 (2,98; 48,39) <0,01	14,98 (3,81; 129,55) <0,01	13,04 (3,18; 53,52) <0,01
Veränderung der Haarfarbe	50 (20,4)	0 (0)	0,2 (0,15; 0,26) < 0,01	45,98 (2,86; 738,64) <0,01	57,6 (3,52; 942,78) <0,01	NK
Vitiligo	44 (18)	4 (3,6)	0,14 (0,08; 0,2) < 0,01	4,98 (1,84; 13,53) <0,01	5,84 (2,04; 22,96) <0,01	4,02 (1,44; 11,22) <0,01
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	125 (51)	35 (31,5)	0,2 (0,09; 0,3) < 0,01	1,62 (1,2; 2,19) <0,01	2,26 (1,38; 3,75) <0,01	1,42 (0,97; 2,08) 0,07
Arthralgie	62 (25,3)	19 (17,1)	0,08 (0,01; 0,17) 0,07	1,48 (0,93; 2,35) 0,1	1,64 (0,9; 3,08) 0,1	1,07 (0,63; 1,8) 0,81
Rückenschmerzen	53 (21,6)	11 (9,9)	0,12 (0,04; 0,19) < 0,01	2,18 (1,19; 4,02) <0,01	2,5 (1,22; 5,56) <0,01	1,57 (0,81; 3,02) 0,18
Myalgie	28 (11,4)	7 (6,3)	0,05 (0,01; 0,11) 0,1	1,81 (0,82; 4,02) 0,18	1,91 (0,78; 5,37) 0,18	1,52 (0,66; 3,49) 0,33
Schmerzen in den Extremitäten	25 (10,2)	4 (3,6)	0,07 (0,02; 0,12) 0,01	2,83 (1,01; 7,94) 0,04	3,03 (1,01; 12,29) 0,04	2,15 (0,74; 6,24) 0,16
Psychiatrische Erkrankungen	52 (21,2)	19 (17,1)	0,04 (0,05; 0,13) 0,35	1,24 (0,77; 1,99) 0,39	1,3 (0,71; 2,48) 0,39	1,03 (0,61; 1,75) 0,92
Schlaflosigkeit	27 (11)	6 (5,4)	0,06 (0,001; 0,11) 0,06	2,04 (0,87; 4,8) 0,11	2,16 (0,84; 6,61) 0,11	1,63 (0,67; 3,98) 0,28

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	231 (94,3)	57 (51,4)	0,43 (0,33; 0,53) <0,01	1,84 (1,53; 2,21) <0,01	15,47 (7,83; 32,37) <0,01	5,03 (3,72; 6,79) <0,01
Fieber	189 (77,1)	9 (8,1)	0,69 (0,62; 0,76) <0,01	9,51 (5,07; 17,86) <0,01	37,74 (17,68; 90,53) <0,01	17,9 (9,15; 35,02) <0,01
Müdigkeit	127 (51,8)	40 (36)	0,16 (0,05; 0,27) <0,01	1,44 (1,09; 1,9) <0,01	1,91 (1,18; 3,12) <0,01	1,53 (1,07; 2,18) 0,02
Schüttelfrost	126 (51,4)	6 (5,4)	0,46 (0,39; 0,54) <0,01	9,51 (4,33; 20,92) <0,01	18,4 (7,76; 53,21) <0,01	12,3 (5,42; 27,93) <0,01
Periphere Ödeme	71 (29)	4 (3,6)	0,25 (0,19; 0,32) <0,01	8,04 (3,01; 21,47) <0,01	10,86 (3,89; 42,15) <0,01	8,35 (3,05; 22,9) <0,01
Asthenie	37 (15,1)	9 (8,1)	0,07 (0,002; 0,14) 0,04	1,86 (0,93; 3,73) 0,09	2,01 (0,91; 4,93) 0,09	1,72 (0,83; 3,57) 0,15
Gesichtsödeme	25 (10,2)	2 (1,8)	0,08 (0,04; 0,13) <0,01	5,66 (1,37; 23,49) <0,01	6,17 (1,49; 54,69) <0,01	5,82 (1,38; 24,58) 0,02
Untersuchungen^d	139 (56,7)	38 (34,2)	0,23 (0,12; 0,33) <0,01	1,66 (1,25; 2,19) <0,01	2,51 (1,54; 4,14) <0,01	1,78 (1,24; 2,54) <0,01
Erhöhte AST	63 (25,7)	12 (10,8)	0,15 (0,07; 0,23) <0,01	2,38 (1,34; 4,23) <0,01	2,85 (1,44; 6,09) <0,01	2,23 (1,2; 4,15) 0,01
Erhöhte ALT	58 (23,7)	13 (11,7)	0,12 (0,04; 0,2) <0,01	2,02 (1,16; 3,53) <0,01	2,33 (1,19; 4,88) <0,01	1,87 (1,02; 3,42) 0,04
Erhöhte Lipase	40 (16,3)	8 (7,2)	0,09 (0,02; 0,16) <0,01	2,27 (1,1; 4,68) 0,02	2,51 (1,11; 6,43) 0,02	1,87 (0,87; 4) 0,11
Erhöhte ALP	26 (10,6)	2 (1,8)	0,09 (0,04; 0,13) <0,01	5,89 (1,42; 24,38) <0,01	6,45 (1,57; 56,99) <0,01	5,36 (1,27; 22,67) 0,02

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herzerkrankungen	40 (16,3)	9 (8,1)	0,08 (0,01; 0,15) 0,02	2,01 (1,01; 4) 0,05	2,21 (1; 5,38) 0,05	1,82 (0,88; 3,78) 0,11
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	88 (35,9)	24 (21,6)	0,14 (0,05; 0,24) <0,01	1,66 (1,12; 2,46) <0,01	2,03 (1,18; 3,59) <0,01	1,22 (0,77; 1,92) 0,4
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	46 (18,8)	10 (9)	0,1 (0,03; 0,17) <0,01	2,08 (1,09; 3,98) 0,02	2,33 (1,1; 5,4) 0,02	1,43 (0,72; 2,86) 0,31

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NK: nicht kalkulierbar; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Patienten mit mehreren unter der Behandlung aufgetretenen UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.

a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.

Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.

b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.

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

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

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – Primäranalyse (Oktober 2020)

Insgesamt traten bei 133 Patienten (54,3 %) im Tebentafusp-Arm und bei 40 Patienten (36,0 %) im Vergleichstherapie-Arm unter der Behandlung aufgetretene UEs eines Grades ≥ 3 auf. Bereinigt um die Exposition lagen die Inzidenzraten bei 143,8 bzw. 95,0 pro 100 Patientenjahre. Systemorganklassen, in denen unter der Behandlung aufgetretene UEs vom Grad ≥ 3 am häufigsten berichtet wurden (≥ 10 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder Vergleichstherapie-Arm), waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (20,0 % vs. 0 %), Untersuchungen (15,1 % vs. 8,1 %) und Gefäßerkrankungen (11,4 % vs. 2,7 %).

Unter der Behandlung aufgetretene UEs (PTs) des Grades ≥ 3 mit der höchsten Inzidenz (≥ 5 % der Patienten im Tebentafusp- oder Vergleichstherapie-Arm) waren Hautausschlag (9,4 % vs. 0 %), Hypertonie (8,6 % vs. 2,7 %), makulo-papulöser Hautausschlag (8,6 % vs. 0 %), erhöhte AST, Müdigkeit (jeweils 5,3 % vs. 0,9 %) und erhöhte Lipase (4,1 % vs. 5,4 %) (Tabelle 4-55).

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-55: Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 , aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Patienten mit jeglichem unter der Behandlung aufgetretenem UE des Grades ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	0,18 (0,07; 0,29) <0,01	1,51 (1,15; 1,98) <0,01	2,1 (1,3; 3,45) <0,01	1,93 (1,35; 2,75) <0,01
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	9 (3,7)	2 (1,8)	0,02 (0,02; 0,05) 0,28	2,04 (0,45; 9,28) 0,51	2,08 (0,42; 20,05) 0,51	1,5 (0,32; 7,02) 0,61
Harnwegsinfektion	3 (1,2)	0	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,6)	2 (1,8)	-0,002 (0,03; 0,03) 0,91	0,906 (0,168; 4,874) 1	0,91 (0,13; 10,15) 1	0,79 (0,14; 4,38) 0,79
Tumorschmerzen	3 (1,2)	0	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (4,1)	2 (1,8)	0,02 (0,01; 0,06) 0,2	2,27 (0,51; 10,17) 0,35	2,32 (0,48; 22,08) 0,35	2,12 (0,46; 9,72) 0,33
Lymphopenie	7 (2,9)	0	0,03 (0,01; 0,05) <0,01	6,83 (0,39; 118,53) 0,1	7,01 (0,4; 123,88) 0,1	NK
Thrombopenie	1 (0,4)	2 (1,8)	-0,01 (0,04; 0,01) 0,29	0,23 (0,02; 2,47) 0,23	0,22 (0,004; 4,35) 0,23	0,15 (0,01; 1,66) 0,12
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	15 (6,1)	5 (4,5)	0,02 (0,03; 0,07) 0,52	1,36 (0,51; 3,65) 0,63	1,38 (0,46; 4,99) 0,63	1,21 (0,44; 3,33) 0,72
Hypophosphatämie	10 (4,1)	1 (0,9)	0,03 (0,001; 0,06) 0,04	4,53 (0,59; 34,96) 0,18	4,67 (0,65; 204,79) 0,18	3,89 (0,5; 30,5) 0,2
Dehydrierung	0	2 (1,8)	-0,02 (0,04; 0,01) 0,16	0,09 (0,004; 1,88) 0,10	0,09 (0,004; 1,87); 0,10	NK
Erkrankungen des Nervensystems	7 (2,9)	6 (5,4)	-0,03 (0,07; 0,02) 0,29	0,53 (0,18; 1,54) 0,24	0,52 (0,15; 1,91) 0,24	0,45 (0,15; 1,35) 0,15
Synkope	3 (1,2)	0	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Gefäßerkrankungen	28 (11,4)	3 (2,7)	0,09 (0,04; 0,14) <0,01	4,23 (1,31; 13,62) <0,01	4,63 (1,38; 24,33) <0,01	3,97 (1,2; 13,08) 0,02
Hypertonie	21 (8,6)	3 (2,7)	0,06 (0,01; 0,1) 0,01	3,17 (0,97; 10,41) 0,04	3,37 (0,97; 18) 0,04	2,83 (0,84; 9,53) 0,09
Hypotonie	8 (3,3)	0	0,033 (0,01; 0,055) <0,01	7,74 (0,45; 132,93) 0,06	7,98 (0,46; 139,51) 0,06	NK
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (2,9)	7 (6,3)	-0,03 (0,08; 0,02) 0,17	0,45 (0,16; 1,26) 0,14	0,44 (0,13; 1,5) 0,14	0,4 (0,14; 1,16) 0,09
Lungenembolie	2 (0,8)	4 (3,6)	-0,03 (0,06; 0,01) 0,13	0,23 (0,04; 1,22) 0,08	0,22 (0,02; 1,57) 0,08	0,2 (0,04; 1,07) 0,06
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,3)	8 (7,2)	-0,02 (0,08; 0,04) 0,5	0,74 (0,31; 1,73) 0,47	0,72 (0,27; 2,08) 0,47	0,63 (0,26; 1,53) 0,31
Übelkeit	5 (2,0)	1 (0,9)	0,01 (0,01; 0,04) 0,37	2,27 (0,27; 19,16) 0,67	2,29 (0,25; 109,31) 0,67	1,97 (0,23; 16,96) 0,54
Unterleibsschmerzen	4 (1,6)	3 (2,7)	-0,01 (0,05; 0,02) 0,54	0,6 (0,14; 2,65) 0,68	0,6 (0,1; 4,16) 0,68	0,58 (0,13; 2,61) 0,48
Diarrhoe	3 (1,2)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,02) 0,38	0,45 (0,09; 2,21) 0,38	0,45 (0,06; 3,39) 0,38	0,33 (0,06; 1,67) 0,18
Erbrechen	3 (1,2)	0	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK
Colitis	0	2 (1,8)	-0,02 (0,04; 0,01) 0,15	0,09 (0,004; 1,88) 0,1	0,09 (0,004; 1,87) 0,1	NK
Leber- und Gallenerkrankungen	15 (6,1)	5 (4,5)	0,02 (0,03; 0,07) 0,52	1,36 (0,51; 3,65) 0,63	1,38 (0,46; 4,99) 0,63	1,25 (0,45; 3,44) 0,67
Hyperbilirubinämie	8 (3,3)	5 (4,5)	-0,01 (0,06; 0,03) 0,59	0,73 (0,24; 2,17) 0,55	0,72 (0,2; 2,85) 0,56	0,66 (0,22; 2,04) 0,47

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	49 (20,0)	0	0,2 (0,15; 0,25) <0,01	45,07 (2,81; 724,21) <0,01	56,18 (3,43; 919,64) <0,01	NK
Hautausschlag	23 (9,4)	0	0,09 (0,06; 0,13) <0,01	21,4 (1,31; 349,16) <0,01	23,55 (1,42; 391,37) <0,01	NK
Makulo-papulöser Hautausschlag	21 (8,6)	0	0,09 (0,05; 0,12) <0,01	19,58 (1,2; 320,32) <0,01	21,36 (1,28; 355,82) <0,01	NK
Pruritus	11 (4,5)	0	0,05 (0,02; 0,07) <0,01	10,47 (0,62; 176,14) <0,01	10,94 (0,64; 187,26) <0,01	NK
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	21 (8,6)	2 (1,8)	0,07 (0,03; 0,11) <0,01	4,76 (1,14; 19,94) 0,02	5,09 (1,21; 45,6) 0,018	4,76 (1,12; 20,31) 0,04
Müdigkeit	13 (5,3)	1 (0,9)	0,04 (0,01; 0,08) <0,01	5,89 (0,78; 44,47) 0,07	6,14 (0,9; 264) 0,07	5,65 (0,74; 43,22) 0,1
Fieber	9 (3,7)	1 (0,9)	0,03 (0,002; 0,06) 0,06	4,08 (0,52; 31,79) 0,18	4,18 (0,57; 185,37) 0,18	4,11 (0,52; 32,46) 0,18
Untersuchungen ^c	37 (15,1)	9 (8,1)	0,07 (0,002; 0,14) 0,04	1,86 (0,93; 3,73) 0,09	2,01 (0,91; 4,93) 0,09	1,79 (0,86; 3,71) 0,12
Erhöhte AST	13 (5,3)	1 (0,9)	0,04 (0,01; 0,08) <0,01	5,89 (0,78; 44,47) 0,07	6,14 (0,9; 264) 0,07	5,45 (0,71; 41,8) 0,1
Erhöhte Lipase	10 (4,1)	6 (5,4)	-0,01 (0,06; 0,04) 0,6	0,76 (0,28; 2,03) 0,59	0,75 (0,24; 2,56) 0,59	0,66 (0,24; 1,84) 0,43
Erhöhte ALT	8 (3,3)	2 (1,8)	0,02 (0,02; 0,05) 0,39	1,81 (0,39; 8,4) 0,73	1,84 (0,36; 18,04) 0,73	1,8 (0,38; 8,48) 0,46
Erhöhte GGT	4 (1,6)	0	0,02 (0; 0,03) 0,04	4,1 (0,22; 75,46) 0,31	4,16 (0,22; 77,85) 0,31	NK
Erhöhte Blut-ALP	3 (1,2)	0	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Augenerkrankungen	3 (1.2)	2 (1.8)	-0,01 (0,03; 0,02) 0,69	0,68 (0,12; 4,01) 0,65	0,68 (0,08; 8,21) 0,65	0,67 (0,11; 3,99) 0,66
Erkrankungen des Immunsystems	3 (1.2)	0 (0)	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (1.6)	2 (1.8)	-0,002 (0,03; 0,03) 0,91	0,91 (0,17; 4,87) 1	0,91 (0,13; 10,15) 1	0,8 (0,15; 4,4) 0,8

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NK: nicht kalkulierbar; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Patienten mit mehreren unter der Behandlung aufgetretenen UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.

a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.

Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.

b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.

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

Unerwünschte Ereignisse nach Schweregrad – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Die 3-Jahres-Analyse bestätigt die Ergebnisse der Primäranalyse und es gab keine großen Veränderungen. Insgesamt traten bei 148 Patienten (60,4 %) im Tebentafusp-Arm und bei 43 Patienten (38,7 %) im Vergleichstherapie-Arm unter der Behandlung aufgetretene UEs eines Grades ≥ 3 auf. Systemorganklassen, in denen unter der Behandlung aufgetretene UEs vom Grad ≥ 3 am häufigsten berichtet wurden (≥ 10 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder Vergleichstherapie-Arm), waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (20,4 % vs. 0 %), Untersuchungen (16,7 % vs. 8,1 %) und Gefäßerkrankungen (12,2 % vs. 2,7 %).

Unter der Behandlung aufgetretene UEs (PTs) des Grades ≥ 3 mit der höchsten Inzidenz (≥ 5 % der Patienten im Tebentafusp- oder Vergleichstherapie-Arm) waren Hautausschlag (9,0 % vs 0 %), Hypertonie (9,0 % vs. 2,7 %), makulo-papulöser Hautausschlag (9,0 % vs. 0 %), erhöhte AST (6,9 % vs. 0,9 %), Müdigkeit (5,3 % vs. 0,9 %) und erhöhte Lipase (4,5 % vs. 5,4 %) (Tabelle 4-56).

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen finden sich in Anhang 4-G.

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

Tabelle 4-56: Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 , aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Patienten mit jeglichem unter der Behandlung aufgetretenem UE des Grades ≥ 3	148 (60,4)	43 (38,7)	0,22 (0,11; 0,33) <0,01	1,56 (1,21; 2,01) <0,01	2,41 (1,49; 3,93) <0,01	1,93 (1,37; 2,72) <0,01
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	12 (4,9)	2 (1,8)	0,03 (0,01; 0,07) 0,1	2,72 (0,62; 11,94) 0,24	2,8 (0,61; 26,19) 0,24	1,79 (0,4; 8,15) 0,45
Harnwegsinfektion	3 (1,2)	0 (0)	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,6)	1 (0,9)	0,01 (0,02; 0,03) 0,54	1,81 (0,21; 16,03) 1	1,82 (0,18; 90,68) 1	1,57 (0,17; 14,22) 0,69
Tumorschmerzen	3 (1,2)	0 (0)	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	11 (4,5)	3 (2,7)	0,02 (0,02; 0,06) 0,38	1,66 (0,47; 5,84) 0,56	1,69 (0,43; 9,63) 0,56	1,56 (0,43; 5,62) 0,5
Lymphopenie	8 (3,3)	0 (0)	0,03 (0,01; 0,06) <0,01	7,74 (0,45; 132,93) 0,06	7,98 (0,46; 139,51) 0,06	NK
Thrombopenie	1 (0,4)	2 (1,8)	-0,01 (0,04; 0,01) 0,29	0,23 (0,02; 2,47) 0,23	0,22 (0,004; 4,35) 0,23	0,14 (0,01; 1,63) 0,12
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	17 (6,9)	5 (4,5)	0,02 (0,03; 0,07) 0,34	1,54 (0,58; 4,07) 0,48	1,58 (0,54; 5,62) 0,48	1,3 (0,48; 3,55) 0,61
Hypophosphatämie	10 (4,1)	1 (0,9)	0,03 (0,001; 0,06) 0,04	4,53 (0,59; 34,96) 0,18	4,67 (0,65; 204,79) 0,18	3,76 (0,48; 29,6) 0,21
Dehydrierung	0 (0)	2 (1,8)	-0,02 (0,04; 0,01) 0,15	0,09 (0,004; 1,88) 0,1	0,09 (0,004; 1,87) 0,1	NK
Erkrankungen des Nervensystems	8 (3,3)	6 (5,4)	-0,02 (0,07; 0,03) 0,38	0,6 (0,22; 1,7) 0,38	0,59 (0,18; 2,12) 0,38	0,48 (0,16; 1,41) 0,18
Synkope	3 (1,2)	0 (0)	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Gefäßerkrankungen	30 (12,2)	3 (2,7)	0,1 (0,04; 0,15) <0,01	4,53 (1,41; 14,53) <0,01	5,01 (1,51; 26,21) <0,01	4,2 (1,28; 13,81) 0,02
Hypertonie	22 (9)	3 (2,7)	0,06 (0,02; 0,11) <0,01	3,32 (1,02; 10,87) 0,04	3,54 (1,03; 18,89) 0,04	2,91 (0,87; 9,75) 0,08
Hypotonie	9 (3,7)	0 (0)	0,04 (0,01; 0,06) <0,01	8,65 (0,51; 147,32) 0,06	8,96 (0,52; 155,29) 0,06	NK
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	9 (3,7)	8 (7,2)	-0,04 (0,09; 0,02) 0,2	0,51 (0,2; 1,29) 0,18	0,49 (0,16; 1,51) 0,18	0,41 (0,16; 1,08) 0,07
Lungenembolie	3 (1,2)	5 (4,5)	-0,03 (0,07; 0,01) 0,12	0,27 (0,07; 1,12) 0,11	0,26 (0,04; 1,39) 0,11	0,21 (0,05; 0,89) 0,03
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	13 (5,3)	9 (8,1)	-0,03 (0,09; 0,03) 0,34	0,65 (0,29; 1,49) 0,34	0,64 (0,24; 1,74) 0,34	0,55 (0,23; 1,3) 0,17
Übelkeit	6 (2,5)	1 (0,9)	0,02 (0,01; 0,04) 0,25	2,72 (0,33; 22,31) 0,44	2,76 (0,33; 128,09) 0,44	2,4 (0,29; 20,05) 0,42
Unterleibsschmerzen	5 (2)	3 (2,7)	-0,01 (0,04; 0,03) 0,71	0,76 (0,18; 3,1) 0,71	0,75 (0,14; 4,92) 0,71	0,67 (0,16; 2,84) 0,59
Diarrhoe	3 (1,2)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,02) 0,38	0,45 (0,09; 2,21) 0,38	0,45 (0,06; 3,39) 0,38	0,33 (0,06; 1,67) 0,18
Erbrechen	3 (1,2)	0 (0)	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK
Colitis	0 (0)	2 (1,8)	-0,02 (0,04; 0,01) 0,15	0,09 (0,004; 1,88) 0,1	0,09 (0,004; 1,87) 0,1	NK
Leber- und Gallenerkrankungen	16 (6,5)	6 (5,4)	0,01 (0,04; 0,06) 0,67	1,21 (0,49; 3,01) 0,81	1,22 (0,44; 3,92) 0,81	1,1 (0,43; 2,83) 0,84
Hyperbilirubinämie	8 (3,3)	6 (5,4)	-0,02 (0,07; 0,03) 0,38	0,6 (0,22; 1,7) 0,38	0,59 (0,18; 2,12) 0,38	0,54 (0,19; 1,58) 0,26

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	50 (20,4)	0 (0)	0,2 (0,15; 0,26) <0,01	45,98 (2,86; 738,64) <0,01	57,6 (3,52; 942,77) <0,01	NK
Hautausschlag	22 (9)	0 (0)	0,09 (0,05; 0,13) <0,01	20,49 (1,25; 334,74) <0,01	22,45 (1,35; 373,52) <0,01	NK
Makulo-papulöser Hautausschlag	22 (9)	0 (0)	0,09 (0,05; 0,13) <0,01	20,49 (1,25; 334,74) <0,01	22,45 (1,35; 373,52) <0,01	NK
Pruritus	11 (4,5)	0 (0)	0,05 (0,02; 0,07) <0,01	10,47 (0,62; 176,14) 0,02	10,94 (0,64; 187,26) 0,02	NK
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	23 (9,4)	2 (1,8)	0,08 (0,03; 0,12) <0,01	5,21 (1,25; 21,72) <0,01	5,63 (1,35; 50,11) <0,01	5,26 (1,24; 22,29) 0,02
Müdigkeit	13 (5,3)	1 (0,9)	0,04 (0,01; 0,08) <0,01	5,89 (0,78; 44,47) 0,07	6,14 (0,9; 264) 0,07	5,65 (0,74; 43,24) 0,1
Fieber	11 (4,5)	1 (0,9)	0,04 (0,01; 0,07) 0,02	4,98 (0,65; 38,13) 0,11	5,16 (0,73; 224,36) 0,11	5,05 (0,65; 39,1) 0,12
Untersuchungen ^c	41 (16,7)	9 (8,1)	0,09 (0,02; 0,16) 0,01	2,06 (1,04; 4,1) 0,03	2,27 (1,04; 5,53) 0,03	1,9 (0,92; 3,92) 0,08
Erhöhte AST	17 (6,9)	1 (0,9)	0,06 (0,02; 0,1) <0,01	7,7 (1,04; 57,16) 0,02	8,17 (1,25; 345,34) 0,02	6,68 (0,88; 50,46) 0,07
Erhöhte Lipase	11 (4,5)	6 (5,4)	-0,01 (0,06; 0,04) 0,72	0,83 (0,32; 2,19) 0,79	0,82 (0,27; 2,79) 0,79	0,71 (0,26; 1,92) 0,49
Erhöhte ALT	10 (4,1)	2 (1,8)	0,02 (0,01; 0,06) 0,2	2,27 (0,51; 10,17) 0,35	2,32 (0,48; 22,08) 0,35	2,12 (0,46; 9,71) 0,33
Erhöhte GGT	5 (2)	0 (0)	0,02 (0,003; 0,04) 0,02	5,01 (0,28; 89,79) 0,33	5,1 (0,28; 93,04) 0,33	NK
Erhöhte Amylase	3 (1,2)	1 (0,9)	0,003 (0,02; 0,03) 0,78	1,36 (0,14; 12,92) 1	1,36 (0,11; 72,21) 1	1,12 (0,11; 11,05) 0,92
Erhöhte Blut-ALP	3 (1,2)	0 (0)	0,01 (0,002; 0,03) 0,081	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herzerkrankungen	4 (1,6)	1 (0,9)	0,01 (0,02; 0,03) 0,54	1,81 (0,21; 16,03) 1	1,82 (0,18; 90,68) 1	0,55 (0,05; 5,85) 0,62
Augenerkrankungen	5 (2)	2 (1,8)	0,002 (0,03; 0,03) 0,88	1,13 (0,22; 5,75) 1	1,14 (0,18; 12,1) 1	0,88 (0,17; 4,64) 0,88
Erkrankungen des Immunsystems	5 (2)	0 (0)	0,02 (0,003; 0,04) 0,02	5,01 (0,28; 89,79) 0,33	5,1 (0,28; 93,04) 0,33	NK
Zytokin-Freisetzungssyndrom	3 (1,2)	0 (0)	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,2)	0 (0)	0,01 (0,002; 0,03) 0,08	3,19 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,17; 62,84) 0,56	NK
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	4 (1,6)	2 (1,8)	-0,002 (0,03; 0,03) 0,91	0,91 (0,17; 4,87) 1	0,91 (0,13; 10,15) 1	0,8 (0,15; 4,37) 0,8

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NK: nicht kalkulierbar; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Patienten mit mehreren unter der Behandlung aufgetretenen UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.

a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.

Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.

b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.

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

Unerwünschte Ereignisse nach Kausalität

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

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

Unter der Behandlung aufgetretene UEs eines Grades ≥ 3 , die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden, wurden bei 109 Patienten (44,5 %) im Tebentafusp-Arm und bei 19 Patienten (17,1 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs (PTs) des Grades ≥ 3 mit der höchsten Inzidenz (≥ 5 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren Hautausschlag (9,4 % vs. 0 %), makulo-papulöser Hautausschlag (8,6 % vs. 0 %) und erhöhte Lipase (3,7 % vs. 5,4 %) (Tabelle 4-57).

Tabelle 4-57: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei $\geq 10\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)

In diesem Abschnitt wird die Analyse der AESIs Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), Leberfunktionstest (LFT)-Erhöhung und Hautausschlag dargestellt, die für diese Studie prospektiv definiert wurden.

Zusammenfassung der AESIs**Primäranalyse (Oktober 2020)** (Tabelle 4-58)Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Basierend auf der Beurteilung des Prüfers wurde bei 51 Patienten (20,8 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichstherapie-Arm ein UE als CRS gemeldet. Im Tebentafusp-Arm traten diese Ereignisse in den ersten Wochen der Behandlung auf; die Häufigkeit solcher Ereignisse nahm im weiteren Verlauf der Behandlung ab (Abbildung 23; weitere KM-Kurven finden sich in Anhang 4-G). Alle diese Ereignisse wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen. Zwei Patienten (0,8 %), die Tebentafusp erhielten, hatten ein CRS des Grades ≥ 3 . Basierend auf der Beurteilung des Prüfers wurde bei 51 Patienten (20,8 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichstherapie-Arm ein UE als CRS gemeldet; alle diese Ereignisse wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen. Zwei Patienten (0,8 %), die Tebentafusp erhielten, hatten ein CRS des Grades 3; es gab keine CRS-Ereignisse des Grades 4 oder 5. Schwerwiegende CRS-Ereignisse wurden bei 24 Patienten (9,8 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Oktober 2020) waren alle CRS-Ereignisse abgeklungen. Ein Patient (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten ein CRS-Ereignis, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte.

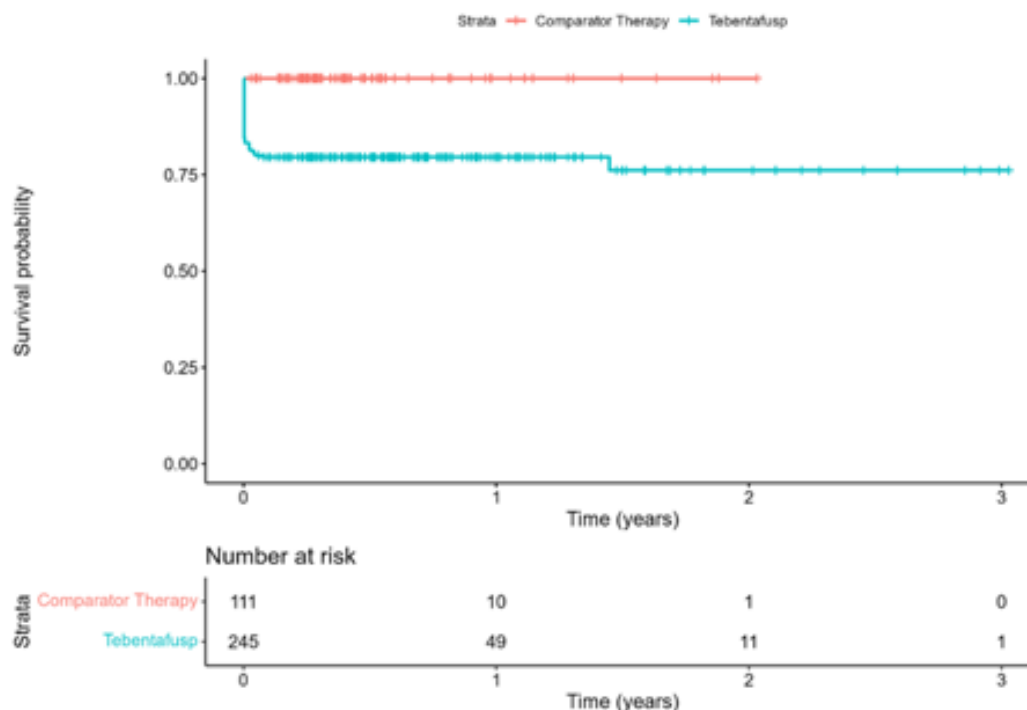


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurve für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Hautausschlag

Bei 203 Patienten (82,9 %) im Tebentafusp-Arm und bei 31 Patienten (27,9 %) im Vergleichstherapie-Arm wurde ein UE als Hautausschlag gemeldet (HR 6,63 [95 %-KI: 4,52; 9,73]; $p < 0,01$). Im Tebentafusp-Arm traten diese Ereignisse in den ersten Wochen der Behandlung auf; die Häufigkeit solcher Ereignisse nahm im weiteren Verlauf der Behandlung ab, während die Ereignisse im Vergleichstherapie-Arm über einen längeren Zeitverlauf auftraten (Abbildung 24; weitere KM-Kurven finden sich in Anhang 4-G). Im Tebentafusp-Arm wurden alle diese Ereignisse und im Vergleichstherapie-Arm bei 27 Patienten (24,3 %) als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet (HR 7,57 [95 %-KI: 5,04; 11,37]; $p < 0,01$). 45 Patienten (18,4 %), die Tebentafusp erhielten, hatten einen Hautausschlag des Grades 3; es gab keine Hautausschlag-Ereignisse des Grades 4 oder 5. Schwerwiegende Hautausschlag-Ereignisse wurden bei 12 Patienten (4,9 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Alle schwerwiegenden Hautausschlag-Ereignisse im Tebentafusp-Arm wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. 12 Patienten (4,9 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten einen Hautausschlag, der zu einem Krankenhausaufenthalt führte und als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Keine Patienten im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten ein Hautausschlag-Ereignis, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte.

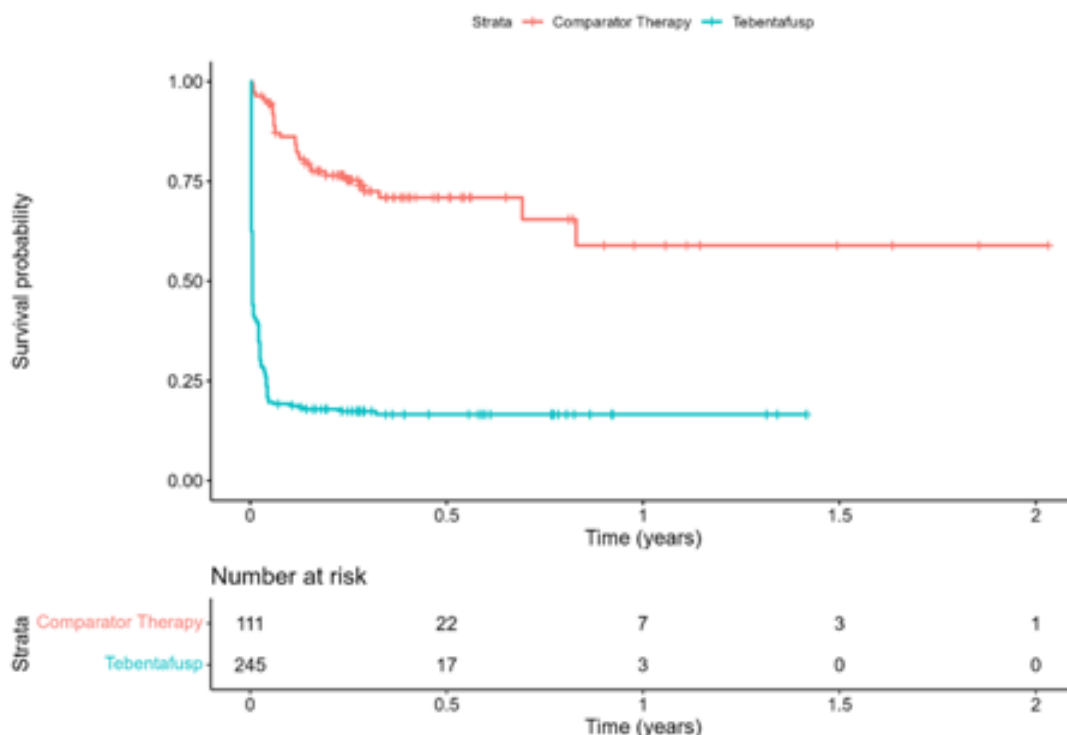


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurve für Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Leberfunktionstest (LFT)-Erhöhung

Bei 99 Patienten (40,4 %) im Tebentafusp-Arm und bei 32 Patienten (28,8 %) im Vergleichstherapie-Arm wurde ein UE als LFT-Erhöhung gemeldet (HR 1,48 [95 %-KI: 0,99; 2,21]; $p = 0,054$). Im Tebentafusp-Arm traten diese Ereignisse in den ersten Wochen der Behandlung auf; die Häufigkeit solcher Ereignisse nahm im weiteren Verlauf der Behandlung ab, während die Ereignisse im Vergleichstherapie-Arm über einen längeren Zeitverlauf auftraten (Abbildung 25; weitere KM-Kurven finden sich in Anhang 4-G). Im Tebentafusp-Arm wurden die Ereignisse bei 80 Patienten (32,7 %) und im Vergleichstherapie-Arm bei 16 Patienten (14,4 %) als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet (HR 2,42 [95 %-KI: 1,41; 4,15]; $p < 0,01$). 28 Patienten (11,4 %), die Tebentafusp erhielten und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten eine LFT-Erhöhung des Grades 3 (HR 1,77 [95 %-KI: 0,77; 4,06]; $p = 0,18$); ein Patient (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm eine LFT-Erhöhung des Grades 4. Es gab keine LFT-Erhöhung des Grades 5. Schwerwiegende LFT-Erhönungen wurden bei 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und bei 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet (HR 1,05 [95 %-KI: 0,27; 3,99]; $p = 0,95$). Die schwerwiegenden LFT-Erhönungen wurden bei 5 Patienten (2,0 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinem Patienten im Vergleichstherapie-Arm als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. 7 Patienten (2,9 %) im Tebentafusp-Arm und 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten eine LFT-Erhöhung, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte (HR 0,90 [95 %-KI: 0,23; 3,54]; $p = 0,88$). Bei 5 Patienten (2,0 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinem Patienten im Vergleichstherapie-Arm wurden diese Ereignisse als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Ein Patient (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und kein Patient im Vergleichstherapie-Arm hatten eine LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte. Das Ereignis im Tebentafusp-Arm wurde als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet.

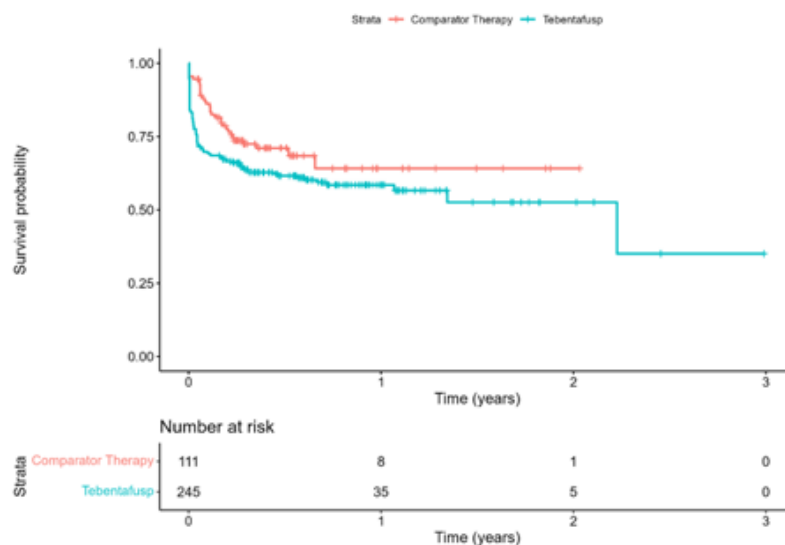


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurve für LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Tabelle 4-58: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gesamtzusammenfassung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Zytokin-Freisetzungssyndrom	51 (20,8)	0	0,21 (0,16; 0,26); < 0,01	46,89 (2,92; 753,07); < 0,01	59,05 (3,61; 966,15); < 0,01	NK
Zytokin-Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3	2 (0,8)	0	0,01 (-0,003; 0,02); 0,16	2,28 (0,11; 47,03); 1	2,29 (0,11; 48,09); 1	NK
Schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom	24 (9,8)	0	0,10 (0,06; 0,14); < 0,01	22,31 (1,37; 363,58); < 0,01	24,67 (1,49; 409,39); < 0,01	NK
Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,01); 0,32	1,37 (0,06; 33,27); 1	1,37 (0,06; 33,85); 1	NK
Hautausschlag	203 (82,9)	31 (27,9)	0,55 (0,45; 0,65); < 0,01	2,97 (2,19; 4,02); < 0,01	12,35 (7,10; 22,0); < 0,01	6,63 (4,52; 9,73); < 0,01
Hautausschlag in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	203 (82,9)	27 (24,3)	0,59 (0,49; 0,68); < 0,01	3,41 (2,44; 4,75); < 0,01	14,88 (8,43; 27,01); < 0,01	7,57 (5,04; 11,37); < 0,01

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Hautausschlag nach höchstem CTCAE-Grad						
1	66 (26,9)	24 (21,6)	0,05 (-0,04; 0,15); 0,27	1,25 (0,83; 1,88); 0,30	1,34 (0,77; 2,39); 0,30	1,37 (0,86; 2,19); 0,18
2	92 (37,6)	7 (6,3)	0,31 (0,24; 0,39); < 0,01	5,96 (2,86; 12,42); < 0,01	8,89 (3,93; 23,64); < 0,01	7,33 (3,40; 15,81); < 0,01
3	45 (18,4)	0	0,18 (0,14; 0,23); < 0,01	41,43 (2,58; 666,51); < 0,01	50,61 (3,09; 829,41); < 0,01	NK
4	0	0	NK	NK	NK	NK
5	0	0	NK	NK	NK	NK
Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3	45 (18,4)	0	0,18 (0,14; 0,23); < 0,01	41,43 (2,58; 666,51); < 0,01	50,61 (3,09; 829,41); < 0,01	NK
Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	45 (18,4)	0	0,18 (0,14; 0,23); < 0,01	41,43 (2,58; 666,51); < 0,01	50,61 (3,09; 829,41); < 0,01	NK
Schwerwiegender Hautausschlag	12 (4,9)	0	0,05 (0,02; 0,08); < 0,01	11,38 (0,68; 190,55); 0,02	11,94 (0,70; 203,46); 0,02	NK
Schwerwiegender Hautausschlag, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	12 (4,9)	0	0,05 (0,02; 0,08); < 0,01	11,38 (0,68; 190,55); 0,02	11,94 (0,70; 203,46); 0,02	NK

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Hautausschlag, der zum Tod führte	0	0	NK	NK	NK	NK
Hautausschlag, der zum Tod führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	NK	NK	NK	NK
Hautausschlag, der zu einem Krankenhausaufenthalt führte	12 (4,9)	0	0,05 (0,02; 0,08); < 0,01	11,38 (0,68; 190,55); 0,02	11,94 (0,70; 203,46); 0,02	NK
Hautausschlag, der zu einem Krankenhausaufenthalt führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	12 (4,9)	0	0,05 (0,02; 0,08); < 0,01	11,38 (0,68; 190,55); 0,02	11,94 (0,70; 203,46); 0,02	NK

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte	0	0	NK	NK	NK	NK
Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	NK	NK	NK	NK
LFT-Erhöhung	99 (40,4)	32 (28,8)	0,12 (0,01; 0,22); 0,03	1,40 (1,01; 1,95); 0,04	1,67 (1,01; 2,81); 0,04	1,48 (0,99; 2,21); 0,054
LFT-Erhöhung in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	80 (32,7)	16 (14,4)	0,18 (0,10; 0,27); < 0,01	2,27 (1,39; 3,69); < 0,01	2,87 (1,55; 5,58); < 0,01	2,42 (1,41; 4,15); < 0,01
LFT-Erhöhung nach höchstem CTCAE-Grad						
1	43 (17,6)	11 (9,9)	0,08 (0,003; 0,15); 0,04	1,77 (0,95; 3,30); 0,08	1,93 (0,93; 4,34); 0,08	1,66 (0,85; 3,23); 0,14
2	27 (11,0)	14 (12,6)	-0,02 (-0,09; 0,06); 0,67	0,87 (0,48; 1,60); 0,72	0,86 (0,41; 1,85); 0,72	0,79 (0,41; 1,52); 0,48
3	28 (11,4)	7 (6,3)	0,05 (-0,01; 0,11); 0,10	1,81 (0,82; 4,02); 0,18	1,91 (0,78; 5,37); 0,18	1,77 (0,77; 4,06); 0,18
4	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,01); 0,32	1,37 (0,06; 33,27); 1	1,37 (0,06; 33,85); 1	NK
5	0	0	NK	NK	NK	NK

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3	29 (11,8)	7 (6,3)	0,06 (-0,01; 0,12); 0,07	1,88 (0,85; 4,15); 0,13	1,99 (0,82; 5,57); 0,13	1,84 (0,80; 4,21); 0,15
LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 , in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	22 (9,0)	2 (1,8)	0,07 (0,03; 0,12); < 0,01	4,98 (1,19; 20,83); 0,01	5,36 (1,28; 47,84); 0,01	5,02 (1,18; 21,38); 0,03
Schwerwiegende LFT-Erhöhung	8 (3,3)	3 (2,7)	0,01 (-0,03; 0,04); 0,77	1,21 (0,33; 4,47); 1	1,21 (0,28; 7,25); 1,00	1,05 (0,27; 3,99); 0,95
Schwerwiegende LFT-Erhöhung, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	5 (2,0)	0	0,02 (0,003; 0,04); 0,02	5,01 (0,28; 89,79); 0,33	5,10 (0,28; 93,04); 0,33	NK
LFT-Erhöhung, die zum Tod führte	0	0	NK	NK	NK	NK
LFT-Erhöhung, die zum Tod führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	NK	NK	NK	NK
LFT-Erhöhung, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte	7 (2,9)	3 (2,7)	0,002 (-0,04; 0,04); 0,93	1,06 (0,28; 4,01); 1	1,06 (0,24; 6,46); 1,00	0,90 (0,23; 3,54); 0,88

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
LFT-Erhöhung, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	5 (2,0)	0	0,02 (0,003; 0,04); 0,02	5,01 (0,28; 89,79); 0,33	5,10 (0,28; 93,04); 0,33	NK
LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,01); 0,32	1,37 (0,06; 33,27); 1	1,37 (0,06; 33,85); 1	NK
LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,01); 0,32	1,37 (0,06; 33,27); 1	1,37 (0,06; 33,85); 1	NK

AESI: adverse event of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar
 In Zusammenhang mit der Behandlung = in Zusammenhang oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Behandlung. Fehlende Antworten wurden als in Zusammenhang mit der Behandlung gezählt.
 Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm.
 Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basieren auf Daten aus den laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien, darunter Hautausschlag und erhöhte Leberenzyme. Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt.
 a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.
 Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis dar.
 b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.
 Quelle: M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.3.2.1 (LFT und Hautausschlag), Table 14.3.1.2, 14.3.1.4, Table 14.3.2.6 und Table 14.3.2.8.1 (Zytokin-Freisetzungssyndrom), eigene Berechnungen

3-Jahres-Analyse (Juni 2023) (Tabelle 4-59)Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Basierend auf der Beurteilung des Prüfers wurde bei 51 Patienten (20,8 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichstherapie-Arm ein UE als CRS gemeldet. Im Tebentafusp-Arm traten diese Ereignisse in den ersten Wochen der Behandlung auf; die Häufigkeit solcher Ereignisse nahm im weiteren Verlauf der Behandlung ab (Abbildung 26; weitere KM-Kurven finden sich in Anhang 4-G). Alle diese Ereignisse wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen. 3 Patienten (1,2 %), die Tebentafusp erhielten, hatten ein CRS des Grades 3; es gab keine CRS-Ereignisse des Grades 4 oder 5. Schwerwiegende CRS-Ereignisse wurden bei 24 Patienten (9,8 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Ein Patient (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten ein CRS-Ereignis, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte.

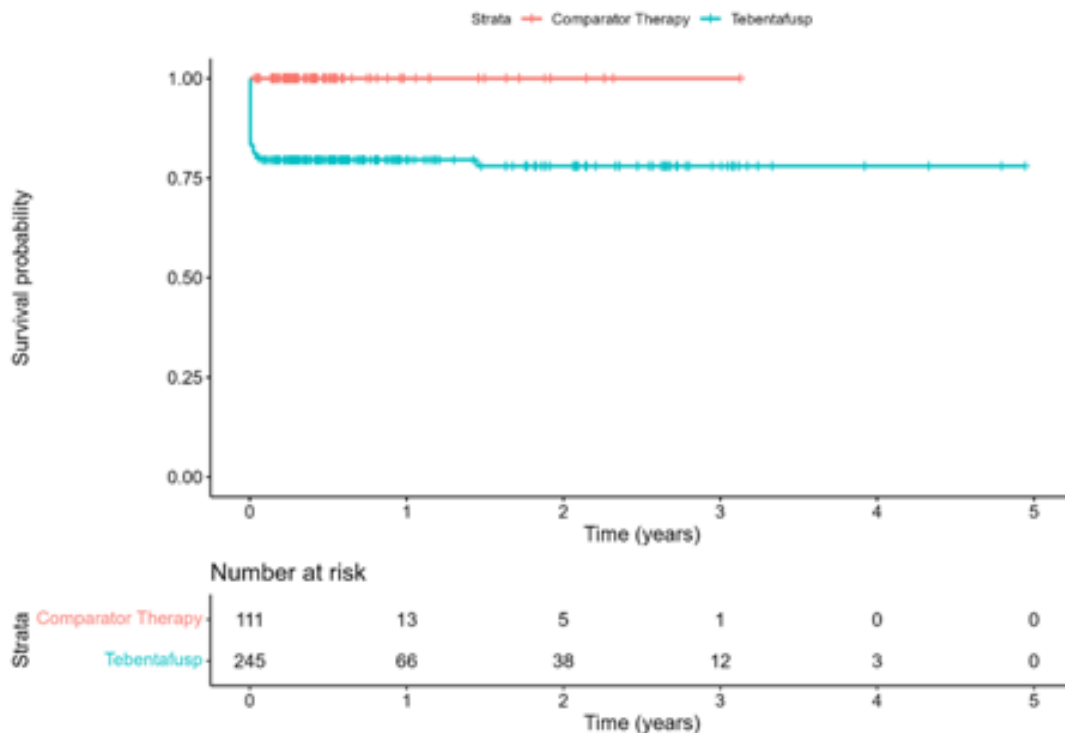


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurve für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Hautausschlag

Bei 204 Patienten (83,3 %) im Tebentafusp-Arm und bei 34 Patienten (30,6 %) im Vergleichstherapie-Arm wurde ein UE als Hautausschlag gemeldet (HR 6,14 [95 %-KI: 4,25; 8,89]; $p < 0,01$). Im Tebentafusp-Arm traten diese Ereignisse in den ersten Wochen der Behandlung auf; die Häufigkeit solcher Ereignisse nahm im weiteren Verlauf der Behandlung ab, während die Ereignisse im Vergleichstherapie-Arm über einen längeren Zeitverlauf auftraten (Abbildung 27; weitere KM-Kurven finden sich in Anhang 4-G). Im Tebentafusp-Arm wurden alle diese Ereignisse und im Vergleichstherapie-Arm bei 30 Patienten (27,0 %) als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet (HR 6,93 [95 %-KI: 4,69; 10,22]; $p < 0,01$). 46 Patienten (18,8 %), die Tebentafusp erhielten, hatten einen Hautausschlag des Grades 3; es gab keine Hautausschlag-Ereignisse des Grades 4 oder 5. Schwerwiegende Hautausschlag-Ereignisse wurden bei 13 Patienten (5,3 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinen Patienten im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Alle schwerwiegenden Hautausschlag-Ereignisse im Tebentafusp-Arm wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. 12 Patienten (4,9 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten einen Hautausschlag, der zu einem Krankenhausaufenthalt führte und als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurde. Keine Patienten im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten ein Hautausschlag-Ereignis, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte.

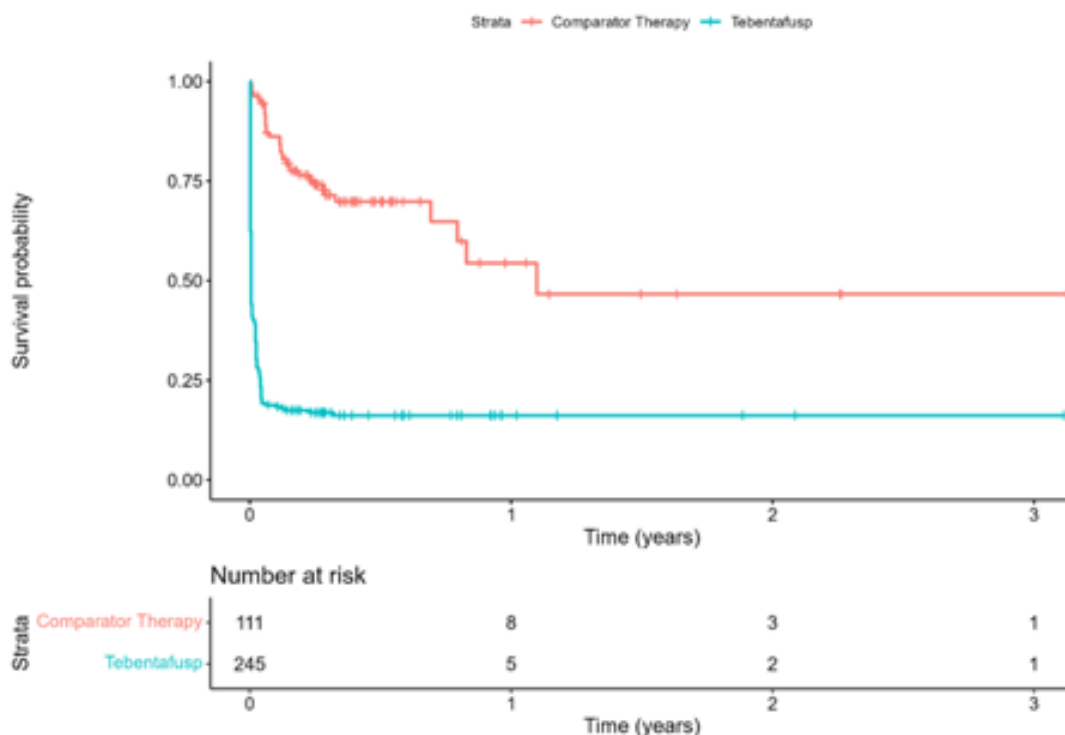


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurve für Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Leberfunktionstest (LFT)-Erhöhung

Bei 106 Patienten (43,3 %) im Tebentafusp-Arm und bei 32 Patienten (28,8 %) im Vergleichstherapie-Arm wurde ein UE als LFT-Erhöhung gemeldet (HR 1,59 [95 %-KI: 1,07; 2,37]; $p = 0,02$). Im Tebentafusp-Arm traten diese Ereignisse in den ersten Wochen der Behandlung auf; die Häufigkeit solcher Ereignisse nahm im weiteren Verlauf der Behandlung ab, während die Ereignisse im Vergleichstherapie-Arm über einen längeren Zeitverlauf auftraten (Abbildung 28; weitere KM-Kurven finden sich in Anhang 4-G). Im Tebentafusp-Arm wurden die Ereignisse bei 86 Patienten (35,1 %) und im Vergleichstherapie-Arm bei 15 Patienten (13,5 %) als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet (HR 2,80 [95 %-KI: 1,62; 4,85]; $p < 0,01$). 33 Patienten (13,5 %), die Tebentafusp erhielten und 8 Patienten (7,2 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten eine LFT-Erhöhung des Grades 3 (HR 1,72 [95 %-KI: 0,79; 3,75]; $p = 0,17$), 2 Patienten (0,8 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm eine LFT-Erhöhung des Grades 4. Es gab keine LFT-Erhöhung des Grades 5. Schwerwiegende LFT-Erhönungen wurden bei 7 Patienten (2,9 %) im Tebentafusp-Arm und bei 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet (HR 0,90 [95 %-KI: 0,23; 3,53]; $p = 0,88$). Die schwerwiegenden LFT-Erhönungen wurden bei 5 Patienten (2,0 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinem Patienten im Vergleichstherapie-Arm als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. 7 Patienten (2,9 %) im Tebentafusp-Arm und 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten eine LFT-Erhöhung, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte (HR 0,90 [95 %-KI: 0,23; 3,53]; $p = 0,88$). Bei 5 Patienten (2,0 %) im Tebentafusp-Arm und bei keinem Patienten im Vergleichstherapie-Arm wurden diese Ereignisse als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Ein Patient (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und ein Patient (0,9 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten eine LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte (HR 0,45 [95 %-KI: 0,03; 7,14]; $p = 0,57$). Das Ereignis im Tebentafusp-Arm wurde als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet.

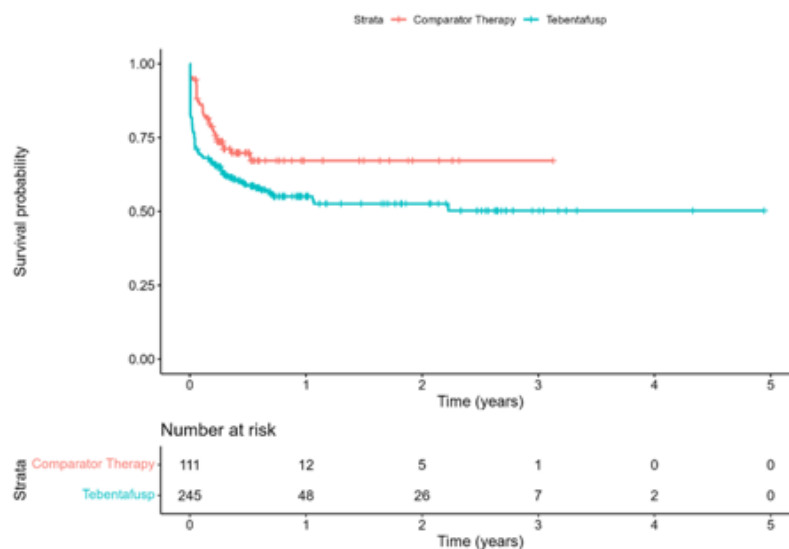


Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurve für LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Tabelle 4-59: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse - Gesamtzusammenfassung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Zytokin-Freisetzungsyndrom	51 (20,8)	0	0,21 (0,16; 0,26) < 0,01	46,89 (2,92; 753,07) < 0,01	59,05 (3,61; 966;15); < 0,01	NK
Zytokin-Freisetzungsyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3	3 (1,2)	0	0,01 (-0,002; 0,03) 0,08	3,18 (0,17; 61,18) 0,56	3,22 (0,16; 62,84) 0,56	NK
Schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungsyndrom	24 (9,8)	0	0,10 (0,06; 0,14) < 0,01	22,31 (1,37; 363,58) < 0,01	24,67 (1,48; 409,39) < 0,01	NK
Zytokin-Freisetzungsyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,01) 0,32	1,37 (0,06; 33,27) 1,00	1,37 (0,06; 33,85) 1,00	NK

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Hautausschlag	204 (83,3)	34 (30,6)	0,53 (0,43; 0,62) < 0,01	2,72 (2,04; 3,62) < 0,01	11,17 (6,46; 19,72) < 0,01	6,14 (4,25; 8,89) < 0,01
Hautausschlag in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	204 (83,3)	30 (27,0)	0,56 (0,47; 0,66) < 0,01	3,08 (2,26; 4,20) < 0,01	13,30 (7,60; 23,86) < 0,01	6,93 (4,69; 10,22) < 0,01
Hautausschlag nach höchstem CTCAE-Grad						
1	65 (26,5)	27 (24,3)	0,02 (-0,08; 0,12) 0,66	1,09 (0,74; 1,61) 0,70	1,12 (0,65; 1,97) 0,70	1,17 (0,75; 1,84) 0,49
2	93 (38,0)	7 (6,3)	0,32 (0,24; 0,39) < 0,01	6,02 (2,89; 12,55) < 0,01	9,05 (4,00; 24,05) < 0,01	7,37 (3,42; 15,89) < 0,01
3	46 (18,8)	0	0,19 (0,14; 0,24) < 0,01	42,34 (2,63; 680,93) < 0,01	51,98 (3,17; 851,63) < 0,01	NK
4	0	0	-	-	-	-
5	0	0	-	-	-	-
Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3	46 (18,8)	0	0,19 (0,14; 0,24) < 0,01	42,34 (2,63; 680,93) < 0,01	51,98 (3,17; 851,63) < 0,01	NK
Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	46 (18,8)	0	0,19 (0,14; 0,24) < 0,01	42,34 (2,63; 680,93) < 0,01	51,98 (3,17; 851,63) < 0,01	NK

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Schwerwiegender Hautausschlag	13 (5,3)	0	0,05 (0,02; 0,08) < 0,01	12,29 (0,74; 204,96) 0,01	12,95 (0,76; 219,80) 0,01	NK
Schwerwiegender Hautausschlag, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	13 (5,3)	0	0,05 (0,02; 0,08) < 0,01	12,29 (0,74; 204,96) 0,01	12,95 (0,76; 219,80) 0,01	NK
Hautausschlag, der zum Tod führte	0	0	-	-	-	-
Hautausschlag, der zum Tod führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	-	-	-	-
Hautausschlag, der zu einem Krankenhausaufenthalt führte	12 (4,9)	0	0,05 (0,02; 0,08) < 0,01	11,38 (0,68; 190,55) 0,02	11,94 (0,70; 203,46) 0,02	NK
Hautausschlag, der zu einem Krankenhausaufenthalt führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	12 (4,9)	0	0,05 (0,02; 0,08) < 0,01	11,38 (0,68; 190,55) 0,02	11,94 (0,70; 203,46) 0,02	NK

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte	0	0	-	-	-	-
Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	-	-	-	-
LFT-Erhöhung	106 (43,3)	32 (28,8)	0,14 (0,04; 0,25) < 0,01	1,50 (1,08; 2,08) < 0,01	1,88 (1,14; 3,16) < 0,01	1,59 (1,07; 2,37) 0,02
LFT-Erhöhung in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	86 (35,1)	15 (13,5)	0,22 (0,13; 0,30) < 0,01	2,60 (1,57; 4,28) < 0,01	3,45 (1,85; 6,81) < 0,01	2,80 (1,62; 4,85) < 0,01

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
LFT-Erhöhung nach höchstem CTCAE-Grad						
1	43 (17,6)	11 (9,9)	0,08 (0,003; 0,15) 0,04	1,77 (0,95; 3,30) 0,08	1,93 (0,93; 4,34) 0,08	1,65 (0,85; 3,21) 0,14
2	28 (11,4)	13 (11,7)	-0,003 (-0,07; 0,07) 0,94	0,98 (0,53; 1,81) 1,00	0,97 (0,46; 2,14) 1,00	0,88 (0,46; 1,71) 0,71
3	33 (13,5)	8 (7,2)	0,06 (-0,002; 0,13) 0,06	1,87 (0,89; 3,91) 0,11	2,00 (0,87; 5,20) 0,11	1,72 (0,79; 3,75) 0,17
4	2 (0,8)	0	0,01 (-0,003; 0,02) 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1,00	2,29 (0,11; 48,09) 1,00	NK
5	0	0	-	-	-	-
LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3	35 (14,3)	8 (7,2)	0,07 (0,01; 0,14) 0,03	1,98 (0,95; 4,13) 0,08	2,14 (0,93; 5,54) 0,08	1,83 (0,85; 3,97) 0,12
LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	26 (10,6)	2 (1,8)	0,09 (0,04; 0,13) < 0,01	5,89 (1,42; 24,38) < 0,01	6,45 (1,57; 57,0) < 0,01	5,64 (1,33; 23,82) 0,02

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Schwerwiegende LFT-Erhöhung	7 (2,8)	3 (2,7)	0,002 (-0,04; 0,04) 0,93	1,06 (0,28; 4,01) 1,00	1,06 (0,24; 6,46) 1,00	0,90 (0,23; 3,53) 0,88
Schwerwiegende LFT-Erhöhung, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	5 (2,0)	0	0,02 (0,003; 0,04) 0,02	5,01 (0,28; 89,79) 0,33	5,10 (0,28; 93,04) 0,33	NK
LFT-Erhöhung, die zum Tod führte	0	0	-	-	-	-
LFT-Erhöhung, die zum Tod führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	0	0	-	-	-	-
LFT-Erhöhung, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte	7 (2,9)	3 (2,7)	0,002 (-0,04; 0,04) 0,93	1,06 (0,28; 4,01) 1,00	1,06 (0,24; 6,46) 1,00	0,90 (0,23; 3,53) 0,88
LFT-Erhöhung, die zu einem Krankenhausaufenthalt führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	5 (2,0)	0	0,02 (0,003; 0,04) 0,02	5,01 (0,28; 89,79) 0,33	5,10 (0,28; 93,04) 0,33	NK

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

Patienten mit	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte	1 (0,4)	1 (0,9)	-0,004 (-0,02; 0,01) 0,62	0,45 (0,03; 7,18) 0,53	0,45 (0,01; 35,71) 0,53	0,45 (0,03; 7,14) 0,57
LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte, in kausalem Zusammenhang mit der Behandlung	1 (0,4)	0	0,004 (-0,004; 0,01) 0,32	1,37 (0,06; 33,27) 1,00	1,37 (0,06; 33,85) 1,00	NK

AESI: adverse event of special interest; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar
 In Zusammenhang mit der Behandlung = in Zusammenhang oder möglicherweise in Zusammenhang mit der Behandlung. Fehlende Antworten wurden als in Zusammenhang mit der Behandlung gezählt.

Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) basieren auf Daten aus den laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien, darunter Hautausschlag und erhöhte Leberenzyme. Wenn bei einem Patienten mehr als ein unerwünschtes Ereignis in einer Kategorie auftrat, wurde der Patient nur einmal in dieser Kategorie gezählt.

a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.

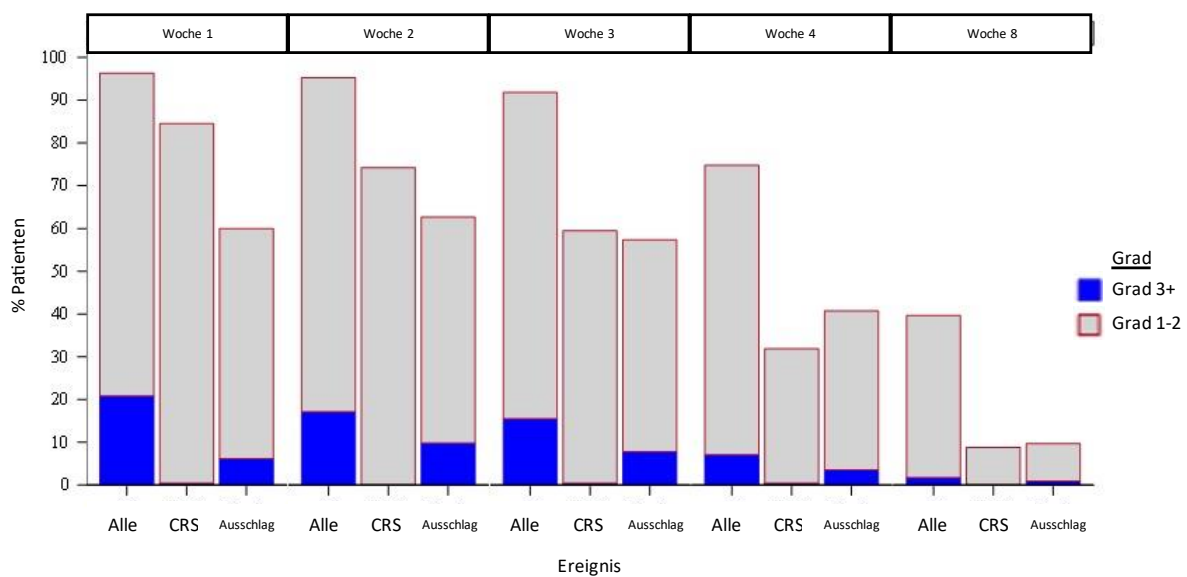
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis dar.

b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.

Quelle: 3-Jahres-Analyse (Juni 2023), eigene Berechnungen

Zytokin-Freisetzungssyndrom basierend auf der Beurteilung des Sponsors

Basierend auf der Beurteilung durch den Sponsor traten bei 217 Patienten (88,6 %) im Tebentafusp-Arm und bei 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm CRS auf, darunter 2 (0,8 %) bzw. keine Patienten mit CRS des Grades 3; es gab keine CRS der Grade 4 oder 5 in beiden Behandlungsarmen. Die mediane Zeit bis zum Auftreten eines vom Sponsor bestätigten CRS betrug einen Tag (Spanne 1 bis 225 Tage) im Tebentafusp-Arm und 24 Tage (Spanne 1 bis 30 Tage) im Vergleichstherapie -Arm. Die CRS-Ereignisse traten vor allem zu Beginn auf und nahmen in Häufigkeit und Schwere im Verlauf der Behandlung ab, (Abbildung 29) und führten nur selten (3/245 [1,2 %]) zu einem Behandlungsabbruch.



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

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

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

Abbildung 29: Inzidenz von mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden AESIs nach Woche während der Behandlung mit Tebentafusp (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

Insgesamt 99 Patienten (40,4 %) im Tebentafusp-Arm und 32 Patienten (28,8 %) im Vergleichstherapie-Arm erlebten Ereignisse in der AESI-Kategorie der LFT-Erhörungen gemäß SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber“. Die bevorzugten Begriffe mit der höchsten Inzidenz (≥ 10 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren erhöhte AST (22,9 % vs. 9,9 %), erhöhte ALT (20,8 % vs. 10,8 %) und Hyperbilirubinämie (11,4 % vs. 7,2 %). 29 Patienten (11,8 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse mit einem Schweregrad ≥ 3 (Tabelle 4-60). Kein Patient in beiden Armen hatte ein Ereignis des Grades 5 (Tabelle 4-58). Ein Patient im Tebentafusp-Arm hatte ein Ereignis des Grades 4 (LFT-Erhörung; Hepatotoxizität) und brach das Studienmedikament aufgrund dieses AESI ab; das Ereignis wurde als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet.

Tabelle 4-60: Jedes AESI der Kategorie „LFT-Erhörung“ beliebigen Grades und mit Grad ≥ 3 nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

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

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

Hautausschlag

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

Schweregrades 3; es gab keine Ereignisse des Grades 4 oder 5 in beiden Behandlungsarmen. Alle Ereignisse vom Schweregrad 3 im Tebentafusp-Arm wurden vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Ausschläge vom Grad 3 mit der höchsten Inzidenz (≥ 2 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren Hautausschlag (9,4 % vs. 0 %) und makulo-papulöser Hautausschlag (8,6 % vs. 0 %) (Tabelle 4-61). Kein Patient in beiden Behandlungsarmen brach das Studienmedikament aufgrund von AESIs mit Hautausschlag ab (Tabelle 4-58). In beiden Behandlungsarmen wurden keine Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom oder toxischer epidermaler Nekrolyse berichtet.

Zwölf Patienten (4,9 %) im Tebentafusp-Arm und keine Patienten im Vergleichstherapie-Arm hatten SUEs in der Kategorie Hautausschlag, die Hautausschlag bei 7 Patienten, makulo-papulösen Hautausschlag bei 4 Patienten und papulösen Hautausschlag und Urtikaria bei jeweils einem Patienten umfassten. Alle SUEs im Tebentafusp-Arm wurden vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet (Tabelle 4-58).

Tabelle 4-61: Jedes AESI der Kategorie „Hautausschlag“ beliebigen Grades und mit Grad ≥ 3 nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

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

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

Andere unerwünschte Ereignisse von Interesse

Augenerkrankungen

Insgesamt 79 Patienten (32,2 %) im Tebentafusp-Arm und 15 Patienten (13,5 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse in der SOC Augenerkrankungen. Ereignisse mit der höchsten Inzidenz (≥ 3 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) waren periorbitale Ödeme (10,6 % vs. 0,9 %) und vermehrter Tränenfluss (3,3 % vs. 1,8 %). Ereignisse vom Grad ≥ 3 wurden bei 3 Patienten (1,2 %) im Tebentafusp-Arm und 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet und umfassten Katarakt, Augenschmerzen, Glaukom (jeweils 0,4 % vs. 0 %), Netzhautablösung und Uveitis (jeweils 0 % vs. 0,9 %). Ereignisse wurden vom Prüfer bei 60 Patienten (24,5 %) im Tebentafusp-Arm und bei 6 Patienten (5,4 %) im Vergleichstherapie-Arm als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende Ereignisse mit einem Schweregrad ≥ 3 wurden bei 2 Patienten (0,8 %) bzw. 1 Patient (0,9 %) berichtet; diese Ereignisse waren Katarakt und Augenschmerzen im Tebentafusp-Arm und Uveitis im Vergleichstherapie-Arm (Tabelle 4-62).

Tabelle 4-62: Unerwünschte Ereignisse in der SOC „Augenerkrankungen“ nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

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

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

Herzerkrankungen

Insgesamt 37 Patienten (15,1 %) im Tebentafusp-Arm und 8 Patienten (7,2 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten Ereignisse in der SOC Herzerkrankungen. Das Ereignis mit der höchsten Inzidenz (≥ 3 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder im Vergleichstherapie-Arm) war Tachykardie (9,8 % vs. 2,7 %). Bei 27 Patienten (11,0 %) im Tebentafusp-Arm und bei 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm wurden die Ereignisse vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingestuft (Tabelle 4-63). Alle mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden Ereignisse waren vom Schweregrad 1 oder 2 und umfassten Tachykardie (9,0 % vs. 0 %), Sinustachykardie (2,4 % vs. 0,9 %), atrioventrikulärer Block, Bradykardie (jeweils 0,4 % vs. 0 %) und Palpitationen (0 % vs. 1,8 %).

Tabelle 4-63: Unerwünschte Ereignisse in der SOC „Herzerkrankungen“ nach bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

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

Todesfälle, andere schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und andere bedeutsame unerwünschte EreignisseTodesfälle

Insgesamt starben 84 Patienten (34,3 %) im Tebentafusp-Arm und 57 Patienten (51,4 %) im Vergleichstherapie-Arm (Tabelle 4-64). Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen starb aufgrund einer Krankheitsprogression (32,7 % bzw. 46,8 %). Unerwünschte Ereignisse waren die Todesursache bei 2 Patienten (0,8 %) im Tebentafusp-Arm (Pneumonie, Lungenembolie) und 3 Patienten (2,7 %) im Vergleichstherapie-Arm (Lungenembolie, Sepsis, linksventrikuläre Dysfunktion), von denen ein Patient im Tebentafusp-Arm (Lungenembolie) und 2 Patienten im Vergleichstherapie-Arm (linksventrikuläre Dysfunktion und Lungenembolie) Ereignisse hatten, die unter der Behandlung auftraten. Keine der SUEs, die zum Tod führten, wurden vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet.

Tabelle 4-64: Zusammenfassung der Todesfälle (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) nach SOC und PT – Primäranalyse (Oktober 2020)

Insgesamt traten bei 69 Patienten (28,2 %), die Tebentafusp erhielten, und bei 26 Patienten (23,4 %), die die Vergleichstherapie erhielten, SUEs auf. Systemorganklassen, in denen SUEs am häufigsten berichtet wurden ($\geq 5\%$ der Patienten im Tebentafusp-Arm oder Vergleichstherapie-Arm), waren Erkrankungen des Immunsystems (10,2 % vs. 0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (2,9 % vs. 6,3 %) und Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (1,6 % vs. 5,4 %).

SUEs (PTs) mit der höchsten Inzidenz ($\geq 2\%$ der Patienten im Tebentafusp- oder Vergleichstherapie-Arm) waren CRS (9,8 % vs. 0 %), Fieber (2,4 % vs. 1,8 %), Hautausschlag (2,4 % vs. 0 %), Hypotonie (2,0 % vs. 0 %), Unterleibsschmerzen, Hyperbilirubinämie (jeweils 0,8 % vs. 2,7 %) und Lungenembolie (0,4 % vs. 2,7 %) (Tabelle 4-65).

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

Tabelle 4-65: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 2 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Patienten mit jeglichem SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	0,05 (-0,05; 0,14) 0,34	1,2 (0,81; 1,78) 0,37	1,28 (0,74; 2,25) 0,37	1,26 (0,8; 1,99) 0,31
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	3 (1,2)	2 (1,8)	-0,01 (0,03; 0,02) 0,69	0,68 (0,12; 4,01) 0,65	0,68 (0,08; 8,21) 0,65	0,57 (0,09; 3,49) 0,55
Tumorschmerzen	2 (0,8)	0	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	NK
Erkrankungen des Immunsystems	25 (10,2)	0	0,1 (0,06; 0,14) <0,01	23,22 (1,43; 378,01) <0,01	25,79 (1,56; 427,57) <0,01	NK
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^c	24 (9,8)	0	0,1 (0,06; 0,14) <0,01	22,31 (1,37; 363,58) <0,01	24,67 (1,49; 409,39) <0,01	NK
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	1 (0,4)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,01) 0,15	0,15 (0,02; 1,44) 0,09	0,15 (0,003; 1,87) 0,1	0,14 (0,01; 1,33) 0,09
Dehydrierung	0	2 (1,8)	-0,02 (0,04; 0,01) 0,15	0,09 (0,004; 1,88) 0,1	0,09 (0,004; 1,87) 0,1	NK
Gefäßerkrankungen	5 (2,0)	0	0,02 (0,003; 0,04) 0,02	5,01 (0,28; 89,79) 0,33	5,1 (0,28; 93,04) 0,33	NK
Hypotonie	5 (2,0)	0	0,02 (0,003; 0,04) 0,02	5,01 (0,28; 89,79) 0,33	5,1 (0,28; 93,04) 0,33	NK
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,6)	6 (5,4)	-0,04 (0,08; 0,01) 0,1	0,3 (0,09; 1,05) 0,08	0,29 (0,06; 1,26) 0,08	0,27 (0,08; 0,96) 0,04
Dyspnoe	2 (0,8)	0	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,109; 48,088) 1	NK
Lungenembolie	1 (0,4)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,01) 0,15	0,15 (0,02; 1,44) 0,09	0,15 (0,003; 1,87) 0,09	0,13 (0,01; 1,21) 0,07

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	7 (2,9)	7 (6,3)	-0,03 (0,08; 0,02) 0,17	0,45 (0,16; 1,26) 0,14	0,44 (0,13; 1,5) 0,14	0,41 (0,14; 1,17) 0,09
Übelkeit	4 (1,6)	1 (0,9)	0,01 (0,02; 0,03) 0,54	1,81 (0,21; 16,03) 1	1,82 (0,18; 90,68) 1	1,52 (0,17; 13,68) 0,71
Unterleibsschmerzen	2 (0,8)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,01) 0,25	0,3 (0,05; 1,78) 0,18	0,3 (0,02; 2,64) 0,18	0,3 (0,05; 1,77) 0,18
Erbrechen	2 (0,8)	0	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	NK
Leber- und Gallenerkrankungen	8 (3,3)	3 (2,7)	0,01 (0,03; 0,04) 0,77	1,21 (0,33; 4,47) 1	1,22 (0,28; 7,25) 1	1,11 (0,29; 4,21) 0,88
Hyperbilirubinämie	2 (0,8)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,01) 0,25	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	0,3 (0,1; 1,78) 0,18
Hepatotoxizität	2 (0,8)	0	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	0,3 (0,05; 1,78) 0,18	0,3 (0,02; 2,64) 0,18	NK
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (5,7)	0	0,06 (0,03; 0,09) <0,01	13,2 (0,8; 219,38) <0,01	13,97 (0,83; 236,28) <0,01	NK
Hautausschlag	6 (2,4)	0	0,02 (0,01; 0,04) 0,01	5,92 (0,34; 104,15) 0,18	6,05 (0,34; 108,38) 0,18	NK
Makulo-papulöser Hautausschlag	4 (1,6)	0	0,02 (0; 0,03) 0,04	4,1 (0,22; 75,46) 0,31	4,16 (0,22; 77,85) 0,31	NK
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	7 (2,9)	3 (2,7)	0,002 (0,04; 0,04) 0,93	1,06 (0,28; 4,01) 1	1,06 (0,24; 6,47) 1	0,98 (0,25; 3,82) 0,98
Fieber	6 (2,4)	2 (1,8)	0,01 (0,03; 0,04) 0,69	1,36 (0,28; 6,63) 1	1,37 (0,24; 14,06) 1	1,25 (0,25; 6,22) 0,79
Untersuchungen^d	3 (1,2)	1 (0,9)	0,003 (0,02; 0,03) 0,78	1,36 (0,14; 12,92) 1	1,36 (0,11; 72,21) 1	1,08 (0,11; 10,75) 0,95
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,8)	0	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	NK
Augenerkrankungen	2 (0,8)	1 (0,9)	-0,001 (0,02; 0,02) 0,94	0,91 (0,08; 9,89) 1	0,91 (0,05; 53,89) 1	0,9 (0,08; 9,87) 0,93

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,6)	2 (1,8)	-0,002 (0,03; 0,03) 0,91	0,91 (0,17; 4,87) 1	0,91 (0,13; 10,15) 1	0,66 (0,12; 3,67) 0,64
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,4)	2 (1,8)	-0,01 (0,04; 0,01) 0,29	0,23 (0,02; 2,47) 0,23	0,22 (0,004; 4,35) 0,23	0,12 (0,01; 1,41) 0,09
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	2 (1,8)	-0,02 (0,04; 0,01) 0,15	0,09 (0,004; 1,88) 0,1	0,09 (0,004; 1,87) 0,1	NK
Erkrankungen des Nervensystems	5 (2)	2 (1,8)	0,002 (0,03; 0,03) 0,88	1,13 (0,22; 5,75) 1	1,14 (0,18; 12,1) 1	1 (0,19; 5,21) 1
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,8)	0 (0)	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	NK

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NK: nicht kalkulierbar; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Patienten mit mehreren unter der Behandlung aufgetretenen UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.

a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.

Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.

b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.

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

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

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) nach SOC und PT – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Insgesamt traten bei 79 Patienten (32,2 %), die Tebentafusp erhielten, und bei 24 Patienten (21,6 %), die die Vergleichstherapie erhielten, SUEs auf. Systemorganklassen, in denen SUEs am häufigsten berichtet wurden (≥ 5 % der Patienten im Tebentafusp-Arm oder Vergleichstherapie-Arm), waren Erkrankungen des Immunsystems (10,2 % vs. 0 %), Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (3,3 % vs. 6,3 %), Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (2,0 % vs. 5,4 %) und Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (6,1 % vs. 0 %).

SUEs (PTs) mit der höchsten Inzidenz (≥ 2 % der Patienten im Tebentafusp- oder Vergleichstherapie-Arm) waren CRS (9,8 % vs. 0 %), Fieber (2,9 % vs. 1,8 %), Hautausschlag (2,0 % vs. 0 %), Hypotonie (2,5 % vs. 0 %), Unterleibsschmerzen (1,2 % vs. 2,7 %), Hyperbilirubinämie (0,4 % vs. 2,7 %), Lungenembolie (0,8 % vs. 2,7 %), Übelkeit (2,0 % vs. 0,9 %) (Tabelle 4-66).

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

Tabelle 4-66: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 2 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Patienten mit jeglichem SUE	79 (32,2)	24 (21,6)	0,11 (0,01; 0,2) 0,03	1,49 (1; 2,22) 0,04	1,72 (1; 3,06) 0,04	1,47 (0,92; 2,32) 0,1
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (1,6)	1 (0,9)	0,01 (0,02; 0,03) 0,54	1,812 (0,205; 16,029) 1	1,82 (0,18; 90,68) 1	1,31 (0,14; 12,1) 0,81
Tumorschmerzen	2 (0,8)	0 (0)	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	2,276 (0,11; 47,028) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	NK
Erkrankungen des Immunsystems	25 (10,2)	0 (0)	0,1 (0,06; 0,14) <0,01	23,22 (1,43; 378,01) <0,01	25,79 (1,56; 427,57) <0,01	NK
Zytokin-Freisetzungssyndrom ^c	24 (9,8)	0 (0)	0,1 (0,06; 0,14) <0,01	22,31 (1,37; 363,58) <0,01	24,67 (1,49; 409,39) <0,01	NK
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	2 (0,8)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,01) 0,25	0,3 (0,05; 1,78) 0,18	0,3 (0,02; 2,64) 0,18	0,26 (0,04; 1,56) 0,14
Dehydrierung	0 (0)	2 (1,8)	-0,02 (0,04; 0,01) 0,15	0,09 (0,004; 1,88) 0,1	0,09 (0,004; 1,87) 0,1	NK
Gefäßerkrankungen	6 (2,5)	0 (0)	0,02 (0,01; 0,04) 0,01	5,92 (0,34; 104,15) 0,18	6,05 (0,34; 108,38) 0,18	NK
Hypotonie	6 (2,5)	0 (0)	0,02 (0,01; 0,04) 0,01	5,92 (0,34; 104,15) 0,18	6,05 (0,34; 108,38) 0,18	NK
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	5 (2)	6 (5,4)	-0,03 (0,08; 0,01) 0,15	0,38 (0,12; 1,21) 0,10	0,37 (0,09; 1,47) 0,1	0,28 (0,08; 0,94) 0,04
Lungenembolie	2 (0,8)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,01) 0,25	0,3 (0,05; 1,78) 0,18	0,3 (0,02; 2,64) 0,18	0,21 (0,03; 1,3) 0,09

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	8 (3,3)	7 (6,3)	-0,03 (0,08; 0,02) 0,24	0,52 (0,19; 1,39) 0,25	0,5 (0,16; 1,67) 0,25	0,47 (0,17; 1,3) 0,15
Übelkeit	5 (2)	1 (0,9)	0,01 (0,01; 0,04) 0,37	2,27 (0,27; 19,16) 0,67	2,29 (0,25; 109,31) 0,67	1,95 (0,23; 16,76) 0,54
Unterleibsschmerzen	3 (1,2)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,02) 0,38	0,45 (0,09; 2,21) 0,38	0,45 (0,06; 3,39) 0,38	0,4 (0,08; 1,99) 0,26
Erbrechen	2 (0,8)	0 (0)	0,01 (0,003; 0,02); 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	NA (NA, NA) NA
Leber- und Gallenerkrankungen	7 (2,9)	3 (2,7)	0,002 (0,04; 0,04) 0,93	1,06 (0,28; 4,01) 1	1,06 (0,24; 6,47) 1	0,96 (0,25; 3,73) 0,95
Hyperbilirubinämie	1 (0,4)	3 (2,7)	-0,02 (0,05; 0,01) 0,15	0,15 (0,02; 1,44) 0,09	0,15 (0,003; 1,87) 0,09	0,15 (0,02; 1,43) 0,1
Hepatotoxizität	2 (0,8)	0 (0)	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	NK
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	15 (6,1)	0 (0)	0,06 (0,03; 0,09) <0,01	14,11 (0,85; 233,79) <0,01	15 (0,89; 252,91) <0,01	NK
Hautausschlag	5 (2)	0 (0)	0,02 (0,003; 0,04) 0,02	5,01 (0,28; 89,79) 0,33	5,1 (0,28; 93,04) 0,33	NK
Makulo-papulöser Hautausschlag	4 (1,6)	0 (0)	0,02 (0; 0,03) 0,04	4,1 (0,22; 75,46) 0,31	4,16 (0,22; 77,85) 0,31	NK
Papulöser Hautausschlag	2 (0,8)	0 (0)	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	NK
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (3,3)	2 (1,8)	0,02 (0,02; 0,05) 0,39	1,81 (0,39; 8,4) 0,73	1,84 (0,36; 18,04) 0,73	1,71 (0,36; 8,08) 0,5
Fieber	7 (2,9)	2 (1,8)	0,01 (0,02; 0,04) 0,52	1,59 (0,34; 7,51) 0,73	1,6 (0,3; 16,04) 0,73	1,48 (0,31; 7,15) 0,63
Herzkrankungen	4 (1,6)	1 (0,9)	0,01 (0,02; 0,03) 0,54	1,81 (0,21; 16,03) 1	1,82 (0,18; 90,68) 1	0,55 (0,05; 5,85) 0,62
Augenerkrankungen	3 (1,2)	1 (0,9)	0,003 (0,02; 0,03) 0,78	1,36 (0,14; 12,92) 1	1,36 (0,11; 72,21) 1	0,84 (0,08; 8,55) 0,88
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (2,5)	2 (1,8)	0,01 (0,03; 0,04) 0,69	1,36 (0,28; 6,63) 1	1,37 (0,24; 14,06) 1	0,8 (0,16; 4,14) 0,79

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (1,2)	1 (0,9)	0,003 (0,02; 0,03) 0,78	1,36 (0,14; 12,92) 1	1,36 (0,11; 72,21) 1	0,51 (0,05; 5,5) 0,58
Untersuchungen	2 (0,8)	1 (0,9)	-0,001 (0,02; 0,02) 0,94	0,91 (0,08; 9,89) 1	0,91 (0,05; 53,89) 1	0,66 (0,06; 7,65) 0,74
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0 (0)	2 (1,8)	-0,02 (0,04; 0,01) 0,15	0,09 (0,004; 1,88) 0,1	0,09 (0,004; 1,87) 0,1	NK
Erkrankungen des Nervensystems	6 (2,5)	2 (1,8)	0,01 (0,03; 0,04) 0,69	1,36 (0,28; 6,63) 1	1,37 (0,24; 14,06) 1	1,1 (0,22; 5,53) 0,91
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	2 (0,8)	0 (0)	0,01 (0,003; 0,02) 0,16	2,28 (0,11; 47,03) 1	2,29 (0,11; 48,09) 1	NK

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NK: nicht kalkulierbar; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis

Patienten mit mehreren unter der Behandlung aufgetretenen UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.

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

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.

a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.

Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.

b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.

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

Unerwünschte Ereignisse ohne mit der Krankheitsprogression zusammenhängenden UEs

Unerwünschte Ereignisse wurden ebenfalls ohne den Einfluss der mit der Krankheit/dem Fortschreiten der Krankheit zusammenhängenden UEs untersucht. Hierfür wurden unerwünschte Ereignisse der SOC "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)" ausgeschlossen. Die Ergebnisse für die Primäranalyse (Oktober 2020) sind in Tabelle 4-67 dargestellt, die Ergebnisse für die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) in Tabelle 4-68. Für unter der Behandlung aufgetretene UEs ohne krankheitsbedingte Ereignisse und unter der Behandlung aufgetretene UEs des Grades ≥ 3 ohne krankheitsbedingte Ereignisse zeigen sich jeweils signifikante Unterschiede ($p < 0,01$) zwischen dem Tebentafusp-Arm und dem Vergleichstherapie-Arm.

Kaplan-Meier-Kurven zu den Ergebnissen finden sich in Anhang 4-G.

Tabelle 4-67: Unerwünschte Ereignisse ohne mit der Krankheitsprogression zusammenhängenden UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245) n (%)	Vergleichs- therapie (n = 111) n (%)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Unter der Behandlung aufgetretene UEs ohne krankheitsbedingte Ereignisse	245 (100)	105 (94,6)	0,05 (0,01; 0,10); 0,01	1,06 (1,01; 1,11); < 0,01	30,25 (1,69; 541,89); < 0,01	4,07 (3,15; 5,26); < 0,01
Unter der Behandlung aufgetretene UEs des Grades ≥ 3 ohne krankheitsbedingte Ereignisse	132 (53,9)	38 (34,2)	0,20 (0,09; 0,31); < 0,01	1,57 (1,19; 2,09); < 0,01	2,24 (1,38; 3,69); < 0,01	2,01 (1,40; 2,88); < 0,01
SUEs ohne krankheitsbedingte Ereignisse	68 (27,8)	24 (21,6)	0,06 (0,03; 0,16); 0,21	1,28 (0,85; 1,93); 0,24	1,39 (0,80; 2,48); 0,24	1,35 (0,84; 2,15); 0,21
<p>Unerwünschte Ereignisse, ausgenommen solche, die mit der Krankheit/dem Fortschreiten der Krankheit zusammenhängen, durch Ausschluss von unerwünschten Ereignissen der SOC "Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)".</p> <p>Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>a: Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Die HRs wurden mit Hilfe von Cox-Proportional-Hazard-Modellen ermittelt.</p>						

Tabelle 4-68: Unerwünschte Ereignisse ohne mit der Krankheitsprogression zusammenhängenden UEs (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95 %-KI) p-Wert ^a			
	n (%)	n (%)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Unter der Behandlung aufgetretene UEs ohne krankheitsbedingte Ereignisse	245 (100)	107 (96,4)	0,04 (0,001; 0,07); 0,04	1,04 (1,001; 1,08); 0,01	20,55 (1,10; 385,14); < 0,01	4,32 (3,32; 5,61); < 0,01
Unter der Behandlung aufgetretene UEs des Grades ≥ 3 ohne krankheitsbedingte Ereignisse	147 (60)	42 (37,8)	0,2 (0,11; 0,33); < 0,01	1,59 (1,22; 2,06); < 0,01	2,46 (1,52; 4,02); < 0,01	1,96 (1,38; 2,76); < 0,01
SUEs ohne krankheitsbedingte Ereignisse	78 (31,8)	23 (20,7)	0,11 (0,02; 0,21); 0,02	1,54 (1,02; 2,31); 0,03	1,78 (1,03; 3,19); 0,03	1,50 (0,94; 2,40); 0,09
<p>Unerwünschte Ereignisse, ausgenommen solche, die mit der Krankheit/dem Fortschreiten der Krankheit zusammenhängen, durch Ausschluss von unerwünschten Ereignissen mit der SOC " Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)".</p> <p>Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>a: Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Die HRs wurden mit Hilfe von Cox-Proportional-Hazard-Modellen ermittelt.</p>						

Insgesamt 54 Patienten (22,0 %), die mit Tebentafusp behandelt wurden, und 8 Patienten (7,2 %), die nach ärztlicher Maßgabe behandelt wurden, berichteten über mit der Behandlung in Zusammenhang stehende SUEs. Bereinigt um die Exposition lagen die Inzidenzraten bei 34,7 bzw. 15,4 pro 100 Patientenjahre. Die mit der Behandlung in Zusammenhang stehenden SUEs (PTs) mit der höchsten Inzidenz (≥ 1 % der Patienten in den beiden Armen von Tebentafusp oder Vergleichstherapie) waren CRS (9,8 % vs. 0 %), Hautausschlag, Fieber (jeweils 2,4 % vs. 0 %), Hypotonie (2,0 % vs. 0 %) und makulo-papulöser Hautausschlag (1,6 % vs. 0 %) (Tabelle 4-69).

Tabelle 4-69: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Gefäßerkrankungen	5 (2,0)	2,72	0	0
Hypotonie	5 (2,0)	2,72	0	0
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	3 (1,2)	1,62	2 (1,8)	3,70
Dyspnoe	2 (0,8)	1,08	0	0
Pleuritis	0	0	1 (0,9)	1,85
Pneumonitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Lungenödem	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (1,2)	1,63	3 (2,7)	5,57
Unterleibsschmerzen	1 (0,4)	0,54	0	0
Oberbauchschmerzen	1 (0,4)	0,54	0	0
Colitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Diarrhoe	0	0	1 (0,9)	1,84
Enteritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Gastritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Übelkeit	1 (0,4)	0,54	0	0
Erbrechen	1 (0,4)	0,54	0	0
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (2,0)	2,72	0	0
Leberversagen	1 (0,4)	0,54	0	0
Lebernekrose	1 (0,4)	0,54	0	0
Hepatotoxizität	2 (0,8)	1,08	0	0
Hyperbilirubinämie	1 (0,4)	0,54	0	0
Hypertransaminasämie	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	14 (5,7)	8,02	0	0
Pruritus	1 (0,4)	0,54	0	0
Hautausschlag	6 (2,4)	3,35	0	0
Makulo-papulöser Hautausschlag	4 (1,6)	2,17	0	0
Papulöser Hautausschlag	1 (0,4)	0,54	0	0
Hautreaktion	1 (0,4)	0,54	0	0
Urtikaria	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	1 (0,4)	0,54	0	0
Akute Nierenverletzung	1 (0,4)	0,54	0	0

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,4)	0,54	0	0
Entzündung des Skrotums	1 (0,4)	0,54	0	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (2,4)	3,29	0	0
Fieber	6 (2,4)	3,29	0	0
Untersuchungen^c	2 (0,8)	1,08	1 (0,9)	1,84
Erhöhte Amylase	1 (0,4)	0,54	0	0
Kreatinin im Blut erhöht	2 (0,8)	1,08	0	0
Erhöhte Lipase	0	0	1 (0,9)	1,84
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.3.2.7.</p> <p>EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.</p> <p>a: EAIR ist definiert als die Anzahl der Patienten mit dem Ereignis geteilt durch die Gesamtexpositionszeit aller Patienten, bei denen ein Risiko für das Ereignis bestand. Für Patienten ohne berichtetes Ereignis ist die Exposition die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintrat. Für Patienten, bei denen ein Ereignis auftrat, ist die Expositionszeit die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zum Beginn des ersten Ereignisses.</p> <p>b: Nach Angaben des Prüfers basierend auf den Kriterien von (Lee et al., 2014).</p> <p>Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm.</p> <p>Patienten mit mehreren unter der Behandlung aufgetretenen UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.</p>				

Unter der Behandlung aufgetretene SUEs führten bei 7 Patienten (2,9 %) im Tebentafusp-Arm und bei 6 Patienten (5,4 %) im Vergleichstherapie-Arm zum Abbruch der Studie. Von diesen hatten 4 Patienten in jedem Arm Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet wurden.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten

Insgesamt 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm brachen das Studienmedikament aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab. Bereinigt um die Exposition lagen die Inzidenzraten bei 4,3 bzw. 13,1 pro 100 Patientenjahre (Tabelle 4-70). Jedes dieser Ereignisse (PTs) wurde von jeweils einem Patienten gemeldet.

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, wurden vom Prüfer bei 5 Patienten (2,0 %) im Tebentafusp-Arm und 5 Patienten (4,5 %) im Vergleichstherapie-Arm als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingestuft. Die expositionsbereinigten Inzidenzraten betragen 2,7 bzw. 9,3 pro 100 Patientenjahre (Tabelle 4-71).

Die meisten der UEs, die zum Abbruch der Studie führten, waren schwerwiegend.

Tabelle 4-70: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Patienten mit jeglichem UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte	8 (3,3)	4,34	7 (6,3)	13,11
Erkrankungen des Immunsystems	2 (0,8)	1,08	0	0
Anaphylaktische Reaktion	1 (0,4)	0,54	0	0
Zytokin-Freisetzungssyndrom	1 (0,4)	0,54	0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0	0	1 (0,9)	1,84
Hyperglykämie	0	0	1 (0,9)	1,84
Erkrankungen des Nervensystems	2 (0,8)	1,08	1 (0,9)	1,84
Hirnödem	1 (0,4)	0,54	0	0
Intrakranielle Masse	0	0	1 (0,9)	1,84
Kompression des Rückenmarks	1 (0,4)	0,54	0	0
Herzerkrankungen	0	0	1 (0,9)	1,84
Linksventrikuläre Dysfunktion	0	0	1 (0,9)	1,84
Gefäßerkrankungen	1 (0,4)	0,54	0	0
Hypotonie	1 (0,4)	0,54	0	0

Systemorganklasse (SOC) Bevorzugter Begriff (PT)	Tebentafusp (n = 245)		Vergleichstherapie (n = 111)	
	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a	n (%)	EAIR (pro 100 PJ) ^a
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0	0	1 (0,9)	1,84
Pneumonitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	1 (0,4)	0,54	3 (2,7)	5,56
Diarrhoe	0	0	1 (0,9)	1,84
Enteritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Gastritis	0	0	1 (0,9)	1,84
Übelkeit	1 (0,4)	0,54	0	0
Pankreatitis	0	0	1 (0,9)	1,84
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (0,4)	0,54	0	0
Hepatotoxizität	1 (0,4)	0,54	0	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0	0	1 (0,9)	1,84
Erythem	0	0	1 (0,9)	1,84
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (0,4)	0,54	0	0
Müdigkeit	1 (0,4)	0,54	0	0

Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.3.2.8.1.
EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PJ: Patientenjahre; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v23.1 kodiert.

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

Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse umfassten unerwünschte Ereignisse mit einem Anfangsdatum am oder nach dem Datum der ersten Dosis oder unerwünschte Ereignisse vor der Behandlung, deren Schweregrad am oder nach dem Datum der ersten Dosis bis einschließlich 90 Tage nach dem Datum der letzten Dosis der Studienmedikation oder bis einschließlich dem Datum des Beginns der ersten Folgetherapie (je nachdem, was zuerst eintrat) zunahm.

Patienten mit mehreren unter der Behandlung aufgetretenen UEs wurden für jede Systemorganklasse/jeden bevorzugten Begriff einmal gezählt.

Tabelle 4-71: Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende UEs, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

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

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

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Darüber hinaus werden die vom Prüfer gewählten Behandlungen in Übereinstimmung mit den lokalen behördlichen Informationen für jedes Produkt (z. B. SmPCs der EMA) und im Einklang mit ihrer Verwendung in Deutschland durchgeführt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Der G-BA hatte dies in seiner Nutzenbewertung vom 1. August 2022 bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Zudem gibt es mittlerweile ausreichende Erfahrung mit Tebentafusp im deutschen Versorgungskontext und es wurden bereits Handlungsempfehlungen von Experten in der Versorgung des uvealen Melanoms veröffentlicht (Hassel et al., 2023a). Tebentafusp ist die bevorzugte Behandlung für die Zielpopulation, was durch die Aufforderung des G-BA nach einer vollständigen Bewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze für ein Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen gemäß § 35 a SGB V unterstrichen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen – RCT

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

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

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

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

Tabelle 4-72: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Studie Endpunkt	Herkunft (Hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG- Performance- Status (0 vs. 1)	Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)
IMCgp100-202					
Mortalität (Gesamt- überleben)	●	●	●	●	●
Morbidität EQ-5D-VAS	n. d.	○	○	○	○
Gesundheits- bezogene Lebensqualität EORTC QLQ- C30	n. d.	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit	○	○	○	○	○
Studie Endpunkt	LDH (≤ ULN vs. > ULN)	Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	Region (Nordamerik a vs. Nicht- Nord- amerika)	Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)
IMCgp100-202					
Mortalität (Gesamt- überleben)	●	●	●	●	●
Morbidität EQ-5D-VAS	○	n. d.	○	○	n. d.
Gesundheits- bezogene Lebensqualität EORTC QLQ- C30	○	n. d.	○	○	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit	○	○	○	○	○
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.					

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

Tabelle 4-73: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Studie Endpunkt	Herkunft (Hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG- Performance- Status (0 vs. 1)	Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)
IMCgp100-202					
Mortalität (Gesamt- überleben)	○	○	○	○	○
Morbidität EQ-5D-VAS	n. d.	○	○	○	○
Gesundheits- bezogene Lebensqualität EORTC QLQ- C30	n. d.	○	○	○	○
Sicherheit und Verträglichkeit	○	○	○	○	○
Studie Endpunkt	LDH (≤ ULN vs. > ULN)	Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	Region (Nordamerik a vs. Nicht- Nord- amerika)	Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)
IMCgp100-202					
Mortalität (Gesamt- überleben)	○	○	○	○	○
Morbidität EQ-5D-VAS	○	n. d.	○	○	n. d.
Gesundheits- bezogene Lebensqualität EORTC QLQ- C30	○	n. d.	○	○	n. d.
Sicherheit und Verträglichkeit	○	○	○	○	○
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.					

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-74 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.

Primäranalyse (Oktober 2020)

Tabelle 4-74: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt nach Studie und Effektmodifikator – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Studie Endpunkt	Herkunft (Hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG- Performance- Status (0 vs. 1)	Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)
IMCgp100-202					
Mortalität (Gesamt- überleben)	p = 0,58	p = 0,60	p = 0,57	p = 0,28	p = 0,36
Morbidität EQ-5D-VAS	Siehe Tabelle 4-78				
Gesundheits- bezogene Lebens- qualität EORTC QLQ-C30	Siehe Tabelle 4-82				
Sicherheit und Verträ- glichkeit	Siehe Tabelle 4-86 bis Tabelle 4-211				

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

Studie Endpunkt	LDH (\leq ULN vs. > ULN)	Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	Größe metastatische Läsion (Baseline) (\leq 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. \geq 8,1 cm)	Region (Nordamerika vs. Nicht- Nordamerika)	Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)
IMCgp100-202					
Mortalität (Gesamt- überleben)	p = 0,04	p = 0,58	p = 0,12	p = 0,87	p = 0,46
Morbidität EQ-5D-VAS	Siehe Tabelle 4-78				
Gesundheits- bezogene Lebens- qualität EORTC QLQ-C30	Siehe Tabelle 4-82				
Sicherheit und Verträglichkeit	Siehe Tabelle 4-86 bis Tabelle 4-211				
<p>Der p-Wert stammt aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (ties = Efron), das den Behandlungsterm, den Faktor und den Behandlung-nach-Faktor-Interaktionsterm enthält.</p> <p>Ein p-Wert < 0,1 deutet darauf hin, dass es eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Faktor gibt.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; ULN: upper limit of normal</p> <p>Quelle: M4A_IMCgp100-202_CSR 1-0_tables.pdf, Table 14.2.1.7.</p>					

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Tabelle 4-75: Ergebnis der Interaktionsterme der Subgruppenanalysen je Endpunkt nach Studie und Effektmodifikator – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Studie Endpunkt	Herkunft (Hispanisch vs. nicht- hispanisch)	Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	ECOG- Performance- Status (0 vs. 1)	Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)
IMCgp100-202					
Mortalität (Gesamt- überleben)	p = 0,24	p = 0,72	p = 0,15	p = 0,04	p = 0,58
Morbidität EQ-5D-VAS	Siehe Tabelle 4-80				
Gesundheits- bezogene Lebens- qualität EORTC QLQ-C30	Siehe Tabelle 4-84				
Sicherheit und Verträglichkeit	Siehe Tabelle 4-213 bis Tabelle 4-344				

Studie Endpunkt	LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	Größe metastatische Läsion (Baseline) (\leq 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. \geq 8,1 cm)	Region (Nordamerika vs. Nicht- Nordamerika)	Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)
IMCgp100-202					
Mortalität (Gesamt- überleben)	p = 0,81	p = 0,87	p = 0,70	p = 0,77	p = 0,11
Morbidität EQ-5D-VAS	Siehe Tabelle 4-80				
Gesundheits- bezogene Lebens- qualität EORTC QLQ-C30	Siehe Tabelle 4-84				
Sicherheit und Verträglichkeit	Siehe Tabelle 4-213 bis Tabelle 4-344				
<p>Der p-Wert stammt aus dem Cox-Proportional-Hazards-Modell (ties = Efron), das den Behandlungsterm, den Faktor und den Behandlung-nach-Faktor-Interaktionsterm enthält.</p> <p>Ein p-Wert $<$ 0,1 deutet darauf hin, dass es eine Interaktion zwischen der Behandlung und dem Faktor gibt.</p> <p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; LDH: Laktatdehydrogenase; HRQoL: health-related quality of life; ULN: upper limit of normal; VAS: visuelle Analogskala</p> <p>Quelle: 3-Jahres-Analyse (Juni 2023), eigene Berechnungen</p>					

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

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

Die Subgruppenanalysen werden gemäß der in den Abschnitten 4.2.5.2 und 4.2.5.5 beschriebenen Methodik durchgeführt.

Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

Primäranalyse (Oktober 2020)

Es wurden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Tabelle 4-76 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt zusammen. Der OS-Vorteil von Tebentafusp wurde in allen präspezifizierten wichtigen demographischen und bekannten prognostischen Subgruppen beobachtet, einschließlich einer HR von 0,51 (95 %-KI: 0,35; 0,75) gegenüber Pembrolizumab, der häufigsten Vergleichstherapie (Abbildung 32).

Für den Effektmodifikator LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN) zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm ($p = 0,04$). Für die Subgruppe LDH \leq ULN beträgt das HR 0,35 [(95 %-KI: 0,21; 0,60); $p < 0,01$; siehe Abbildung 30)]. In seiner vorläufigen Nutzenbewertung merkte der G-BA an, dass das mediane Überleben in der Gruppe mit einem LDH $>$ ULN in beiden Behandlungsarmen deutlich verkürzt ist und der Effektschätzer auf einen gleichgerichteten Effekt hindeutet (HR 0,70 [95 %-KI: 0,46; 1,09; $p = 0,11$]; siehe Abbildung 31).

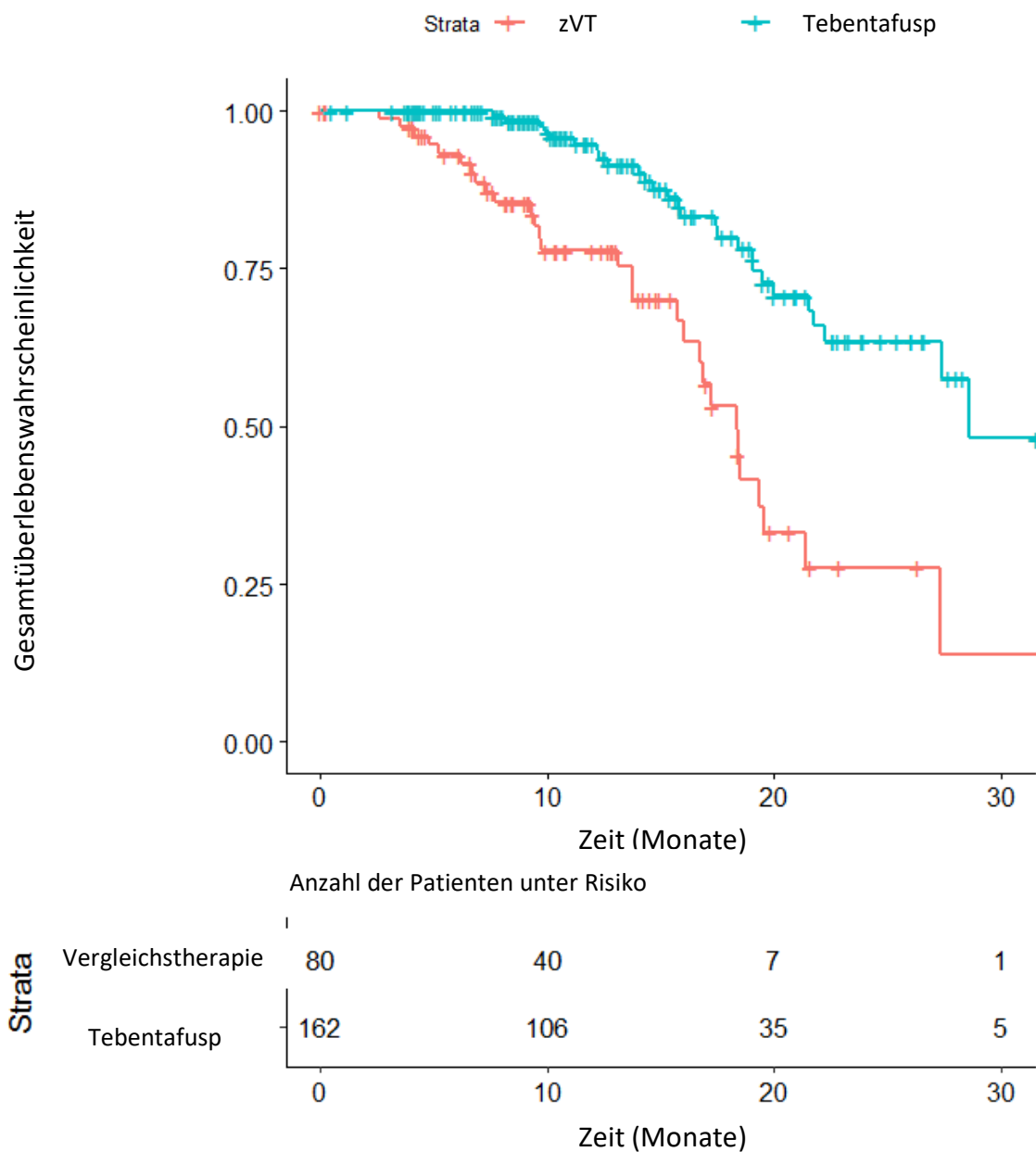


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für Subgruppe LDH ≤ ULN (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

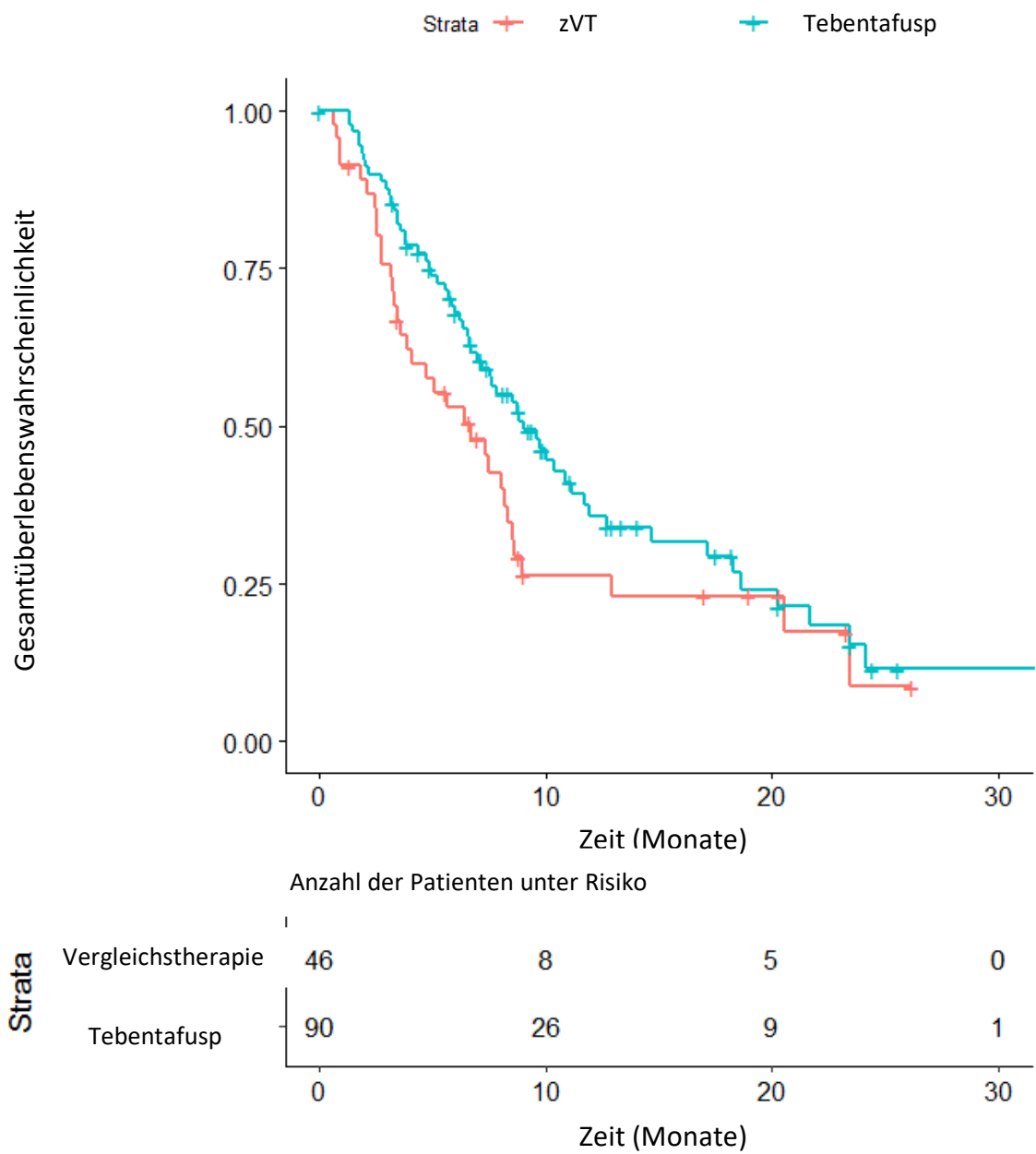


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für Subgruppe LDH > ULN (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Der pU nimmt dazu wie folgt Stellung:

Der primäre Endpunkt war das OS, stratifiziert nach randomisierten LDH-Strata. Der OS-Vorteil fiel sowohl in der LDH > ULN-Gruppe (HR = 0,7) als auch in der LDH ≤ ULN-Gruppe (HR = 0,3) zugunsten von Tebentafusp aus. Für den Fall, dass der randomisierte LDH-Status bei mehr als 10 % der Patienten vom zentralen LDH-Status abwich, sah der SAP eine Sensitivitätsanalyse des OS stratifiziert nach zentralem LDH-Status vor. Aufgrund der hohen LDH-Übereinstimmungsrate (90,5 %) und der hohen statistischen Signifikanz der primären OS-Analyse ($p < 0,0001$) wurde diese Analyse nicht gemäß dem SAP durchgeführt. Es wird als unwahrscheinlich angesehen, dass dies die Gesamtergebnisse der Studie beeinflusst hat.

Im Hinblick auf die statistisch nicht signifikante Effektschätzung für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Gruppe der Patienten mit einem LDH-Ausgangswert > ULN zeigt sich für diese Patientengruppe ein klinisch bedeutsamer positiver Trend (HR = 0,7; 95 %-KI 0,46; 1,09). Dieses Ergebnis sollte aufgrund der geringen Anzahl von Patienten in der Subgruppe LDH-Wert > ULN (n = 90, 46) mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) nahm zu diesem Punkt ähnlich wie folgt Stellung:

Derartige Subgruppenanalysen dienen in erster Linie der Feststellung der Homogenität der Therapieeffekte. Es sollte vermieden werden, dass aus der fehlenden Signifikanz im Behandlungsunterschied eine Interpretation fehlender Wirksamkeit entsteht. Es wird empfohlen, hier auf den weniger starken, dennoch gleichgerichteten Effekt und weniger auf die fehlende statistische Signifikanz abzustellen.

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sagte hierzu in der mündlichen Anhörung (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022c) aus, dass LDH ein Enzym ist, das in sehr vielen Zellen vorhanden ist, in roten Blutkörperchen und fast allen Körperzellen. Es gibt eine Reihe von Isoenzymen, die in der Klinik differenziert werden, wenn dies notwendig ist. LDH und andere Marker sind ubiquitär vertreten und können durch viele Faktoren beeinflusst werden, so dass sie niemals prädiktiv, sondern nur prognostisch relevant sein können. Aufgrund der möglichen starken Schwankungen der Marker, auch bei Gesunden, ist hiermit keine Therapiesteuerung möglich.

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

Tabelle 4-76: Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

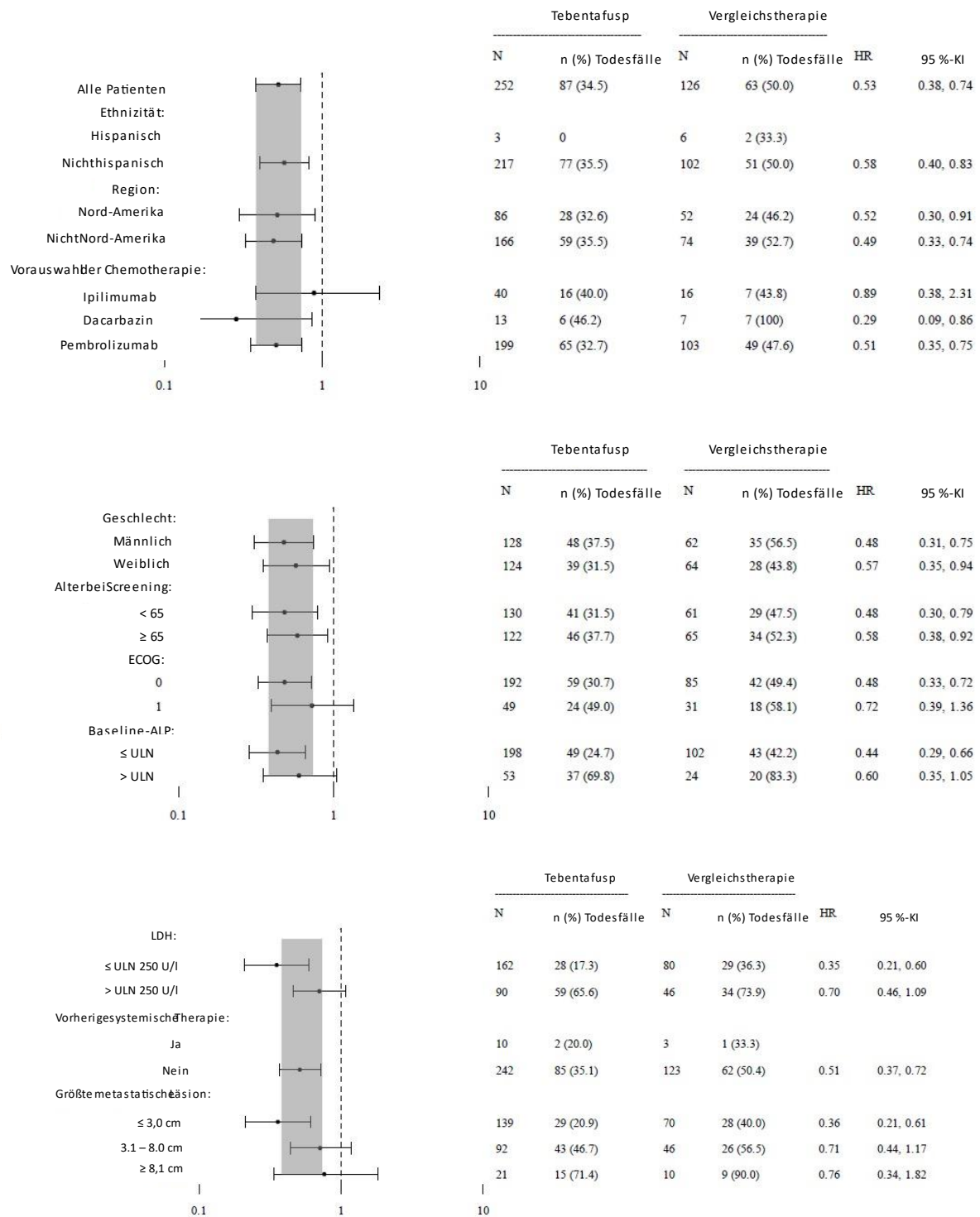
Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Medianes OS (95 %-KI), Monate		12-Monats-OS-Rate, %		Hazard Ratio ^a Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]	P-Wert ^b
	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp	Vergleichstherapie		
Herkunft						
Hispanisch (n = 3,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

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Medianes OS (95 %-KI), Monate		12-Monats-OS-Rate, %		Hazard Ratio ^a Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]	P-Wert ^b
	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp	Vergleichstherapie		
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 198, 102)	27,4 (21,6; --)	17,2 (13,7; 19,5)	83,6	65,6	0,44 (0,29; 0,66)	< 0,01
> ULN (n = 53, 24)	7,0 (5,0; 14,1)	3,3 (2,5; 8,6)	37,2	28,1	0,60 (0,35; 1,05)	0,07
LDH						
≤ ULN (n = 162, 80)	28,6 (22,2; --)	18,4 (16,0; 21,4)	94,7	77,9	0,35 (0,21; 0,60)	< 0,01
> ULN (n = 90, 46)	9,1 (7,0; 11,7)	6,7 (3,6; 8,3)	35,8	26,4	0,70 (0,46; 1,09)	0,11
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	20,0 (1,9; --)	-- (18,5; --)	90,0	100,0	1,03 (0,10; 22,18)	0,99
Nein (n = 242, 123)	21,7 (18,4; 27,4)	15,7 (9,4; 18,4)	72,4	57,2	0,51 (0,37; 0,72)	< 0,01
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 139, 70)	28,6 (23,4; --)	18,4 (15,7; 21,4)	90,3	72,0	0,36 (0,21; 0,61)	< 0,01
3,1-8,0 cm (n = 92, 46)	14,7 (11,2; 19,1)	9,3 (6,9; 19,3)	57,6	48,4	0,71 (0,44; 1,17)	0,17
≥ 8,1 cm (n = 21, 10)	6,2 (3,4; 7,8)	3,2 (0,7; 8,3)	27,2	20,0	0,76 (0,34; 1,82)	0,53

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Medianes OS (95 %-KI), Monate		12-Monats-OS-Rate, %		Hazard Ratio ^a Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI]	P-Wert ^b
	Tebentafusp	Vergleichstherapie	Tebentafusp	Vergleichstherapie		
Region						
Nordamerika (n = 86, 52)	32,3 (20,0; --)	18,5 (13,7; 21,4)	77,7	70,6	0,52 (0,30; 0,91)	0,02
Nicht-Nordamerika (n = 166, 74)	19,1 (17,5; 24,1)	12,9 (7,7; 17,2)	70,9	50,1	0,49 (0,33; 0,74)	< 0,01
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 13, 7)	17,5 (7,0; --)	5,1 (0,8; 18,4)	74,1	28,6	0,29 (0,09; 0,86)	0,03
Pembrolizumab (n = 199, 103)	21,7 (19,1; 28,6)	15,7 (9,3; 19,3)	73,7	58,9	0,51 (0,35; 0,75)	< 0,01
Ipilimumab (n = 40, 16)	18,4 (12,7; --)	18,5 (8,6; --)	70,7	70,7	0,89 (0,38; 2,31)	0,81
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal; '--': fehlende Daten a: Hazard Ratio stammt aus einem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp. b: P-Werte wurden nach einer Standardmethode berechnet.						



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

Abbildung 32: Forest Plots für Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Es wurden Subgruppenanalysen für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt. Tabelle 4-77 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Behandlungsgruppen für diesen Endpunkt zusammen. Der OS-Vorteil von Tebentafusp wurde in allen präspezifizierten wichtigen demographischen und bekannten prognostischen Subgruppen beobachtet, einschließlich einer HR von 0,74 (95 %-KI: 0,56; 0,97) gegenüber Pembrolizumab, der häufigsten Vergleichstherapie.

Für den Effektmodifikator ECOG-Performance-Status (0 vs. 1) zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm ($p = 0,04$). Für die Subgruppe ECOG-Performance-Status 0 beträgt das HR 0,61 [(95 %-KI: 0,46; 0,81); $p < 0,01$; siehe Abbildung 33]. Für die Subgruppe ECOG-Performance-Status 1 beträgt das HR 1,05 [(95 %-KI: 0,64; 1,74); $p = 0,84$; siehe Abbildung 34].

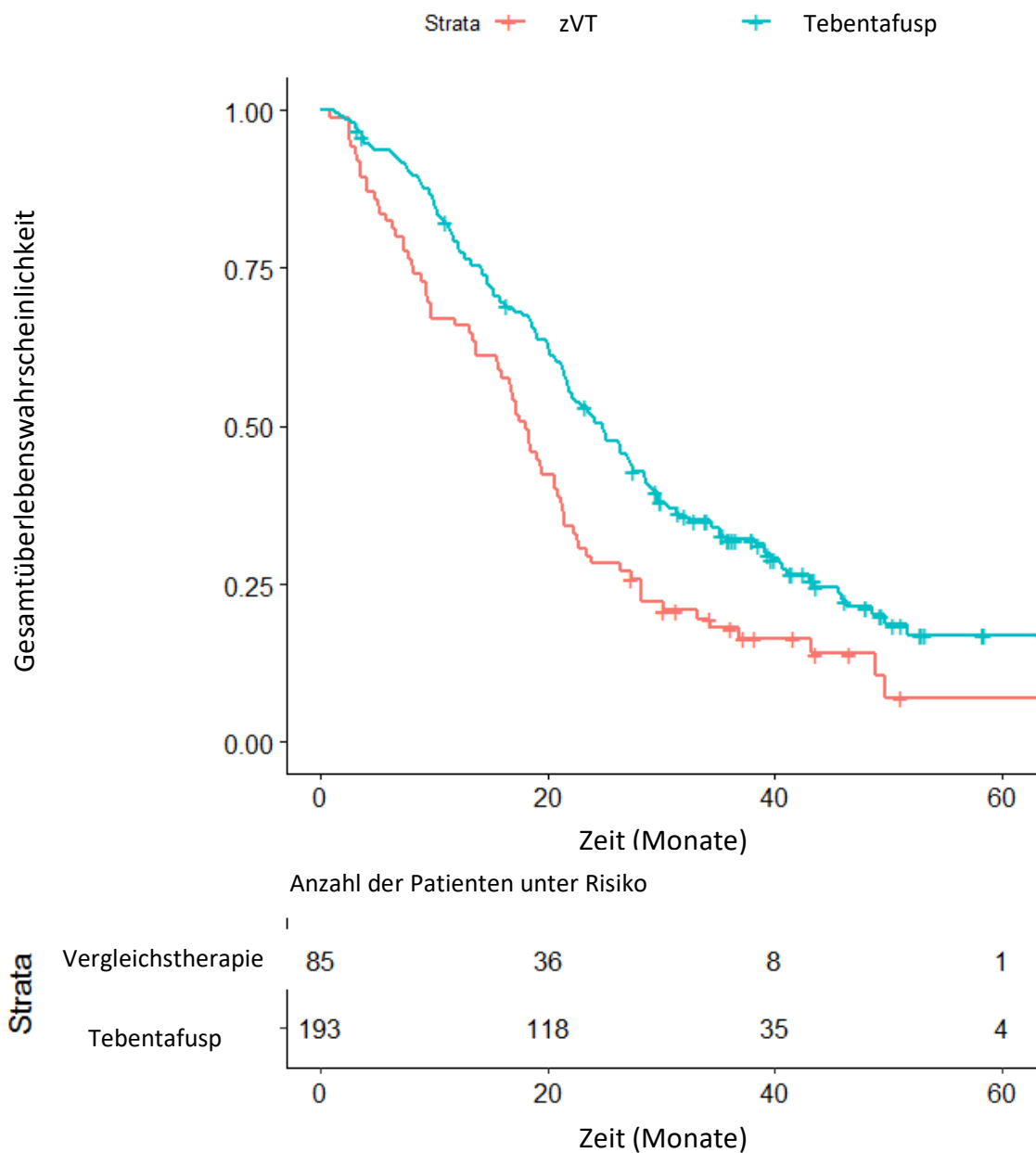


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für Subgruppe ECOG-Performance-Status 0 (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

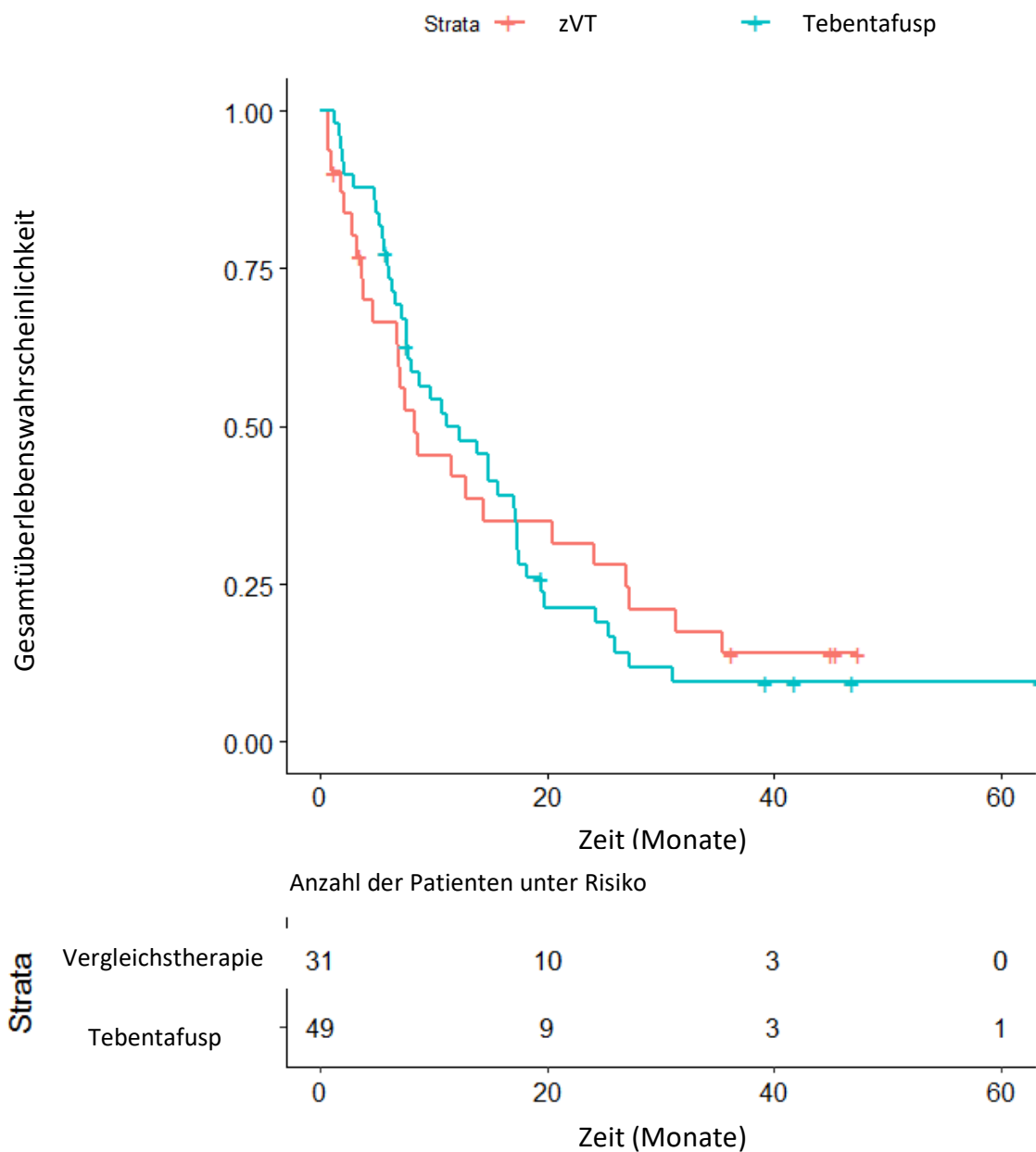


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven des Gesamtüberlebens für Subgruppe ECOG-Performance-Status 1 (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

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

Tabelle 4-77: Gesamtüberleben nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Medianes OS (95 %-KI), Monate		12-Monats-OS-Rate, %		24-Monats-OS-Rate, %		Subgruppe Faktor und Behandlung		Subgruppe	
	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebenta- fusp	Vergleichs- -therapie	Tebenta- fusp	Vergleichs- -therapie	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	P-Wert ^b
Herkunft										
Hispanisch (n = 3, 6)	24,1 (8,8; NA)	16,4 (0,95; NA)	66,7	66,7	66,7	16,7	0,40 (0,08; 2,09)	0,28	0,55 (0,10; 2,97)	0,48
Nicht- hispanisch (n = 217, 102)	21,4 (18,6; 24,1)	18,1 (13,1; 21,4)	72,6	62,3	43,8	33,7	0,77 (0,59; 1,00)	0,049	0,77 (0,59; 1,0)	0,048
Geschlecht										
Männlich (n = 128, 62)	20,2 (15,3; 23,6)	13,8 (8,3; 17,2)	67,1	56,0	40,0	25,4	0,67 (0,48; 0,94)	0,02	0,66 (0,47; 0,93)	0,02
Weiblich (n = 124, 64)	22,8 (18,6; 27,3)	20,5 (11,8; 22,2)	77,6	63,0	49,7	33,9	0,73 (0,52; 1,02)	0,07	0,72 (0,51; 1,02)	0,06
Alter										
< 65 Jahre (n = 130, 61)	23,4 (20,0; 27,2)	16,9 (11,5; 20,6)	77,7	60,4	48,4	27,6	0,59 (0,42; 0,83)	0,003	0,58 (0,41; 0,82)	< 0,01
≥ 65 Jahre (n = 122, 65)	19,1 (14,9; 23,9)	18,1 (8,6; 21,4)	66,6	58,7	41,1	31,8	0,84 (0,60; 1,18)	0,32	0,85 (0,61; 1,19)	0,34
ECOG-Performance-Status										
0 (n = 193, 85)*	24,8 (21,7; 27,5)	18,1 (13,8; 20,9)	79,1	65,9	51,5	28,2	0,62 (0,47; 0,83)	0,001	0,61 (0,46; 0,81)	< 0,01
1 (n = 49, 31)	11,2 (7,6; 17,2)	8,3 (4,7; 20,5)	49,9	42,0	21,3	31,5	1,13 (0,69; 1,86)	0,62	1,05 (0,64; 1,74)	0,84

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Medianes OS (95 %-KI), Monate		12-Monats-OS-Rate, %		24-Monats-OS-Rate, %		Subgruppe Faktor und Behandlung		Subgruppe	
	Tebentafusp	Vergleichsthera- pie	Tebenta- fusp	Vergleichs- therapie	Tebenta- fusp	Vergleichs- therapie	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	P-Wert ^b
Baseline-ALP										
≤ ULN (n = 198, 102)	25,1 (21,9; 28,5)	18,5 (16,0; 21,4)	81,6	66,7	53,3	35,4	0,67 (0,51; 0,88)	0,004	0,66 (0,50; 0,87)	< 0,01
> ULN (n = 53, 24)	7,6 (5,0; 14,7)	3,3 (2,5; 8,6)	39,6	28,9	15,1	4,8	0,57 (0,35; 0,94)	0,03	0,64 (0,38; 1,06)	0,08
LDH										
≤ ULN (n=162, 80)	28,5 (25,0; 32,3)	21,4 (18,4; 26,9)	92,4	79,2	60,9	42,9	0,67 (0,49; 0,92)	0,014	0,65 (0,47; 0,88)	< 0,01
> ULN (n = 90, 46)	8,8 (7,0; 10,9)	6,4 (3,6; 8,2)	35,2	25,3	15,3	6,9	0,71 (0,49; 1,03)	0,07	0,73 (0,50; 1,06)	0,10
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting										
Ja (n = 10, 3)	38,2 (1,9; 45,6)	18,5 (18,1; NA)	90,0	100,0	56,2	33,3	0,79 (0,20; 3,09)	0,74	0,89 (0,18; 4,41)	0,89
Nein (n = 242, 123)	21,6 (18,4; 24,1)	16,9 (11,8; 20,5)	71,6	58,6	44,4	29,7	0,70 (0,55; 0,90)	0,005	0,71 (0,55; 0,90)	< 0,01
Größte metastatische Läsion (Baseline)										
≤ 3,0 cm (n = 139, 70)	29,2 (25,1; 35,1)	21,2 (17,2; 26,4)	89,7	74,6	62,8	40,3	0,65 (0,46; 0,92)	0,014	0,62 (0,44; 0,87)	< 0,01
3,1-8,0 cm (n = 92, 46)	13,9 (11,6; 17,1)	9,3 (6,9; 16,9)	56,7	45,6	25,7	20,5	0,81 (0,56; 1,18)	0,27	0,79 (0,54; 1,16)	0,23
≥ 8,1 cm (n = 21, 10)	6,2 (3,5; 7,8)	3,2 (0,7; 8,3)	22,7	20,0	5,7	0,0	0,68 (0,31; 1,47)	0,33	0,73 (0,33; 1,60)	0,43

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Medianes OS (95 %-KI), Monate		12-Monats-OS-Rate, %		24-Monats-OS-Rate, %		Subgruppe Faktor und Behandlung		Subgruppe	
	Tebentafusp	Vergleichs- therapie	Tebenta- fusp	Vergleichs- therapie	Tebenta- fusp	Vergleichs- therapie	HR (95%-KI)	p-Wert	HR (95%-KI)	P-Wert ^b
Region										
Nordamerika (n = 86, 52)	24,3 (21,3; 32,3)	20,7 (16,9; 24,2)	78,4	74,0	51,9	38,0	0,71 (0,47; 1,06)	0,097	0,71 (0,47; 1,06)	0,09
Nicht- Nordamerika (n = 166, 74)	18,9 (16,2; 23,6)	11,8 (7,4; 17,2)	69,1	49,4	41,2	24,0	0,66 (0,49; 0,89)	0,006	0,67 (0,49; 0,90)	< 0,01
Vorauswahl der Chemotherapie										
Dacarbazin (n = 13, 7)	20,0 (7,0; 40,3)	5,1 (0,8; 18,4)	74,6	28,6	46,6	0,0	0,26 (0,10; 0,70)	0,008	0,26 (0,09; 0,80)	0,02
Pembrolizum ab (n = 199, 103)	21,7 (19,0; 24,8)	16,9 (11,5; 20,6)	71,7	60,3	44,4	32,7	0,74 (0,39; 1,39)	0,35	0,74 (0,56; 0,97)	0,03
Ipilimumab (n = 40, 16)	19,9 (14,1; 29,2)	19,7 (9,4; 22,8)	74,4	68,8	46,2	25,0	0,73 (0,56; 0,96)	0,03	0,70 (0,37; 1,34)	0,28
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal</p> <p>* Ein Patient, bei dem im Datenschnitt 10/2020 ein ECOG-Basiswert fehlte, hat im Datenschnitt 06/2023 einen ECOG-Basiswert von 0.</p> <p>a: Hazard Ratio basierend auf einem Cox-Proportional-Hazard-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p> <p>b: p-Werte wurden nach einer Standardmethode berechnet.</p>										

Endpunkt MorbiditätEQ-5D-VAS**Primäranalyse (Oktober 2020)**

Tabelle 4-78: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	Baseline p-Wert ^a	Ende der Behandlung p-Wert ^a	Prozentuale Veränderung zu Baseline p-Wert ^a
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,49	0,98	0,74
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,47	0,70	0,08
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,45	0,62	0,99
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,66	0,14	0,82
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,81	0,72	0,87
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,77	0,85	0,66
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,63	0,47	0,96

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; LDH: Laktatdehydrogenase; ULN: upper limit of normal; VAS: visuelle Analogskala

a: Die p-Werte stammen aus einer OLS (engl. ordinary least squares) -Regression mit dem Befehl lm in R, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe enthält. Ein p-Wert < 0,1 zeigt an, dass es eine Wechselwirkung zwischen Behandlung und Subgruppe gibt. Da die Daten linksschief und nicht normal sind, sollten die Ergebnisse der OLS-Regression mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Subgruppenanalysen für die Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts (Tabelle 4-79) bestätigen die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Ergebnisse. Insgesamt gaben die Patienten in allen Subgruppen für beide Behandlungsarme bei Studienbeginn höhere mittlere EQ-VAS-Werte an als am Ende der Behandlung, was mit dem Gesamttrend der aggregierten Daten übereinstimmt.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl bei Studienbeginn als auch am Ende der Behandlung in keiner der Subgruppen eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz der EQ-VAS-Werte zwischen den Behandlungsarmen bestand. Auch für die prozentuale Veränderung zu Baseline gab es in keiner der Subgruppen eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz der EQ-VAS-Werte zwischen den Behandlungsarmen.

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

Tabelle 4-79: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert			
Baseline								
Geschlecht								
Männlich	95	79,31	15,52	36	80,28	17,50	-0,97 (-7,14; 5,20); 0,77	-0,06 (-0,44; 0,32)
Weiblich	99	82,68	17,05	42	80,50	19,18	2,18 (-4,21; 8,57); 0,53	0,12 (-0,24; 0,48)
Alter								
< 65 Jahre	99	80,05	16,94	35	81,11	17,72	-1,06 (-7,67; 5,54); 0,76	-0,06 (-0,45; 0,32)
≥ 65 Jahre	95	82,04	15,76	43	79,81	18,96	2,23 (-3,83; 8,29); 0,50	0,13 (-0,23; 0,49)
ECOG-Performance-Status								
0	146	82,18	16,38	57	82,75	16,26	-0,58 (-5,56; 4,43); 0,82	-0,04 (-0,34; 0,27)
1	41	77,39	15,84	21	74,00	22,16	3,39 (-6,18; 12,96); 0,54	0,19 (-0,34; 0,71)
Baseline-ALP								
≤ ULN	147	82,02	16,57	62	81,74	18,21	0,28 (-4,79; 5,35); 0,92	0,02 (-0,28; 0,31)
> ULN	46	77,89	15,62	16	75,19	18,32	2,70 (-6,59; 12,00); 0,60	0,17 (-0,41; 0,74)
LDH								
≤ ULN	125	82,06	16,49	50	81,84	17,39	0,22 (-5,28; 5,71); 0,94	0,01 (-0,32; 0,34)
> ULN	69	79,16	16,07	28	77,82	19,91	1,34 (-6,24; 8,91); 0,75	0,08 (-0,36; 0,52)
Größe metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	109	81,71	16,72	43	82,58	16,34	-0,87 (-6,74; 4,99); 0,77	-0,05 (-0,41; 0,30)
3,1-8,0 cm	69	80,39	16,23	28	77,82	21,08	2,57 (-5,22; 10,36); 0,57	0,14 (-0,29; 0,58)
≥ 8,1 cm	16	79,13	15,07	7	77,29	18,84	1,84 (-12,58; 16,26); 0,82	0,11 (-0,78; 1,00)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Region								
Nordamerika	63	83,87	14,26	31	84,29	18,72	-0,42 (-7,23; 6,40); 0,91	-0,03 (-0,46; 0,40)
Nicht-Nordamerika	131	79,66	17,16	47	77,83	17,76	1,83 (-3,95; 7,60); 0,54	0,11 (-0,23; 0,44)
Ende der Behandlung								
Geschlecht								
Männlich	53	73,68	18,09	33	71,73	21,14	1,95 (-6,44; 10,34); 0,66	0,10 (-0,33; 0,54)
Weiblich	58	72,88	21,30	26	70,77	19,52	2,11 (-7,50; 11,72); 0,66	0,10 (-0,36; 0,56)
Alter								
< 65 Jahre	60	70,83	21,90	28	67,21	22,70	3,62 (-6,32; 13,56); 0,48	0,16 (-0,29; 0,61)
≥ 65 Jahre	51	76,12	16,64	31	75,00	17,36	1,12 (-6,43; 8,67); 0,77	0,07 (-0,38; 0,51)
ECOG-Performance-Status								
0	88	74,82	19,80	50	73,14	19,10	1,68 (-5,11; 8,46); 0,63	0,09 (-0,26; 0,43)
1	21	67,05	19,68	9	61,11	24,69	5,94 (-10,64; 22,51); 0,53	0,28 (-0,50; 1,06)
Baseline-ALP								
≤ ULN	82	74,37	20,58	50	73,82	19,77	0,55 (-6,59; 7,68); 0,88	0,03 (-0,32; 0,38)
> ULN	28	70,14	17,43	9	57,33	18,12	12,81 (-0,40; 26,02); 0,09	0,73 (-0,04; 1,50)
LDH								
≤ ULN	65	75,54	20,86	38	74,11	18,50	1,43 (-6,58; 9,45); 0,72	0,07 (-0,33; 0,47)
> ULN	46	70,04	17,78	21	66,24	22,75	3,81 (-6,23; 13,84); 0,50	0,20 (-0,32; 0,71)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	59	73,68	21,04	34	71,44	20,68	2,24 (-6,59; 11,06); 0,62	0,11 (-0,32; 0,53)
3,1-8,0 cm	40	74,70	17,25	22	73,05	17,88	1,65 (-7,43; 10,74); 0,73	0,09 (-0,43; 0,62)
≥ 8,1 cm	12	66,42	21,28	3	57,00	34,22	9,42 (-20,61; 39,44); 0,69	0,40 (-0,88; 1,67)
Region								
Nordamerika	36	79,47	18,17	20	74,15	21,33	5,32 (-5,25; 15,90); 0,35	0,28 (-0,27; 0,82)
Nicht-Nordamerika	75	70,28	19,89	39	69,85	19,84	0,43 (-7,26; 8,12); 0,91	0,022 (-0,37; 0,41)
Prozentuale Veränderung zu Baseline								
Geschlecht								
Männlich	47	-8,07	26,21	24	-9,54	28,50	1,47 (-11,80; 14,74); 0,83	0,05 (-0,44; 0,55)
Weiblich	48	-6,94	61,43	21	-13,62	33,73	6,68 (-21,35; 34,71); 0,56	0,12 (-0,39; 0,64)
Alter								
< 65 Jahre	51	-6,07	60,86	20	-24,97	23,17	18,90 (-8,62; 46,42); 0,06	0,36 (-0,17; 0,8)
≥ 65 Jahre	44	-9,15	23,41	25	-0,62	32,17	-8,53 (-21,73; 4,67); 0,25	-0,32 (-0,81; 0,18)
ECOG-Performance-Status								
0	72	-5,86	52,63	38	-10,41	25,99	4,55 (-13,25; 22,35); 0,55	0,10 (-0,29; 0,49)
1	21	-12,13	23,95	7	-17,06	52,23	4,92 (-23,07; 32,92); 0,82	0,15 (-0,71; 1,01)
Baseline-ALP								
≤ ULN	68	-4,67	53,54	38	-9,15	25,31	4,48 (-13,60; 22,56); 0,56	0,10 (-0,30; 0,50)
> ULN	26	-14,74	24,52	7	-23,88	52,67	9,14 (-17,54; 35,82); 0,67	0,29 (-0,55; 1,12)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
LDH								
≤ ULN	55	-3,41	58,22	30	-7,32	23,72	3,91 (-17,89; 25,71); 0,66	0,08 (-0,37; 0,52)
> ULN	40	-13,12	24,70	15	-19,69	41,21	6,56 (-11,21; 24,34); 0,57	0,22 (-0,38; 0,81)
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	48	-4,61	61,94	27	-14,14	24,17	9,53 (-14,87; 33,93); 0,35	0,18 (-0,29; 0,66)
3,1-8,0 cm	36	-8,18	23,86	15	-3,09	38,24	-5,10 (-22,39; 12,20); 0,64	-0,18 (-0,78; 0,43)
≥ 8,1 cm	11	-17,85	26,73	3	-28,94	43,60	11,09 (27,47; 49,65); 0,71	0,37 (-0,92; 1,65)
Region								
Nordamerika	30	-7,51	22,65	16	-11,96	16,55	4,45 (-8,16; 17,05); 0,45	0,21 (-0,39; 0,82)
Nicht-Nordamerika	65	-7,50	55,07	29	-11,16	36,60	3,67 (-18,30; 25,63); 0,70	0,07 (-0,36; 0,51)
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal a: P-Werte wurden anhand eines t-Tests berechnet. b: Hedges' g und entsprechende KIs wurden manuell mit Standardformeln berechnet.								

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Tabelle 4-80: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	Baseline p-Wert^a	Ende der Behandlung p-Wert^a	Prozentuale Veränderung zu Baseline p-Wert^a
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,51	0,75	0,62
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,45	0,86	0,13
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,41	0,68	0,89
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,61	0,08	0,68
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,84	0,91	0,95
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,76	0,89	0,62
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,54	0,56	0,94

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; LDH: Laktatdehydrogenase; ULN: upper limit of normal; VAS: visuelle Analogskala

a: Die p-Werte stammen aus einer OLS (engl. ordinary least squares) -Regression mit dem Befehl lm in R, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe enthält. Ein p-Wert < 0,1 zeigt an, dass es eine Wechselwirkung zwischen Behandlung und Subgruppe gibt. Da die Daten linksschief und nicht normal sind, sollten die Ergebnisse der OLS-Regression mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Subgruppenanalysen für die Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts (Tabelle 4-81) bestätigen die in Abschnitt 4.3.1.3.2 dargestellten Ergebnisse. Insgesamt gaben die Patienten in allen Subgruppen für beide Behandlungsarme bei Studienbeginn höhere mittlere EQ-VAS-Werte an als am Ende der Behandlung, was mit dem Gesamttrend der aggregierten Daten übereinstimmt.

Die Ergebnisse zeigen, dass sowohl bei Studienbeginn als auch am Ende der Behandlung in keiner der Subgruppen eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz der EQ-VAS-Werte zwischen den Behandlungsarmen bestand. Auch für die prozentuale Veränderung zu Baseline gab es in keiner der Subgruppen eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz der EQ-VAS-Werte zwischen den Behandlungsarmen.

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

Tabelle 4-81: Veränderung des EQ-5D-VAS-Werts nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Baseline								
Geschlecht								
Männlich	96	79,45	15,50	37	80,65	17,41	-1,20 (-7,29; 4,89); 0,71	-0,07 (-0,45; 0,30)
Weiblich	100	82,75	16,98	43	80,95	19,18	1,80 (-4,52; 8,11); 0,60	0,10 (-0,26; 0,46)
Alter								
< 65 Jahre	99	80,05	16,94	36	81,47	17,60	-1,42 (-7,95; 5,11); 0,68	-0,08 (-0,46; 0,30)
≥ 65 Jahre	97	82,24	15,66	44	80,27	18,98	1,96 (-4,01; 7,93); 0,55	0,12 (-0,24; 0,47)
ECOG-Performance-Status								
0	149	82,35	16,26	59	83,24	16,20	-0,89 (-5,78; 4,01); 0,72	-0,05 (-0,36; 0,25)
1	41	77,39	15,84	21	74,00	22,16	3,39 (-6,18; 12,96); 0,54	0,19 (-0,34; 0,71)
Baseline-ALP								
≤ ULN	149	82,15	16,50	64	82,22	18,12	-0,07 (-5,05; 4,91); 0,98	0,00 (-0,30; 0,29)
> ULN	46	77,89	15,62	16	75,19	18,32	2,70 (-6,59; 12,00); 0,60	0,17 (-0,40; 0,74)
LDH								
≤ ULN	125	82,06	16,49	51	82,08	17,29	-0,02 (-5,47; 5,43); 0,99	0,00 (-0,33; 0,32)
> ULN	71	79,51	15,97	29	78,59	19,98	0,92 (-6,52; 8,34); 0,83	0,05 (-0,38; 0,49)
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	111	81,88	16,62	44	82,84	16,24	-0,96 (-6,73; 4,81); 0,74	-0,06 (-0,41; 0,29)
3,1-8,0 cm	69	80,39	16,23	28	77,82	21,08	2,57 (-5,22; 10,36); 0,57	0,14 (-0,29; 0,58)
≥ 8,1 cm	16	79,13	15,07	8	80,13	19,20	-1,00 (-15,00; 13,00); 0,90	-0,06 (-0,91; 0,79)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Region								
Nordamerika	65	84,11	14,10	33	85,06	18,40	-0,95 (-7,52; 5,61); 0,80	-0,06 (-0,48; 0,36)
Nicht-Nordamerika	131	79,66	17,16	47	77,83	17,76	1,83 (-3,95; 7,60); 0,54	0,11 (-0,23; 0,44)
Ende der Behandlung								
Geschlecht								
Männlich	65	72,68	20,11	34	72,38	21,17	0,29 (-8,20; 8,79); 0,95	0,01 (-0,40; 0,43)
Weiblich	66	74,00	20,31	27	71,70	19,75	2,30 (-6,73; 11,32); 0,62	0,11 (-0,33; 0,56)
Alter								
< 65 Jahre	67	70,27	23,05	29	68,21	22,92	2,06 (-7,96; 12,09); 0,69	0,09 (-0,34; 0,53)
≥ 65 Jahre	64	76,56	16,12	32	75,59	17,41	0,97 (-6,07; 7,99); 0,79	0,06 (-0,37; 0,48)
ECOG-Performance-Status								
0	104	75,21	19,33	52	73,98	19,20	1,23 (-5,19; 7,65); 0,71	0,06 (-0,27; 0,40)
1	25	65,84	22,78	9	61,11	24,69	4,73 (-13,00; 22,46); 0,62	0,20 (-0,56; 0,97)
Baseline-ALP								
≤ ULN	99	73,96	21,14	52	74,63	19,81	-0,68 (-7,62; 6,27); 0,85	-0,03 (-0,37; 0,30)
> ULN	31	71,48	17,13	9	57,33	18,12	14,15 (1,28; 27,02); 0,06	0,82 (0,41; 1,58)
LDH								
≤ ULN	82	75,68	20,92	39	74,62	18,53	1,07 (-6,63; 8,76); 0,78	0,05 (-0,33; 0,43)
> ULN	49	69,43	18,30	22	67,59	23,09	1,84 (-8,16; 11,84); 0,74	0,09 (-0,41; 0,60)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI) p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	73	74,10	21,48	35	72,09	20,73	2,01 (-6,55; 10,57); 0,64	0,09 (-0,31; 0,50)
3,1-8,0 cm	45	74,71	17,01	23	74,04	18,11	0,67 (-8,07; 9,40); 0,88	0,04 (-0,46; 0,54)
≥ 8,1 cm	13	64,38	21,65	3	57,00	34,22	7,38 (-22,56; 37,33); 0,75	0,31 (-0,95; 1,57)
Region								
Nordamerika	40	80,30	17,49	22	76,05	21,20	4,25 (-5,56; 14,07); 0,43	0,23 (-0,30; 0,75)
Nicht-Nordamerika	91	70,29	20,55	39	69,85	19,84	0,44 (-7,19; 8,07); 0,91	0,02 (-0,35; 0,40)
Prozentuale Veränderung zu Baseline								
Geschlecht								
Männlich	59	-9,30	29,63	25	-9,16	27,96	-0,14 (-13,78; 13,50); 0,98	0,00 (-0,47; 0,46)
Weiblich	55	-6,02	57,43	22	-13,14	33,00	7,12 (-18,47; 32,71); 0,50	0,14 (-0,36; 0,63)
Alter								
< 65 Jahre	58	-8,45	58,51	21	-23,92	23,09	15,48 (-10,33; 41,28); 0,10	0,30 (-0,20; 0,80)
≥ 65 Jahre	56	-6,96	24,91	26	-0,60	31,52	-6,36 (-18,98; 6,27); 0,37	-0,23 (-0,70; 0,23)
ECOG-Performance-Status								
0	88	-5,44	48,97	40	-9,96	25,40	4,53 (-11,57; 20,63); 0,49	0,11 (-0,27; 0,48)
1	24	-15,22	28,45	7	-17,06	52,23	1,84 (-27,41; 31,08); 0,93	0,05 (-0,79; 0,89)
Baseline-ALP								
≤ ULN	84	-5,84	50,59	40	-8,77	24,71	2,93 (-13,63; 19,50); 0,67	0,07 (-0,31 ; 0,44)
> ULN	29	-13,03	23,74	7	-23,88	52,67	10,85 (-14,64; 36,34); 0,61	0,35 (-0,48; 1,18)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI) p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
LDH								
≤ ULN	71	-3,70	53,45	31	-7,08	23,36	3,39 (-16,24; 23,01); 0,66	0,07 (-0,35; 0,49)
> ULN	43	-14,35	25,04	16	-18,65	40,03	4,30 (-12,77; 21,36); 0,69	0,14 (-0,43; 0,72)
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	61	-4,60	57,33	28	-13,64	23,87	9,03 (-13,08; 31,15); 0,30	0,18 (-0,27; 0,63)
3,1-8,0 cm	41	-8,77	23,44	16	-3,08	36,94	-5,69 (-21,74; 10,36); 0,57	-0,20 (-0,78; 0,37)
≥ 8,1 cm	12	-19,93	26,49	3	-28,94	43,60	9,00 (-28,66; 46,67); 0,76	0,30 (-0,97; 1,57)
Region								
Nordamerika	34	-6,61	21,62	18	-10,80	15,92	4,18 (-7,17; 15,53); 0,43	0,21 (-0,36; 0,78)
Nicht-Nordamerika	80	-8,18	52,03	29	-11,16	36,60	2,98 (-17,61; 23,57); 0,74	0,06 (-0,36; 0,49)
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 dimension 5 level; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal; VAS: visuelle Analogskala a: P-Werte wurden anhand eines t-Tests berechnet. b: Hedges' g und entsprechende KIs wurden manuell mit Standardformeln berechnet.								

Endpunkt Gesundheitsbezogene LebensqualitätEORTC-QLQ-C30**Primäranalyse (Oktober 2020)**

Tabelle 4-82: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	Baseline p-Wert ^a	Ende der Behandlung p-Wert ^a	Prozentuale Veränderung zu Baseline p-Wert ^a
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,17	0,20	0,30
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,12	0,32	0,44
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,70	0,98	0,29
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,01	0,10	0,10
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,67	0,44	0,29
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,32	0,63	0,37
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,44	0,40	0,16

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; LDH: Laktatdehydrogenase; ULN: upper limit of normal

a: Die p-Werte stammen aus einer OLS (engl. ordinary least squares) -Regression mit dem Befehl `lm` in R, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe enthält. Ein p-Wert < 0,1 zeigt an, dass es eine Wechselwirkung zwischen Behandlung und Subgruppe gibt. Da die Daten linksschief und nicht normal sind, sollten die Ergebnisse der OLS-Regression mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Subgruppenanalysen für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ zu Beginn und am Ende der Behandlung (Tabelle 4-83) bestätigen die in Abschnitt 4.3.1.3.3 dargestellten Ergebnisse. Im Allgemeinen meldeten die Patienten im Vergleich zum Ausgangswert in jeder Subgruppe am Ende der Behandlung für beide Behandlungsarme niedrigere EORTC-QLQ-C30-Werte, was mit dem Gesamttrend der aggregierten Daten übereinstimmt.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei Studienbeginn die Mittelwert-Differenz der EORTC-QLQ-C30-Werte zwischen den Behandlungsgruppen nur in der Subgruppe ALP > ULN signifikant war ($p = 0,02$). In dieser Subgruppe war der mittlere EORTC-QLQ-C30-Wert für den Tebentafusp-Arm höher als für den Vergleichstherapie-Arm, mit einer Mittelwert-Differenz von 13,67. Die Effektgröße deutet auf einen mittleren Effekt (Hedges' g 0,65) in dieser Subgruppe hin.

In keiner anderen Subgruppe gab es bei Studienbeginn, am Ende der Behandlung oder für die prozentuale Veränderung zu Baseline eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

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

Tabelle 4-83: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Baseline								
Geschlecht								
Männlich	84	75,20	18,88	28	78,57	20,96	-3,37 (-11,68; 4,93); 0,45	-0,17 (-0,60; 0,25)
Weiblich	89	76,97	21,51	37	72,07	19,86	4,89 (-3,17; 12,96); 0,22	0,23 (-0,15; 0,62)
Alter								
< 65 Jahre	92	77,45	17,80	29	71,26	20,96	6,18 (-1,58; 13,94); 0,16	0,33 (-0,09; 0,75)
≥ 65 Jahre	81	74,59	22,70	36	77,78	19,82	-3,19 (-11,77; 5,40); 0,45	-0,15 (-0,54; 0,25)
ECOG-Performance-Status								
0	129	79,13	18,72	45	79,26	19,67	-0,12 (-6,56; 6,31); 0,97	-0,01 (-0,35; 0,33)
1	38	67,32	19,89	20	65,00	19,04	2,32 (-8,29; 12,94); 0,67	0,12 (-0,42; 0,66)
Baseline-ALP								
≤ ULN	130	77,95	19,46	49	80,78	17,36	-2,83 (-9,05; 3,38); 0,35	-0,15 (-0,48; 0,18)
> ULN	42	70,44	21,95	16	56,77	18,81	13,67 (1,49; 25,85); 0,02	0,65 (0,06; 1,23)
LDH								
≤ ULN	112	79,02	18,85	41	78,86	19,46	0,16 (-6,65; 6,96); 0,96	0,01 (-0,35; 0,37)
> ULN	61	70,77	21,71	24	68,06	20,66	2,71 (-7,41; 12,83); 0,59	0,13 (-0,35; 0,60)
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	99	77,95	19,72	37	76,58	20,11	1,37 (-6,12; 8,86); 0,72	0,07 (-0,31; 0,45)
3,1-8,0 cm	58	73,28	21,28	21	76,19	19,42	-2,91 (-13,30; 7,47); 0,57	-0,14 (-0,64; 0,36)
≥ 8,1 cm	16	75,00	19,48	7	61,90	23,50	13,10 (-5,30; 31,49); 0,23	0,63 (-0,27; 1,54)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Region								
Nordamerika	58	81,61	17,22	27	82,41	17,19	-0,80 (-8,66; 7,06); 0,84	-0,05 (-0,50; 0,41)
Nicht-Nordamerika	115	73,33	21,12	38	69,52	21,07	3,82 (-3,93; 11,56); 0,34	0,18 (-0,19; 0,55)
Ende der Behandlung								
Geschlecht								
Männlich	50	69,17	18,31	31	72,58	19,51	-3,41 (-0,6308; 0,27); 0,44	-0,18 (-0,63; 0,27)
Weiblich	52	67,31	23,79	24	61,11	29,04	6,20 (-0,24; 0,73); 0,37	0,24 (-0,24; 0,73)
Alter								
< 65 Jahre	57	67,54	22,03	25	62,67	28,58	4,88 (-0,27; 0,67); 0,45	0,20 (-0,27; 0,67)
≥ 65 Jahre	45	69,07	20,31	30	71,67	20,25	-2,59 (-0,59; 0,33); 0,59	-0,13 (-0,59; 0,33)
ECOG-Performance-Status								
0	82	70,83	20,59	47	69,15	24,69	1,68 (-0,28; 0,43); 0,69	0,08 (-0,28; 0,43)
1	18	59,72	20,26	8	58,33	23,15	1,39 (-0,77; 0,90); 0,89	0,07 (-0,77; 0,90)
Baseline-ALP								
≤ ULN	76	70,18	21,66	48	70,66	22,21	-0,48 (-0,38; 0,34); 0,91	-0,02 (-0,38; 0,34)
> ULN	25	63,00	19,26	7	46,43	31,13	16,57 (-0,11; 1,61); 0,22	0,75 (-0,11; 1,61)
LDH								
≤ ULN	58	72,56	22,62	37	68,92	24,90	3,64 (-0,26; 0,57); 0,47	0,15 (-0,26; 0,57)
> ULN	44	62,50	17,84	18	64,81	24,35	-2,31; (-0,67; 0,43); 0,72	-0,12 (-0,67; 0,43)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI) p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	52	72,60	21,41	33	67,93	25,95	4,67 (-0,24; 0,64); 0,39	0,20 (-0,24; 0,64)
3,1-8,0 cm	39	65,38	18,69	20	68,33	23,66	-2,95 (-0,68; 0,40); 0,63	-0,14 (-0,68; 0,40)
≥ 8,1 cm	11	57,58	24,85	2	54,17	5,89	3,41 (-1,36; 1,65); 0,70	0,14 (-1,36; 1,65)
Region								
Nordamerika	32	71,88	22,28	19	75,44	23,97	-3,56 (-0,72; 0,41); 0,60	-0,16 (-0,72; 0,41)
Nicht-Nordamerika	70	66,55	20,63	36	63,43	24,18	3,12 (-0,26; 0,55); 0,51	0,14 (-0,26; 0,55)
Prozentuale Veränderung zu Baseline								
Geschlecht								
Männlich	38	1,21	74,80	16	-13,39	19,82	14,60 (-22,78; 51,98); 0,27	0,23 (-0,36; 0,81)
Weiblich	38	-17,16	26,93	18	-9,85	46,36	-7,31 (-26,52; 11,90); 0,54	-0,21 (-0,78; 0,35)
Alter								
< 65 Jahre	42	-13,44	36,27	13	-8,70	49,18	-4,74 (-29,35; 19,87); 0,75	-0,12 (-0,74; 0,50)
≥ 65 Jahre	34	-1,23	74,58	21	-13,26	25,83	12,03 (-21,12; 45,19); 0,39	0,20 (-0,35; 0,74)
ECOG-Performance-Status								
0	58	-11,99	31,77	28	-10,60	30,26	-1,39 (-15,50; 12,73); 0,85	-0,04 (-0,50; 0,41)
1	16	11,66	107,15	6	-15,77	59,46	27,43 (-63,40; 118,85); 0,46	0,28 (-0,66; 1,22)
Baseline-ALP								
≤ ULN	54	-11,07	33,01	29	-6,49	33,71	-4,58 (-19,59; 10,42); 0,55	-0,14 (-0,59; 0,31)
> ULN	21	1,20	94,76	5	-40,67	37,89	41,87 (-43,84; 127,57); 0,14	0,48; (-0,51; 1,46)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI) p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
LDH								
≤ ULN	44	-12,15	36,38	23	-7,11	39,09	-5,04 (-23,87; 13,78); 0,61	-0,14 (-0,64; 0,37)
> ULN	32	-2,23	76,52	11	-20,72	27,44	18,49 (-28,03; 65,01); 0,25	0,27 (-0,42; 0,96)
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	38	-11,45	37,35	22	-4,33	39,84	-7,12 (-27,22; 12,97); 0,50	-0,19 (-0,7; 0,34)
3,1-8,0 cm	28	2,02	81,26	10	-23,83	24,50	25,85 (-25,72; 77,43); 0,14	0,36 (-0,36; 1,09)
≥ 8,1 cm	10	-22,75	23,45	2	-28,98	23,30	6,23 (-29,35; 41,80); 0,77	0,27 (-1,26; 1,79)
Region								
Nordamerika	26	-18,31	23,35	13	-2,06	46,54	-16,25 (-38,04; 5,53); 0,25	-0,50 (-1,17; 0,18)
Nicht-Nordamerika	50	-2,60	67,38	21	-17,37	27,07	14,77 (-15,11; 44,64); 0,19	0,25 (-0,26; 0,76)
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal; VAS: visuelle Analogskala a: P-Werte wurden anhand eines t-Tests berechnet. b: Hedges' g und entsprechende KIs wurden manuell mit Standardformeln berechnet.								

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Tabelle 4-84: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	Baseline p-Wert ^a	Ende der Behandlung p-Wert ^a	Prozentuale Veränderung zu Baseline p-Wert ^a
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,16	0,16	0,42
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,14	0,42	0,37
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,68	0,99	0,35
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,01	0,047	0,08
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,64	0,30	0,36
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,42	0,66	0,47
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,41	0,25	0,20

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; LDH: Laktatdehydrogenase; ULN: upper limit of normal

a: Die p-Werte stammen aus einer OLS (engl. ordinary least squares) -Regression mit dem Befehl `lm` in R, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe enthält. Ein p-Wert < 0,1 zeigt an, dass es eine Wechselwirkung zwischen Behandlung und Subgruppe gibt. Da die Daten linksschief und nicht normal sind, sollten die Ergebnisse der OLS-Regression mit Vorsicht interpretiert werden.

Die Subgruppenanalysen für die Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ zu Beginn und am Ende der Behandlung (Tabelle 4-85) bestätigen die in Abschnitt 4.3.1.3.3 dargestellten Ergebnisse. Im Allgemeinen meldeten die Patienten im Vergleich zum Ausgangswert in jeder Subgruppe am Ende der Behandlung für beide Behandlungsarme niedrigere EORTC-QLQ-C30-Werte, was mit dem Gesamttrend der aggregierten Daten übereinstimmt.

Die Ergebnisse zeigen, dass bei Studienbeginn die Mittelwert-Differenz der EORTC-QLQ-C30-Werte zwischen den Behandlungsgruppen nur in der Subgruppe ALP > ULN signifikant war ($p = 0,02$). In dieser Subgruppe war der mittlere EORTC-QLQ-C30-Wert für den Tebentafusp-Arm höher als für den Vergleichstherapie-Arm, mit einer Mittelwert-Differenz von 13,67. Die Effektgröße deutet auf einen mittleren Effekt (Hedges' g 0,65) in dieser Subgruppe hin.

In keiner anderen Subgruppe gab es bei Studienbeginn, am Ende der Behandlung oder für die prozentuale Veränderung zu Baseline eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen.

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

Tabelle 4-85: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ nach Subgruppe (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Baseline								
Geschlecht								
Männlich	85	75,39	18,85	29,00	79,02	20,73	-3,63 (-11,78; 4,52); 0,41	-0,19 (-0,61; 0,23)
Weiblich	90	77,04	21,39	38,00	72,37	19,67	4,67 (-3,26; 12,59); 0,24	0,22 (-0,16; 0,60)
Alter								
< 65 Jahre	92	77,45	17,80	30,00	71,94	20,93	5,5 (-2,16; 13,17); 0,20	0,3 (-0,12; 0,71)
≥ 65 Jahre	83	74,90	22,52	37,00	77,93	19,56	-3,03 (-11,42; 5,36); 0,46	-0,14 (-0,53; 0,25)
ECOG-Performance-Status								
0	132	79,42	18,63	47,00	79,61	19,33	-0,19 (-6,46; 6,07); 0,95	-0,01 (-0,34; 0,32)
1	38	67,32	19,89	20,00	65,00	19,04	2,32 (-8,29; 12,94); 0,67	0,12 (-0,42; 0,66)
Baseline-ALP								
≤ ULN	132	78,09	19,36	51,00	81,05	17,08	-2,95 (-9,01; 3,11); 0,32	-0,16 (-0,48; 0,17)
> ULN	42	70,44	21,95	16,00	56,77	18,81	13,67 (1,49; 25,85); 0,02	0,65 (0,06; 1,23)
LDH								
≤ ULN	112	79,02	18,85	42,00	79,17	19,33	-0,15 (-6,88; 6,58); 0,97	-0,01 (-0,36; 0,35)
> ULN	63	71,30	21,57	25,00	68,67	20,45	2,63 (-7,22; 12,48); 0,59	0,12 (-0,34; 0,59)
Größe metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	101	78,14	19,57	38,00	76,97	19,99	1,16 (-6,18; 8,5); 0,76	0,06 (-0,31; 0,43)
3,1-8,0 cm	58	73,28	21,28	21,00	76,19	19,42	-2,91 (-13,30; 7,47); 0,57	-0,14 (-0,64; 0,36)
≥ 8,1 cm	16	75,00	19,48	8,00	64,58	23,04	10,42 (-7,14; 27,97); 0,29	0,5 (-0,36; 1,36)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Region								
Nordamerika	60	81,81	16,98	29,00	82,76	16,66	-0,95 (-8,43; 6,53); 0,80	-0,06 (-0,5; 0,39)
Nicht-Nordamerika	115	73,33	21,12	38,00	69,52	21,07	3,82 (-3,93; 11,56); 0,33	0,18 (-0,19; 0,55)
Ende der Behandlung								
Geschlecht								
Männlich	61	68,99	18,95	32	73,44	19,79	-4,45 (-12,68; 3,78); 0,30	-0,23 (-0,65; 0,20)
Weiblich	61	68,31	22,66	25	62,67	29,47	5,64 (-5,9; 17,18); 0,40	0,23 (-0,24; 0,69)
Alter								
< 65 Jahre	63	67,33	21,81	26	64,10	28,94	3,23 (-7,77; 14,22); 0,61	0,13 (-0,32; 0,59)
≥ 65 Jahre	59	70,06	19,76	31	72,58	20,55	-2,52 (-11,23; 6,19); 0,58	-0,13 (-0,56; 0,31)
ECOG-Performance-Status								
0	99	71,30	20,28	49	70,41	24,95	0,89 (-6,62; 8,39); 0,83	0,04 (-0,30; 0,38)
1	21	59,13	18,99	8	58,33	23,15	0,79 (-15,61; 17,20); 0,93	0,04 (-0,78; 0,85)
Baseline-ALP								
≤ ULN	93	70,07	21,25	50	71,83	22,52	-1,76 (-9,22; 5,70); 0,64	-0,08 (-0,42; 0,26)
> ULN	28	64,58	19,06	7	46,43	31,13	18,15(0,13; 36,18); 0,18	0,83 (-0,02; 1,69)
LDH								
≤ ULN	75	72,78	21,41	38	69,74	25,07	3,04 (-5,82; 11,90); 0,53	0,13 (-0,26; 0,52)
> ULN	47	62,06	18,13	19	66,67	25,00	-4,61 (-15,42; 6,20); 0,47	-0,23 (-0,76; 0,31)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	65	72,44	20,19	34	68,87	26,14	3,56 (-5,73; 12,85); 0,49	0,16 (-0,26; 0,57)
3,1-8,0 cm	45	66,67	19,30	21	69,84	24,08	-3,17 (-14,01; 7,66); 0,60	-0,15 (-0,67; 0,37)
≥ 8,1 cm	12	55,56	24,70	2	54,17	5,89	1,39 (-34,11; 36,89); 0,87	0,06 (-1,44; 1,56)
Region								
Nordamerika	36	72,69	21,33	21	77,78	23,91	-5,09 (-17,09; 6,91); 0,42	-0,23 (-0,77; 0,31)
Nicht-Nordamerika	86	66,96	20,47	36	63,43	24,18	3,53 (-4,88; 11,94); 0,45	0,16 (-0,23; 0,55)
Prozentuale Veränderung zu Baseline								
Geschlecht								
Männlich	49	-2,32	66,91	17	-12,60	19,47	10,29 (-22,13; 42,7); 0,34	0,18 (-0,38; 0,73)
Weiblich	42	-14,60	27,80	19	-9,33	45,11	-5,27 (-23,71; 13,17); 0,64	-0,15 (-0,70; 0,39)
Alter								
< 65 Jahre	48	-14,07	34,87	14	-8,08	47,30	-6 (-28,57; 16,57); 0,66	-0,16 (-0,75; 0,44)
≥ 65 Jahre	43	-1,19	67,10	22	-12,66	25,37	11,47 (-17,67; 40,6); 0,33	0,20 (-0,31; 0,72)
ECOG-Performance-Status								
0	71	-10,63	30,68	30	-9,90	29,32	-0,74 (-13,66; 12,19); 0,91	-0,02 (-0,45; 0,40)
1	18	6,97	101,79	6	-15,77	59,46	22,74 (-63,98; 109,46); 0,52	0,24 (-0,68; 1,17)
Baseline-ALP								
≤ ULN	67	-10,72	31,94	31	-6,07	32,60	-4,65 (-18,34; 9,03); 0,51	-0,14 (-0,57; 0,28)
> ULN	23	1,09	90,35	5	-40,67	37,89	41,76 (-39,89; 123,42); 0,12	0,49 (-0,48; 1,47)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Tebentafusp			Vergleichstherapie			Mittelwert-Differenz (95 %-KI); p-Wert ^a	Hedges' g (95 %-KI) ^b
	N	Mittelwert	SD	N	Mittelwert	SD		
LDH								
≤ ULN	56	-10,36	34,36	24	-6,81	38,26	-3,55 (-20,55; 13,46); 0,70	-0,1 (-0,58; 0,38)
> ULN	35	-4,18	73,61	12	-19,00	26,84	14,81 (-28,03; 57,66); 0,32	0,23 (-0,43; 0,88)
Größte metastatische Läsion (Baseline)								
≤ 3,0 cm	48	-8,95	35,31	23	-4,14	38,93	-4,81 (-22,95; 13,33); 0,62	-0,13 (-0,63; 0,37)
3,1-8,0 cm	32	-0,61	76,35	11	-21,67	24,32	21,06 (-25,16; 67,28); 0,18	0,31 (-0,38; 1,00)
≥ 8,1 cm	11	-25,23	23,71	2	-28,98	23,30	3,75 (-31,92; 39,42); 0,86	0,16 (-1,35; 1,67)
Region								
Nordamerika	29	-14,69	25,76	15	-1,78	43,10	-12,91 (-33,22; 7,4); 0,30	-0,4 (-1,03; 0,23)
Nicht-Nordamerika	62	-4,85	61,33	21	-17,37	27,07	12,52 (-14,65; 39,69); 0,20	0,23 (-0,27; 0,72)
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire; ITT: intention to treat; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal a: P-Werte wurden anhand eines t-Tests berechnet. b: Hedges' g und entsprechende KIs wurden manuell mit Standardformeln berechnet.								

Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit

Primäranalyse (Oktober 2020)

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen zu den folgenden unerwünschten Ereignissen dargestellt, welche die oben sowie in Abschnitt 4.1.3.3.4 beschriebenen Ergebnisse bestätigen:

- Jegliches UE (Tabelle 4-87)
- Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Tabelle 4-89)
- Jegliches SUE (Tabelle 4-91)
- Jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Tabelle 4-93)
- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Tabelle 4-95)
- Zytokin-Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Tabelle 4-97)
- Schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (Tabelle 4-99)
- Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Tabelle 4-101)
- Hautausschlag (Tabelle 4-103)
- Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Tabelle 4-105)
- Schwerwiegender Hautausschlag (Tabelle 4-107)
- Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte (keine Ereignisse)
- LFT-Erhöhung (Tabelle 4-110)
- LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Tabelle 4-112)
- Schwerwiegende LFT-Erhöhung (Tabelle 4-114)
- LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Tabelle 4-116).

- Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT):
 - die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (ab Tabelle 4-118)
 - des Grades ≥ 3 , die bei ≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (ab Tabelle 4-194)
 - SUEs, die bei ≥ 2 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (ab Tabelle 4-206).

Kaplan-Meier-Kurven zu den oben angegebenen unerwünschten Ereignissen finden sich in Anhang 4-G.

Jegliches UE

Tabelle 4-86: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	0,20
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	0,64
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	0,51
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,72
Alkalische Phosphatase (Baseline) (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	0,66
LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	0,68
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	0,62
Größte metastatische Läsion (Baseline) ($\leq 3,0$ cm vs. 3,1-8,0 cm vs. $\geq 8,1$ cm)	NA	0,10
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	0,53
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,77
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält. NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet. b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält. NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.		

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für jegliches UE (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100)	3 (75,0)	0,25 (-0,17; 0,67); 0,25	1,25 (0,63; 2,47); 1,0	3 (0,09; 102,06); 1,0	NK (0; NK); 1,0
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	211 (100)	84 (94,38)	0,06 (0,01; 0,10); 0,02	1,06 (1,01; 1,12); < 0,01	27,53 (1,51; 503,43); < 0,01	3,93 (2,97; 5,21); < 0,01
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	125 (100)	52 (94,55)	0,05 (-0,01; 0,11); 0,07	1,06 (0,99; 1,14); 0,03	16,73 (0,85; 329,67); 0,03	3,84 (2,69; 5,50); < 0,01
Weiblich (n = 120, 56)	120 (100)	53 (94,64)	0,05 (-0,01; 0,11); 0,08	1,06 (0,99; 1,14); 0,03	15,77 (0,80; 310,62); 0,03	4,88 (3,31; 7,19); < 0,01
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	126 (100)	47 (94)	0,06 (-0,01; 0,13); 0,07	1,07 (0,99; 1,15); 0,02	18,64 (0,95; 367,74); 0,02	3,77 (2,59; 5,48); < 0,01
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	119 (100)	58 (95,08)	0,05 (-0,01; 0,10); 0,08	1,06 (0,99; 1,12); 0,04	14,30 (0,73; 281,43); 0,04	4,83 (3,33; 7,01); < 0,01
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	191 (100)	78 (96,3)	0,04 (-0,004; 0,08); 0,08	1,04 (0,99; 1,09); 0,03	17,08 (0,87; 334,47); 0,03	4,17 (3,09; 5,61); < 0,01
1 (n = 49, 28)	49 (100)	25 (89,29)	0,11 (-0,01; 0,22); 0,07	1,13 (0,98; 1,29); 0,04	13,59 (0,68; 273,34); 0,04	3,99 (2,32; 6,87); < 0,01

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	193 (100)	84 (94,38)	0,06 (0,01; 0,10); 0,02	1,06 (1,01; 1,12); < 0,01	25,19 (1,38; 460,72); < 0,01	3,98 (2,99; 5,30); < 0,01
> ULN (n = 51, 22)	51 (100)	21 (95,45)	0,05 (-0,04; 0,13); 0,31	1,06 (0,95; 1,18); 0,30	7,19 (0,28; 183,48); 0,30	6,93 (3,34; 14,37); < 0,01
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	158 (100)	65 (92,86)	0,07 (0,01; 0,13); 0,02	1,08 (1,01; 1,16); < 0,01	26,62 (1,45; 488,33); < 0,01	4,31 (3,11; 5,96); < 0,01
> ULN (n = 87, 41)	87 (100)	40 (97,56)	0,02 (-0,02; 0,07); 0,31	1,03 (0,97; 1,10); 0,32	6,48 (0,26; 162,59); 0,32	4,50 (2,83; 7,13); < 0,01
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	10 (100)	3 (100)	0 (0; 0); NK	NK	NK	6,66 (0,81; 54,59); 0,08
Nein (n = 235, 108)	235 (100)	102 (94,44)	0,06 (0,01; 0,10); 0,01	1,06 (1,01; 1,11); < 0,01	29,87 (1,67; 535,19); < 0,01	4,21 (3,24; 5,48); < 0,01
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	136 (100)	59 (95,16)	0,05 (-0,01; 0,10); 0,08	1,05 (0,99; 1,12); 0,03	16,06 (0,82; 315,80); 0,03	3,35 (2,40; 4,67); < 0,01
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	89 (100)	37 (92,5)	0,08 (-0,01; 0,16); 0,07	1,09 (0,99; 1,20); 0,03	16,71 (0,84; 331,45); 0,03	9,25 (5,19; 16,49); < 0,01
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	20 (100)	9 (100)	0 (0; 0); NK	NK	NK	3,28 (1,19; 9,04); 0,02

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	85 (100)	42 (93,33)	0,07 (-0,01; 0,14); 0,07	1,08 (0,99; 1,17); 0,04	14,08 (0,71; 278,92); 0,04	5,78, (3,57; 9,35); < 0,01
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	160 (100)	63 (95,45)	0,05 (-0,004; 0,10); 0,08	1,05 (0,99; 1,11); 0,02	17,69 (0,90; 347,45); 0,02	3,89 (2,81; 5,37); < 0,01
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	12 (100)	7 (100)	0 (0; 0); NK	NK	NK	8,45 (2,10; 34,06); 0,02
Pembrolizumab (n = 193, 91)	193 (100)	85 (93,41)	0,07 (0,01; 0,12); 0,01	1,07 (1,01; 1,14); < 0,01	29,42 (1,64; 528,18); < 0,01	4,09 (3,07; 5,44); < 0,01
Ipilimumab (n = 40, 13)	40 (100)	13 (100)	0 (0; 0); NK	NK	NK	6,03 (2,42; 15,07); 0,01
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Tabelle 4-88: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,80	0,38
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,77	0,95
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,37	0,58
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,86	0,94
Alkalische Phosphatase (Baseline) (\leq ULN vs. $>$ ULN)	0,61	0,75
LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	0,63	0,52
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,56	0,51
Größte metastatische Läsion (Baseline) ($\leq 3,0$ cm vs. 3,1-8,0 cm vs. $\geq 8,1$ cm)	0,43	0,52
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,02	0,03
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,90	0,91
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Für den Effektmodifikator Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika) zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm ($p < 0,05$). Für die Subgruppe Nordamerika beträgt das HR 3,25 [(95 %-KI: 1,73; 6,10); $p < 0,01$; siehe Abbildung 35]. Für die Subgruppe Nicht-Nordamerika beträgt das HR 1,43 [(95 %-KI: 0,93; 2,21); $p = 0,10$; siehe Abbildung 36].

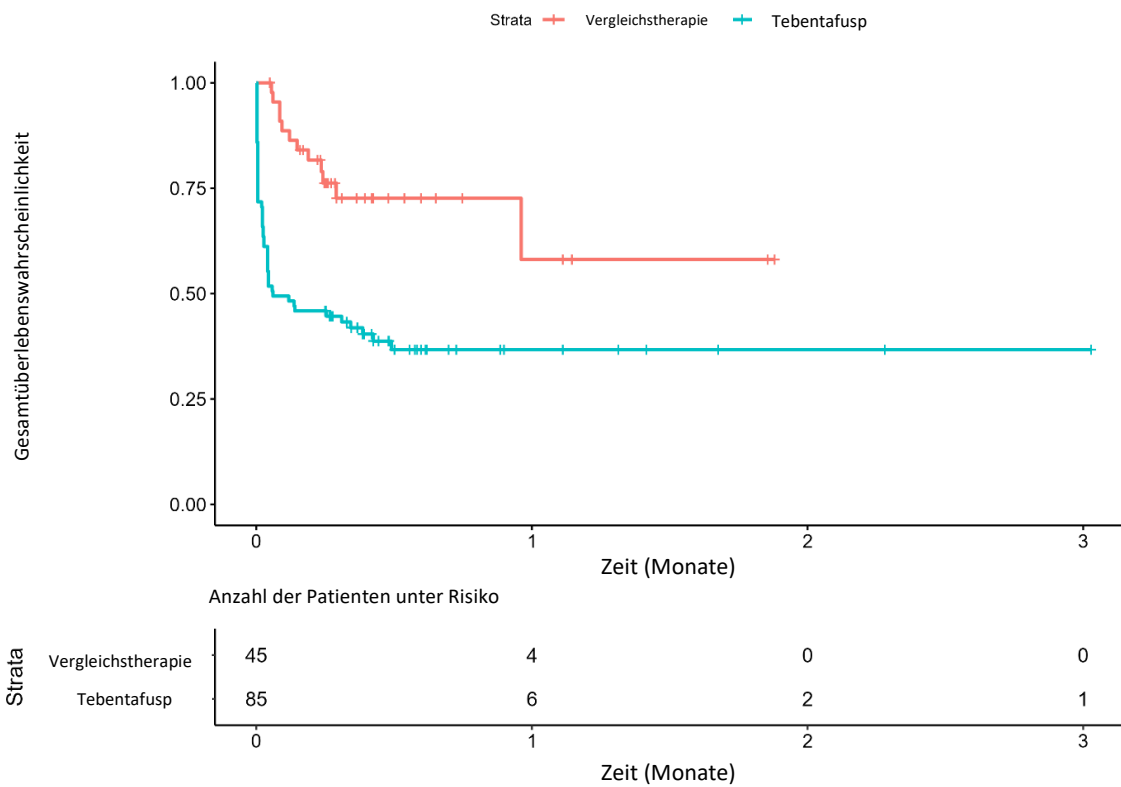


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Subgruppe Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

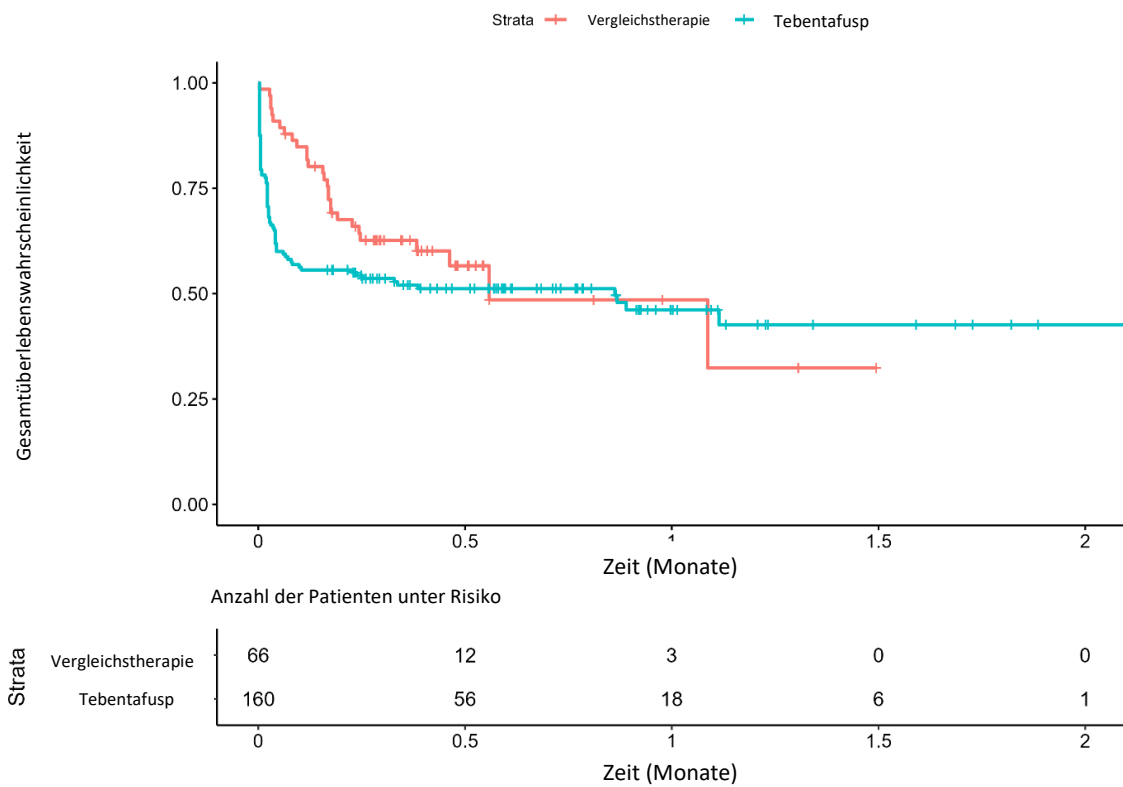


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 für Subgruppe Nicht-Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33)	2 (50)	-0,17 (-0,89; 0,56); 0,65	0,67 (0,10; 4,35); 1	0,55 (0,01; 21,30); 1	0,79 (0,07; 8,78); 0,85
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	111 (52,61)	29 (32,58)	0,20 (0,08; 0,32); 0,001	1,61 (1,17; 2,23); < 0,01	2,29 (1,33; 4,01); < 0,01	2,00, (1,33; 3,02); 0,01
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	68 (54,4)	19 (34,55)	0,20 (0,05; 0,35); 0,01	1,57 (1,06; 2,34); 0,02	2,25 (1,12; 4,64); 0,02	1,92 (1,15; 3,21); 0,01
Weiblich (n = 120, 56)	65 (54,17)	21 (37,5)	0,167 (0,01; 0,32); 0,04	1,44 (0,99; 2,10); 0,05	1,96 (0,98; 3,99); 0,05	1,91 (1,17; 3,13); 0,01
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	70 (55,56)	16 (32)	0,24 (0,08; 0,39); 0,003	1,74 (1,13; 2,68); 0,01	2,64 (1,27; 5,68); 0,01	2,18 (1,27; 3,77); 0,005
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	63 (52,94)	24 (39,34)	0,14 (-0,02; 0,29); 0,08	1,35 (0,94; 1,92); 0,11	1,73 (0,89; 3,42); 0,11	1,75, (1,09; 2,81); 0,02
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	103 (53,93)	29 (35,8)	0,18 (0,05; 0,31); 0,005	1,51 (1,09; 2,07); 0,01	2,09 (1,19; 3,73); 0,01	1,91 (1,26; 2,89); 0,002
1 (n = 49, 28)	27 (55,1)	11 (39,29)	0,16 (-0,07; 0,39); 0,17	1,40 (0,83; 2,37); 0,24	1,88 (0,67; 5,47); 0,24	1,85 (0,92; 3,74); 0,09

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	101 (52,33)	29 (32,58)	0,20 (0,08; 0,32); 0,001	1,61 (1,16; 2,23); < 0,01	2,26 (1,30; 4,00); < 0,01	2,00 (1,32; 3,02); 0,001
> ULN (n = 51, 22)	32 (62,75)	11 (50)	0,13 (-0,12; 0,37); 0,31	1,25 (0,79; 2,00); 0,44	1,67 (0,54; 5,21); 0,44	1,80 (0,90; 3,57); 0,10
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	82 (51,9)	25 (35,71)	0,161 (0,03; 0,30); 0,02	1,45 (1,03; 2,06); 0,03	1,93 (1,05; 3,64); 0,03	1,79 (1,14; 2,81); 0,01
> ULN (n = 87, 41)	51 (58,62)	15 (36,59)	0,22 (0,04; 0,40); 0,02	1,60 (1,03; 2,49); 0,02	2,44 (1,07; 5,71); 0,02	2,25 (1,26; 4,01); 0,01
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	7 (70)	1 (33,33)	0,37 (-0,24; 0,97); 0,23	2,1 (0,40; 10,94); 0,51	4,09 (0,16; 312,88); 0,51	3,67 (0,44; 30,42); 0,23
Nein (n = 235, 108)	126 (53,62)	39 (36,11)	0,18 (0,06; 0,29); 0,002	1,48 (1,12; 1,96); < 0,01	2,04 (1,25; 3,37); < 0,01	1,88 (1,31; 2,69); 0,001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	70 (51,47)	23 (37,1)	0,14, (-0,003; 0,29); 0,05	1,39 (0,97; 1,99); 0,07	1,79 (0,93; 3,50); 0,07	1,70 (1,06; 2,72); 0,03
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	48 (53,93)	14 (35)	0,19, (0,01; 0,37); 0,04	1,54 (0,97; 2,45); 0,06	2,16 (0,94; 5,11); 0,06	1,99 (1,09; 3,61); 0,02
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	15 (75)	3 (33,33)	0,42, (0,05; 0,78); 0,02	2,25 (0,86; 5,86); 0,05	5,58 (0,83; 48,70); 0,05	3,51 (1,01; 12,20); 0,05

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	52 (61,18)	12 (26,67)	0,34 (0,18; 0,51); <0,01	2,29 (1,37; 3,83); < 0,01	4,28 (1,85 10,48); < 0,01	3,25 (1,73; 6,10); 0,0002
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	81 (50,62)	28 (42,42)	0,08 (-0,06; 0,22); 0,26	1,19 (0,87; 1,64); 0,31	1,39 (0,75; 2,59); 0,31	1,43 (0,93; 2,21); 0,10
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	9 (75)	5 (71,43)	0,04 (-0,38; 0,45); 0,87	1,05 (0,59; 1,86); 1	1,19 (0,07; 14,63); 1	1,66 (0,55; 4,99); 0,37
Pembrolizumab (n = 193, 91)	100 (51,81)	29 (31,87)	0,20 (0,08; 0,32); 0,001	1,63 (1,17; 2,26); < 0,01	2,29 (1,32; 4,04); < 0,01	2,04 (1,35; 3,09); 0,001
Ipilimumab (n = 40, 13)	24 (60)	6 (46,15)	0,14 (-0,17; 0,45); 0,38	1,3 (0,69; 2,46); 0,52	1,73 (0,41; 7,54); 0,52	1,75 (0,71; 4,30); 0,22
<p>ALP: alkalische Phosphatase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Jegliches SUE

Tabelle 4-90: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches SUE – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,27	0,76
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,82	0,91
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,90	0,93
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,80
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,66	0,68
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,96	0,80
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	0,50
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,80	0,79
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,19	0,17
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,53	0,50
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für jegliches SUE (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33)	1 (25)	0,08 (-0,60; 0,76); 0,81	1,33 (0,13; 13,74); 1	1,41 (0,01; 156,23); 1	1,63 (0,10; 26,48); 0,73
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	49 (23,22)	20 (22,47)	0,01 (-0,10; 0,11); 0,89	1,03 (0,65; 1,63); 1	1,04 (0,56; 2,00); 1	1,01 (0,60; 1,70); 0,97
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	37 (29,6)	13 (23,64)	0,06 (-0,08; 0,20); 0,40	1,25 (0,73; 2,16); 0,47	1,36 (0,62; 3,08); 0,47	1,25 (0,66; 2,38); 0,48
Weiblich (n = 120, 56)	32 (26,67)	13 (23,21)	0,03 (-0,10; 0,17); 0,62	1,15 (0,66; 2,01); 0,71	1,20 (0,55; 2,76); 0,71	1,24 (0,65; 2,36); 0,51
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	37 (29,37)	12 (24)	0,05 (-0,09; 0,19); 0,46	1,22 (0,70; 2,15); 0,58	1,31 (0,59; 3,08); 0,58	1,31 (0,68; 2,52); 0,42
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	32 (26,89)	14 (22,95)	0,04 (-0,09; 0,17); 0,56	1,17 (0,68; 2,02); 0,60	1,23 (0,57; 2,76); 0,59	1,21 (0,64; 2,26); 0,56
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	50 (26,18)	16 (19,75)	0,06 (-0,04; 0,17); 0,24	1,33 (0,80; 2,18); 0,28	1,44 (0,74; 2,92); 0,28	1,37 (0,78; 2,42); 0,27
1 (n = 49, 28)	19 (38,78)	10 (35,71)	0,03 (-0,19; 0,25); 0,79	1,09 (0,59; 2,00); 0,81	1,14 (0,39; 3,39); 0,81	1,24 (0,58; 2,68); 0,58

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	45 (23,32)	16 (17,98)	0,05 (-0,05; 0,15); 0,29	1,30 (0,78; 2,16); 0,35	1,39 (0,71; 2,81); 0,35	1,33 (0,75; 2,35); 0,33
> ULN (n = 51, 22)	24 (47,06)	10 (45,45)	0,01 (-0,23; 0,27); 0,90	1,04 (0,60; 1,78); 1	1,07 (0,35; 3,31); 1	1,14 (0,54; 2,40); 0,72
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	31 (19,62)	11 (15,71)	0,04 (-0,07; 0,14); 0,47	1,25 (0,67; 2,34); 0,58	1,31 (0,59; 3,09); 0,58	1,20 (0,60; 2,40); 0,61
> ULN (n = 87, 41)	38 (43,68)	15 (36,59)	0,07 (-0,11; 0,25); 0,44	1,19 (0,75; 1,91); 0,56	1,34 (0,59; 3,13); 0,56	1,39 (0,77; 2,54); 0,28
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10)	0 (0)	0,1 (-0,09; 0,29); 0,29	1,09 (0,05; 21,67); 1	1,11 (0,34; 34,03); 1	NK
Nein (n = 235, 108)	68 (28,94)	26 (24,07)	0,05 (-0,05; 0,15); 0,34	1,20 (0,81; 1,78); 0,36	1,28 (0,74; 2,27); 0,37	1,26 (0,80; 1,99); 0,31
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	31 (22,79)	12 (19,35)	0,03 (-0,09; 0,16); 0,58	1,18 (0,65; 2,13); 0,71	1,23 (0,56; 2,86); 0,71	1,17 (0,60; 2,30); 0,64
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	30 (33,71)	10 (25)	0,09 (-0,08; 0,25); 0,30	1,35 (0,73; 2,48); 0,41	1,52 (0,62; 3,97); 0,41	1,51 (0,74; 3,10); 0,26
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	8 (40)	4 (44,44)	-0,04 (-0,43; 0,34); 0,82	0,9 (0,36; 2,23); 1	0,84 (0,13; 5,64); 1	0,88 (0,26; 2,93); 0,83

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	11 (12,94)	8 (17,78)	-0,05 (-0,18; 0,08); 0,47	0,73 (0,32; 1,68); 0,45	0,69 (0,23; 2,16); 0,45	0,64 (0,26; 1,61); 0,35
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	58 (36,25)	18 (27,27)	0,09 (-0,04; 0,22); 0,18	1,33 (0,85; 2,07); 0,22	1,51 (0,78; 3,03); 0,22	1,50 (0,88; 2,55); 0,13
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	8 (66,67)	3 (42,86)	0,24 (-0,22; 0,69); 0,30	1,56 (0,61; 4,00); 0,38	2,53 (0,27; 27,33); 0,38	2,52 (0,66; 9,58); 0,18
Pembrolizumab (n = 193, 91)	47 (24,35)	18 (19,78)	0,05 (-0,06; 0,15); 0,38	1,23 (0,76; 2,00); 0,45	1,30 (0,69; 2,56); 0,45	1,25 (0,72; 2,15); 0,43
Ipilimumab (n = 40, 13)	14 (35)	5 (38,46)	-0,03 (-0,34; 0,27); 0,82	0,91 (0,41; 2,04); 1	0,86 (0,20; 4,03); 1	1,01 (0,36; 2,82); 0,98
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte

Tabelle 4-92: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	1,00
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,88	0,93
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,59	0,52
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,21
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,22	0,20
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,07	0,04
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	1,00
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	0,03
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,94	0,92
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,74
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Für den Effektmodifikator LDH (≤ ULN vs. > ULN) zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm (p = 0,04). Für die Subgruppe LDH ≤ ULN beträgt das HR 0,12 [(95 %-KI: 0,02; 0,65); p = 0,01; siehe Abbildung 37]. Für die Subgruppe LDH > ULN beträgt das HR 1,36 [(95 %-KI: 0,27; 6,75); p = 0,71; siehe Abbildung 38].

Für den Effektmodifikator Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm) zeigt sich ebenfalls ein signifikanter Interaktionsterm (p = 0,03). Für die Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) ≤ 3,0 cm beträgt das HR 0,11 [(95 %-KI: 0,02; 0,55); p = 0,01; siehe Abbildung 39]. Für die Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) 3,1-8,0 cm beträgt das HR 2,21 [(95 %-KI: 0,26; 18,93); p = 0,47; siehe Abbildung 40]. Für die

Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) $\geq 8,1$ cm ließ sich aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse kein HR berechnen.

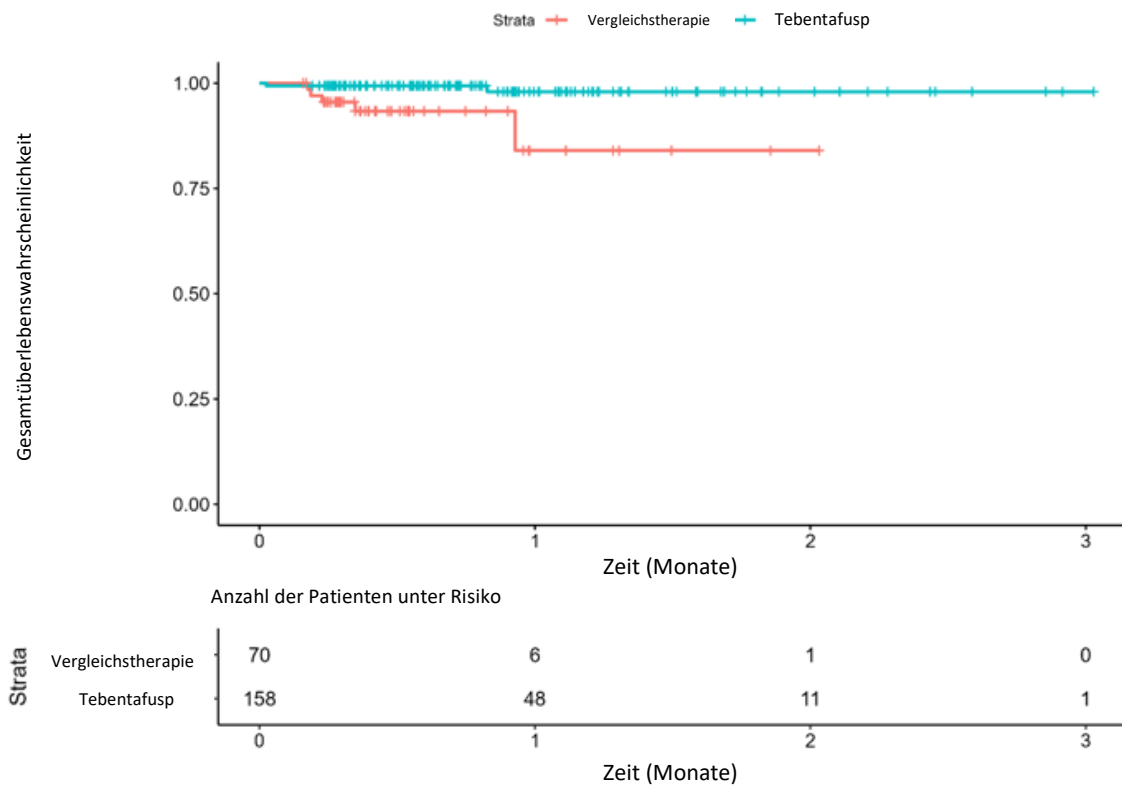


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe LDH \leq ULN (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

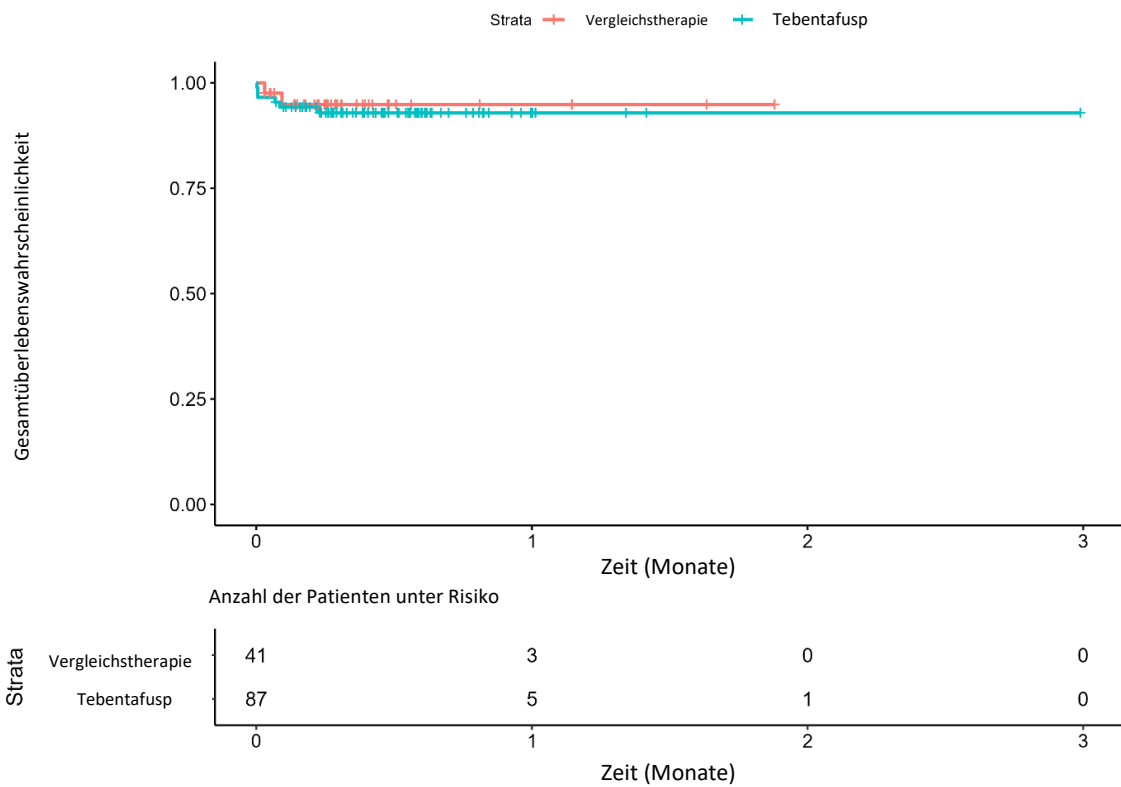


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe LDH > ULN (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

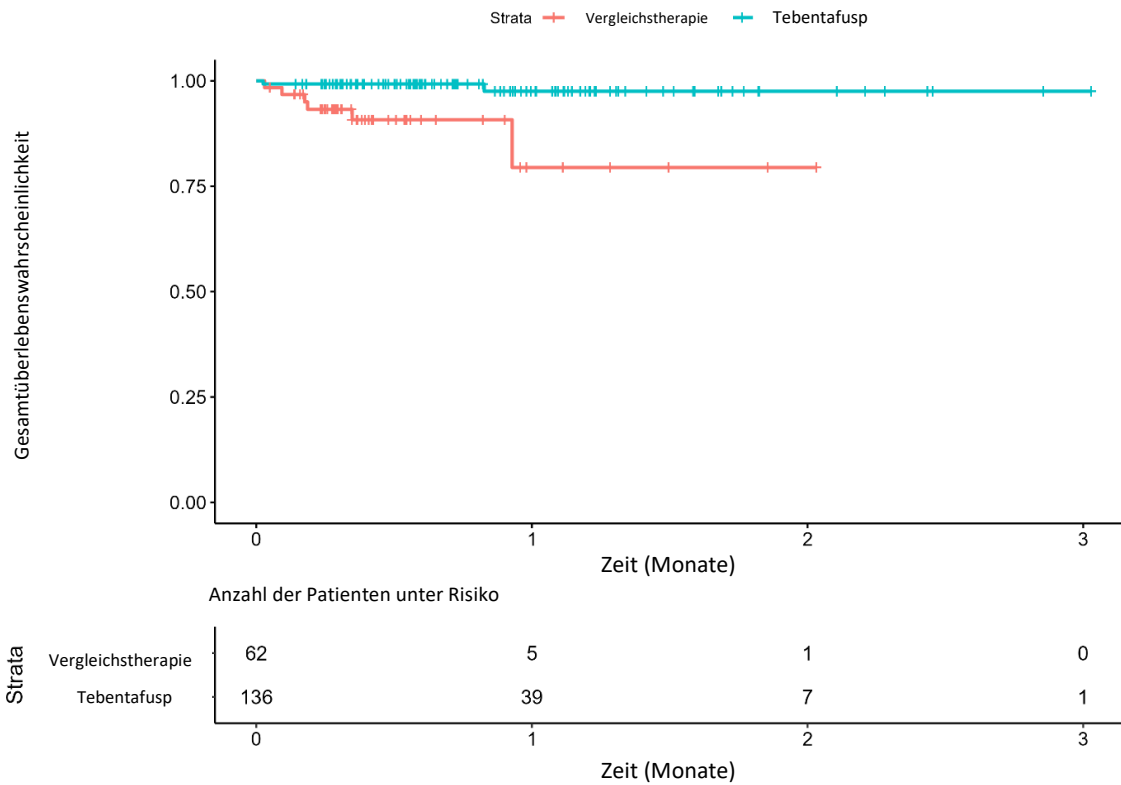


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) $\leq 3,0$ cm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

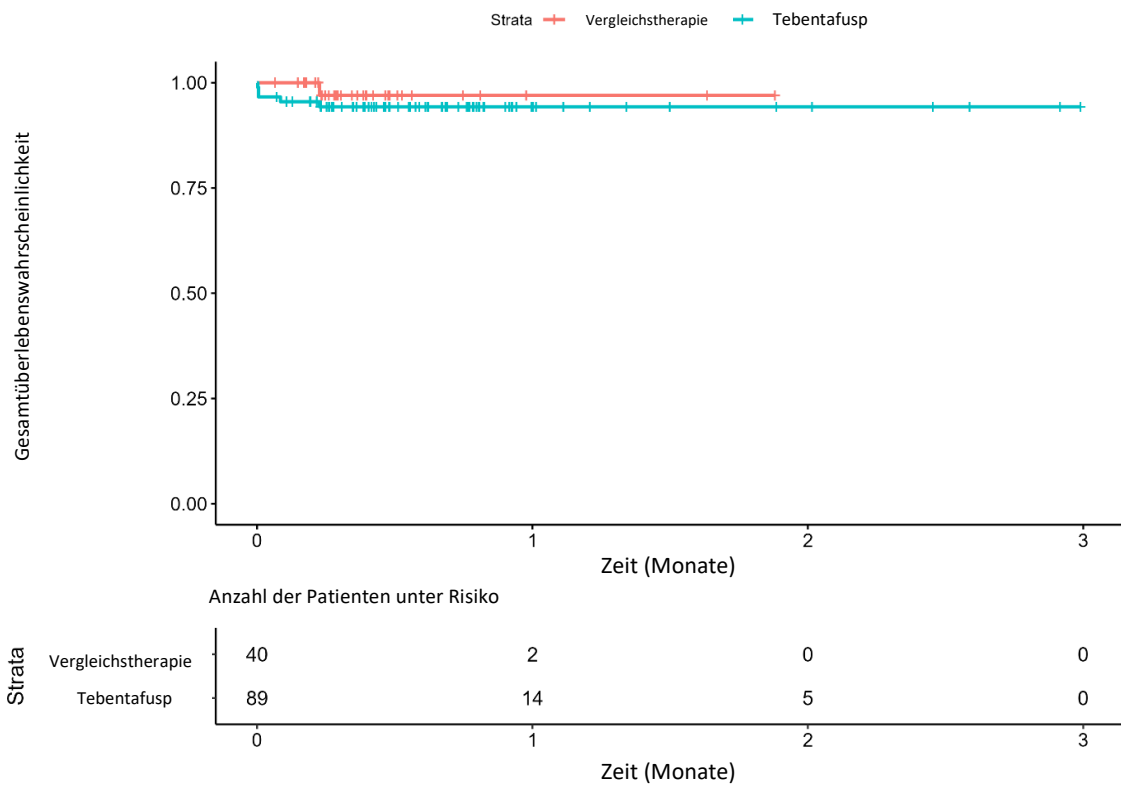


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) 3,1-8,0 cm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0)	0 (0)	0 (0; 0) NK	NK	NK	NK NK NK
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	8 (3,79)	7 (7,87)	-0,04 (-0,10; 0,02); 0,19	0,48 (0,18; 1,29); 0,15	0,46 (0,14; 1,55); 0,15	0,41 (0,15; 1,15); 0,09
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	5 (4)	4 (7,27)	-0,03 (-0,11; 0,04); 0,40	0,55 (0,15; 1,97); 0,46	0,53 (0,11; 2,80); 0,46	0,41 (0,11; 1,60); 0,20
Weiblich (n = 120, 56)	3 (2,5)	3 (5,36)	-0,03 (-0,09; 0,04); 0,40	0,47 (0,10; 2,24); 0,38	0,46 (0,06; 3,51); 0,38	0,43 (0,09; 2,14); 0,30
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	4 (3,17)	4 (8)	-0,049 (-0,13; 0,03); 0,24	0,40 (0,10; 1,53); 0,23	0,38 (0,07; 2,13); 0,23	0,30 (0,07; 1,23); 0,09
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	4 (3,36)	3 (4,92)	-0,02 (-0,08; 0,05); 0,63	0,68 (0,16; 2,96); 0,69	0,67 (0,11; 4,75); 0,69	0,64 (0,14; 2,86); 0,56
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	4 (2,09)	5 (6,17)	-0,04 (-0,10; 0,02); 0,15	0,34 (0,09; 1,23); 0,13	0,33 (0,06; 1,56); 0,13	0,25 (0,06; 0,98); 0,05
1 (n = 49, 28)	4 (8,16)	2 (7,14)	0,01 (-0,11; 0,13); 0,87	1,14 (0,22; 5,85); 1	1,15 (0,15; 13,58); 1	1,15 (0,21; 6,28); 0,87

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	3 (1,55)	5 (5,62)	-0,04 (-0,09; 0,01) 0,12	0,28 (0,07; 1,13); 0,11	0,27 (0,04; 1,41); 0,11	0,21 (0,05; 0,89) 0,03
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8)	2 (9,09)	0,01 (-0,14; 0,15); 0,92	1,08 (0,23; 5,14); 1	1,09 (0,16; 12,31); 1	1,02 (0,20; 5,28) 0,98
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	2 (1,27)	5 (7,14)	-0,06 (-0,12; 0,01); 0,07	0,18 (0,04; 0,89); 0,03	0,17 (0,02; 1,06); 0,03	0,12 (0,02; 0,65) 0,01
> ULN (n = 87, 41)	6 (6,9)	2 (4,88)	0,02 (-0,06; 0,10); 0,64	1,41 (0,30; 6,71); 1	1,44 (0,24; 15,23); 1	1,36 (0,27; 6,75) 0,71
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	0 (0; 0); NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	8 (3,4)	7 (6,48)	-0,03 (-0,08; 0,02); 0,25	0,53 (0,20; 1,41); 0,25	0,51 (0,16; 1,70); 0,25	0,45 (0,16; 1,26); 0,129
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	2 (1,47)	6 (9,68)	-0,08 (-0,16; -0,01); 0,04	0,15 (0,03; 0,73); 0,01	0,14 (0,01; 0,82); 0,01	0,11; (0,02; 0,55); 0,01
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	5 (5,62)	1 (2,5)	0,031 (-0,04; 0,10); 0,37	2,25 (0,27; 18,62); 0,67	2,31 (0,25; 112,52); 0,67	2,21 (0,26; 18,93); 0,47
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5)	0 (0)	0,05 (-0,05; 0,15); 0,30	1,43 (0,06; 32,05); 1	1,46 (0,05; 39,36); 1	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	2 (2,35)	2 (4,44)	-0,02 (-0,09; 0,05); 0,55	0,53 (0,08; 3,63); 0,61	0,52 (0,04; 7,42); 0,61	0,47 (0,07; 3,34); 0,45
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	6 (3,75)	5 (7,58)	-0,04 (-0,11; 0,03); 0,29	0,50 (0,16; 1,57); 0,31	0,48 (0,12; 2,05); 0,31	0,40 (0,12; 1,35) 0,14
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33)	1 (14,29)	-0,06 (-0,36; 0,24); 0,70	0,58 (0,04; 7,94); 1	0,56 (0,01; 49,89); 1	0,54 (0,03; 8,65); 0,66
Pembrolizumab (n = 193, 91)	4 (2,07)	5 (5,49)	-0,03 (-0,09; 0,01); 0,19	0,38 (0,10; 1,37); 0,15	0,37 (0,07; 1,74); 0,15	0,30 (0,08; 1,12); 0,07
Ipilimumab (n = 40, 13)	3 (7,5)	1 (7,69)	-0,002 (-0,17; 0,16); 0,98	0,98 (0,11; 8,58); 1	0,97 (0,07; 55,28); 1	1,01 (0,11; 9,75); 0,99
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Tabelle 4-94: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33)	0 (0,0)	0,33 (-0,20; 0,87); 0,22	3,75 (0,20; 69,40); 0,43	5,4 (0,15; 188,84); 0,43	NK
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	36 (17,06)	0 (0,0)	0,17 (0,12; 0,22); <0,01	30,99 (1,92; 499,44); < 0,01	37,23 (2,26; 613,65); < 0,01	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	20 (16)	0 (0,0)	0,16 (0,10; 0,22); <0,01	18,22 (1,12; 295,99); < 0,01	21,57 (1,28; 363,39); < 0,01	NK
Weiblich (n = 120, 56)	31 (25,83)	0 (0,0)	0,26 (0,18; 0,33); <0,01	29,68 (1,84; 476,43); < 0,01	39,77 (2,39; 662,94); < 0,01	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	28 (22,22)	0 (0,0)	0,22 (0,15; 0,29); <0,01	22,89 (1,42; 367,88); < 0,01	29,22 (1,75; 488,60); < 0,01	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	23 (19,33)	0 (0,0)	0,19 (0,12; 0,26); <0,01	24,28 (1,50; 393,12); < 0,01	29,95 (1,79; 502,22); < 0,01	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	38 (19,9)	0 (0,0)	0,20 (0,14; 0,26); <0,01	32,89 (2,04; 528,88); < 0,01	40,88 (2,48; 674,12); < 0,01	NK
1 (n = 49, 28)	10 (20,41)	0 (0,0)	0,20 (0,09; 0,32); 0,0003	12,18 (0,74; 200,28); 0,01	15,15 (0,85; 269,29); 0,01	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	39 (20,21)	0 (0,0)	0,20 (0,15; 0,26); < 0,01	36,65 (2,28; 589,62); < 0,01	45,76 (2,78; 753,68); < 0,01	NK
> ULN (n = 51, 22)	12 (23,53)	0 (0,0)	0,24 (0,12; 0,35); < 0,01	11,06 (0,68; 178,91); 0,01	14,24 (0,80; 252,11); 0,01	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	28 (17,72)	0 (0,0)	0,18 (0,12; 0,24); < 0,01	25,45 (1,58; 411,09); < 0,01	30,79 (1,85; 512,00); < 0,01	NK
> ULN (n = 87, 41)	23 (26,44)	0 (0,0)	0,26 (0,17; 0,36); < 0,01	22,43 (1,40; 360,47); < 0,01	30,24 (1,79; 511,52); < 0,01	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0,0)	0 (0; 0); NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	51 (21,7)	0 (0,0)	0,22; (0,16; 0,27); < 0,01	47,57 (2,96; 763,73); < 0,01	60,57 (3,70; 991,47); < 0,01	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	21 (15,44)	0 (0,0)	0,15 (0,09; 0,22); < 0,01	19,77 (1,22 321,27); <0,01	23,27 (1,39; 390,66); < 0,01	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	24 (26,97)	0 (0,0)	0,27 (0,18; 0,36); < 0,01	22,32 (1,39; 358,19); < 0,01	30,30 (1,79; 512,01); <0,01	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30)	0 (0,0)	0,3 (0,10; 0,50); 0,003	6,19 (0,39; 99,40); 0,14	8,52 (0,43; 169,47); 0,14	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	11 (12,94)	0 (0,0)	0,13 (0,06; 0,20); 0,0003	12,30 (0,74; 204,07); 0,02	14,05 (0,81; 244,15); 0,02	NK
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	40 (25)	0 (0,0)	0,25 (0,18; 0,32); < 0,01	33,71 (2,10; 540,24); < 0,01	44,70 (2,70; 738,74); < 0,01	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67)	0 (0,0)	0,42 (0,14; 0,70); 0,003	6,77 (0,43; 106,72); 0,11	11 (0,51; 236,24); 0,11	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	35 (18,13)	0 (0,0)	0,18 (0,13; 0,24); < 0,01	33,67 (2,09; 542,84); < 0,01	40,99 (2,48; 676,15); < 0,01	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	11 (27,5)	0 (0,0)	0,28; (0,14; 0,41); < 0,01	7,85 (0,49; 124,79); 0,05	10,53 (0,58; 192,02); 0,05	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Zytokin-Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 Tabelle 4-96: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	NA
LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) ($\leq 3,0$ cm vs. 3,1-8,0 cm vs. $\geq 8,1$ cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	2 (0,95)	0 (0,0)	0,01 (-0,003; 0,02); 0,16	2,12 (0,10; 43,77); 1	2,14 (0,10; 44,95); 1	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Weiblich (n = 120, 56)	2 (1,67)	0 (0,0)	0,02 (-0,01; 0,04); 0,15	2,36 (0,11; 48,26); 1	2,38 (0,11; 50,48); 1	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	2 (1,68)	0 (0,0)	0,02 (-0,006; 0,04); 0,15	2,58 (0,13; 52,98); 0,55	2,62 (0,12; 55,37); 0,55	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	1 (0,52)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,02); 0,32	1,28 (0,05; 31,12); 1	1,28 (0,05; 31,84); 1	NK
1 (n = 49, 28)	1 (2,04)	0 (0,0)	0,02 (-0,02; 0,06); 0,31	1,74 (0,07; 41,33); 1	1,76 (0,07; 44,74); 1	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	1 (0,52)	0 (0,0)	0,005 (-0,005; 0,02); 0,32	1,39 (0,06; 33,83); 1	1,39 (0,06; 34,58); 1	NK
> ULN (n = 51, 22)	1 (1,96)	0 (0,0)	0,02 (-0,02; 0,06); 0,31	1,33 (0,06; 31,36); 1	1,34 (0,05; 34,09); 1	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	1 (0,63)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,02); 0,32	1,34 (0,06; 32,48); 1	1,34 (0,05; 33,37); 1	NK
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,43 (0,06; 34,41); 1	1,44 (0,06; 36,10); 1	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	2 (0,85)	0 (0,0)	0,01 (-0,003; 0,02); 0,16	2,31 (0,11; 47,69); 1	2,32 (0,11; 48,81); 1	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	2 (2,25)	0 (0,0)	0,02 (-0,01; 0,05); 0,15	2,28 (0,11; 46,39); 1	2,31 (0,11; 49,32); 1	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,60 (0,07; 38,61); 1	1,62 (0,06; 40,47); 1	NK
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	1 (0,62)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,02); 0,32	1,25 (0,05; 30,26); 1	1,25 (0,05; 31,10); 1	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	2 (5)	0 (0,0)	0,05 (-0,02; 0,12); 0,15	1,71 (0,09; 33,45); 1	1,75 (0,08; 38,88); 1	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom

Tabelle 4-98: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33)	0 (0,0)	0,33 (-0,20; 0,87); 0,22	3,75 (0,20; 69,40); 0,43	5,4 (0,15; 188,84); 0,43	NK
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	11 (5,21)	0 (0,0)	0,05 (0,02; 0,08); < 0,01	9,76 (0,58; 163,92); 0,04	10,27 (0,60; 176,15); 0,04	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	10 (8)	0 (0,0)	0,08 (0,03; 0,13); < 0,01	9,33 (0,56; 156,51); 0,03	10,09 (0,58; 175,34); 0,03	NK
Weiblich (n = 120, 56)	14 (11,67)	0 (0,0)	0,12 (0,06; 0,17); < 0,01	13,66 (0,83; 225,00); 0,01	15,38 (0,90; 262,71); 0,01	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	14 (11,11)	0 (0,0)	0,11 (0,06; 0,17); < 0,01	11,65 (0,71; 191,59); 0,01	13,02 (0,76; 222,53); 0,01	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4)	0 (0,0)	0,08 (0,03; 0,13); < 0,01	10,85 (0,65; 182,11); 0,02	11,79 (0,68; 204,76); 0,02	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	18 (9,42)	0 (0,0)	0,09 (0,05; 0,14); < 0,01	15,80 (0,96; 259,10); < 0,01	17,38 (1,03; 291,99); < 0,01	NK
1 (n = 49, 28)	6 (12,24)	0 (0,0)	0,12 (0,03; 0,21); 0,01	7,54 (0,44; 129,03); 0,08	8,52 (0,46; 157,14); 0,08	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	17 (8,81)	0 (0,0)	0,09 (0,05; 0,13); < 0,01	16,24 (0,99; 267,01); < 0,01	17,75 (1,06; 298,55); < 0,01	NK
> ULN (n = 51, 22)	7 (13,73)	0 (0,0)	0,14 (0,04; 0,23); 0,004	6,63 (0,40; 111,34); 0,09	7,58 (0,41; 138,85); 0,09	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	11 (6,96)	0 (0,0)	0,07 (0,03; 0,11); 0,001	10,27 (0,61; 171,89); 0,02	10,99 (0,64; 189,23); 0,02	NK
> ULN (n = 87, 41)	13 (14,94)	0 (0,0)	0,15 (0,07; 0,22); < 0,01	12,89 (0,78; 211,62); < 0,01	15,04 (0,87; 259,53); < 0,01	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	24 (10,21)	0 (0,0)	0,10 (0,06; 0,14); < 0,01	22,63 (1,39; 368,73); < 0,01	25,14 (1,51; 417,34); < 0,01	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	13 (9,56)	0 (0,0)	0,10 (0,05; 0,15); 0,0001	12,42 (0,75; 205,58); 0,01	13,66 (0,80; 233,65); 0,01	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	9 (10,11)	0 (0,0)	0,10 (0,04; 0,16); 0,002	8,66 (0,52; 145,17); 0,06	9,56 (0,54; 168,39); 0,06	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10)	0 (0,0)	0,1 (-0,03; 0,23); 0,14	2,38 (0,13; 45,11); 1	2,57 (0,11; 59,06); 1	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,60 (0,07; 38,61); 1	1,62 (0,06; 40,47) 1	NK
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	23 (14,37)	0 (0,0)	0,14 (0,08; 0,20); < 0,01	19,56 (1,21; 317,36); < 0,01	22,73 (1,36; 380,00); < 0,01	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33)	0 (0,0)	0,33 (0,07; 0,60); 0,014	5,54 (0,34; 89,80); 0,25	7,94 (0,36; 173,20); 0,25	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	13 (6,74)	0 (0,0)	0,07 (0,03; 0,10); 0,0001	12,80 (0,77; 213,05); 0,01	13,69 (0,80; 232,84); 0,01	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	7 (17,5)	0 (0,0)	0,18 (0,06; 0,29); 0,004	5,12 (0,31; 84,03); 0,17	6,04 (0,32; 113,39); 0,17	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte

Tabelle 4-100: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	1 (0,47)	0 (0,0)	0,004 (-0,005; 0,01); 0,32	1,27 (0,05; 30,97); 1	1,28 (0,05; 31,61); 1	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Weiblich (n = 120, 56)	1 (0,83)	0 (0,0)	0,008 (-0,008; 0,02); 0,32	1,41 (0,06; 34,16); 1	1,42 (0,06; 35,37); 1	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	1 (0,84)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,02); 0,32	1,55 (0,06; 37,49); 1	1,56 (0,06; 38,79); 1	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
1 (n = 49, 28)	1 (2,04)	0 (0,0)	0,02 (-0,02; 0,06); 0,31	1,74 (0,07; 41,33); 1	1,76 (0,07; 44,74); 1	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
> ULN (n = 51, 22)	1 (1,96)	0 (0,0)	0,02 (-0,02; 0,06); 0,31	1,33 (0,06; 31,36); 1	1,34 (0,05; 34,09); 1	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,43 (0,06; 34,41); 1	1,44 (0,06; 36,10); 1	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	1 (0,43)	0 (0,0)	0,004 (-0,004; 0,01); 0,32	1,39 (0,06; 33,74); 1	1,39 (0,06; 34,35); 1	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	1 (1,12)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,37 (0,06; 32,84); 1	1,37 (0,05; 34,43); 1	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	1 (0,62)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,02); 0,32	1,25 (0,05; 30,26); 1	1,25 (0,05; 31,10); 1	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	1 (2,5)	0 (0,0)	0,03 (-0,02; 0,07); 0,31	1,02 (0,04; 23,73); 1	1,03 (0,04; 26,70); 1	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Hautausschlag

Tabelle 4-102: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	0,20
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,08	0,08
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,39	0,70
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,20	0,56
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,46	0,25
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,28	0,58
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	0,03
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,09	0,28
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,48	0,09
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,19
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67)	0 (0)	0,67 (0,13; 1,20); 0,01	6,25 (0,40; 96,50); 0,14	15 (0,43; 524,56); 0,14	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	171 (81,04)	30 (33,71)	0,47 (0,36; 0,58); < 0,01	2,40 (1,78; 3,24); < 0,01	8,33 (4,64; 15,28); < 0,01	5,10 (3,44; 7,56); < 0,01
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	101 (80,8)	19 (34,55)	0,46 (0,32; 0,61); < 0,01	2,34 (1,61; 3,40); < 0,01	7,86 (3,70; 17,32); < 0,01	5,08 (3,09; 8,36); < 0,01
Weiblich (n = 120, 56)	102 (85)	12 (21,43)	0,64 (0,51; 0,76); < 0,01	3,97 (2,39; 6,59); 0,01	20,24 (8,64; 50,98); < 0,01	8,97 (4,89; 16,46); < 0,01
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	110 (87,3)	15 (30)	0,57 (0,43; 0,71); < 0,01	2,91 (1,90; 4,47); < 0,01	15,67 (6,73; 38,70); < 0,01	6,95 (4,01; 12,02); < 0,01
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	93 (78,15)	16 (26,23)	0,52 (0,39; 0,65); < 0,01	2,98 (1,94; 4,59); < 0,01	9,90 (4,65; 22,06); < 0,01	6,30 (3,68; 10,79); < 0,01
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	167 (87,43)	25 (30,86)	0,57 (0,45; 0,68); < 0,01	2,83 (2,04; 3,94); < 0,01	15,36 (7,88; 30,98); < 0,01	6,98 (4,54; 10,71); < 0,01
1 (n = 49, 28)	32 (65,31)	6 (21,43)	0,44 (0,24; 0,64); < 0,01	3,05 (1,46; 6,38); < 0,01	6,71 (2,13; 24,33); < 0,01	5,20 (2,16; 12,51); 0,0002

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	166 (86,01)	29 (32,58)	0,53 (0,43; 0,64); < 0,01	2,64 (1,95; 3,58); < 0,01	12,56 (6,69; 24,30); < 0,01	6,38 (4,25; 9,51); < 0,01
> ULN (n = 51, 22)	36 (70,59)	2 (9,09)	0,61 (0,44; 0,79); < 0,01	7,76 (2,05; 29,45); < 0,01	22,85 (4,66; 225,09); < 0,01	26,05 (3,56; 190,54); 0,001
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	142 (89,87)	23 (32,86)	0,57 (0,45; 0,69); < 0,01	2,74 (1,95; 3,84); < 0,01	17,79 (8,37; 39,79); < 0,01	7,45 (4,74; 11,72); < 0,01
> ULN (n = 87, 41)	61 (70,11)	8 (19,51)	0,51 (0,35; 0,66); < 0,01	3,59 (1,90; 6,79); < 0,01	9,48 (3,68; 27,14); < 0,01	6,14 (2,93; 12,89); < 0,01
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	9 (90)	3 (100)	-0,1 (-0,29; 0,08); 0,29	0,99 (0,64; 1,53); 1	0,90 (0,03; 27,86); 1	1,84 (0,48; 7,07); 0,38
Nein (n = 235, 108)	194 (82,55)	28 (25,93)	0,57 (0,47; 0,66); < 0,01	3,18 (2,30; 4,40); < 0,01	13,38 (7,57; 24,28); < 0,01	7,11 (4,75; 10,62); < 0,01
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	124 (91,18)	18 (29,03)	0,62 (0,50; 0,74); < 0,01	3,14 (2,12; 4,65); < 0,01	24,60 (10,55; 61,75); < 0,01	8,80 (5,30; 14,63); < 0,01
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	65 (73,03)	11 (27,5)	0,46 (0,29; 0,62); < 0,01	2,66 (1,58; 4,46); < 0,01	7,01 (2,88; 18,19); < 0,01	5,05 (2,65; 9,62); < 0,01
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	14 (70)	2 (22,22)	0,48 (0,14; 0,82); 0,01	3,15 (0,90; 11,05); 0,04	7,52 (1,03; 95,27); 0,04	10,22 (1,34; 78,17); 0,03

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	77 (90,59)	20 (44,44)	0,46 (0,30; 0,62); < 0,01	2,04 (1,46; 2,85); < 0,01	11,73 (4,35; 34,95); < 0,01	5,73 (3,44; 9,55); < 0,01
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	126 (78,75)	11 (16,67)	0,62 (0,51; 0,73); < 0,01	4,73 (2,74; 8,15); < 0,01	18,21 (8,35; 43,01); < 0,01	9,75 (5,24; 18,15); < 0,01
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	12 (100)	1 (14,29)	0,86 (0,60; 1,12); < 0,01	5,13 (1,21; 21,79); < 0,01	108,33 (3,85; 3051,13); < 0,01	NK (0; NK); 1,00
Pembrolizumab (n = 193, 91)	153 (79,27)	21 (23,08)	0,56 (0,46; 0,67); < 0,01	3,44 (2,34; 5,03); < 0,01	12,60 (6,74; 24,40); < 0,01	7,00 (4,41; 11,08); < 0,01
Ipilimumab (n = 40, 13)	38 (95)	9 (69,23)	0,26 (-0,002; 0,52); 0,05	1,37 (0,95; 1,99); 0,03	7,99 (0,98; 101,42); 0,03	5,68 (2,58; 12,51); < 0,01
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie. Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 Tabelle 4-104: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	NA
LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) ($\leq 3,0$ cm vs. 3,1-8,0 cm vs. $\geq 8,1$ cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	30 (14,22)	0 (0,0)	0,14 (0,10; 0,19); <0,01	25,90 (1,60; 418,90); < 0,01	30,08 (1,82; 497,60); < 0,01	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	23 (18,4)	0 (0,0)	0,18 (0,12; 0,25); <0,01	20,89 (1,29; 337,85); < 0,01	25,45 (1,52; 427,02); < 0,01	NK
Weiblich (n = 120, 56)	22 (18,33)	0 (0,0)	0,18 (0,11; 0,25); <0,01	21,20 (1,31; 343,30); < 0,01	25,81 (1,54; 433,70); < 0,01	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	27 (21,43)	0 (0,0)	0,21 (0,14; 0,29); <0,01	22,09 (1,37; 355,29); < 0,01	27,91 (1,67; 467,09); < 0,01	NK
\geq 65 Jahre (n = 119, 61)	18 (15,13)	0 (0,0)	0,15 (0,09; 0,22); <0,01	19,12 (1,17; 311,94); < 0,01	22,42 (1,33; 378,71); < 0,01	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	38 (19,9)	0 (0,0)	0,20 (0,14; 0,26); <0,01	32,89 (2,04; 528,88); < 0,01	40,88 (2,48; 674,12); < 0,01	NK
1 (n = 49, 28)	7 (14,29)	0 (0,0)	0,14 (0,04; 0,24); 0,004	8,7 (0,52; 146,83); 0,04	10,06 (0,55; 183,14); 0,04	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	38 (19,69)	0 (0,0)	0,20 (0,14; 0,25); <0,01	35,72 (2,22; 574,95); < 0,01	44,32 (2,69; 730,18); < 0,01	NK
> ULN (n = 51, 22)	7 (13,73)	0 (0,0)	0,14 (0,04; 0,23); 0,004	6,63 (0,40; 111,34); 0,09	7,58 (0,41; 138,85); 0,09	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	37 (23,42)	0 (0,0)	0,23 (0,17; 0,30); <0,01	33,49 (2,09; 537,77); < 0,01	43,52 (2,63; 719,71); < 0,01	NK
> ULN (n = 87, 41)	8 (9,2)	0 (0,0)	0,09 (0,03; 0,15); 0,003	8,11 (0,48; 137,27); 0,05	8,87 (0,50; 157,58); 0,05	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10)	0 (0,0)	0,1 (-0,09; 0,29); 0,29	1,09 (0,05; 21,67); 1	1,11 (0,04; 34,03); 1	NK
Nein (n = 235, 108)	44 (18,72)	0 (0,0)	0,19 (0,14; 0,24); <0,01	41,11 (2,56; 661,32); < 0,01	50,43 (3,07; 827,01); < 0,01	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	34 (25)	0 (0,0)	0,25 (0,18; 0,32); <0,01	31,73 (1,98; 509,33); < 0,01	42,07 (2,53; 698,51); < 0,01	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	8 (8,99)	0 (0,0)	0,09 (0,03; 0,15); 0,003	7,74 (0,46; 130,99); 0,06	8,45 (0,48; 150,04); 0,06	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15)	0 (0,0)	0,15 (-0,006; 0,31); 0,06	3,33 (0,19; 58,55); 0,53	3,8 (0,18; 81,59); 0,53	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	17 (20)	0 (0,0)	0,2 (0,11; 0,29); <0,01	18,72 (1,15; 304,26); < 0,01	23,25 (1,36; 396,35); < 0,01	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	28 (17,5)	0 (0,0)	0,18 (0,12; 0,23); <0,01	23,72 (1,47; 382,91); < 0,01	28,61 (1,72; 475,90); < 0,01	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	6 (50)	0 (0,0)	0,5 (0,22; 0,78); 0,0005	8 (0,52; 123,68); 0,04	15 (0,70; 320,64); 0,04	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	29 (15,03)	0 (0,0)	0,15 (0,10; 0,20); <0,01	27,98 (1,73; 452,88); <0,0001	32,82 (1,98; 543,42); < 0,01	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	10 (25)	0 (0,0)	0,25 (0,12; 0,38); 0,0003	7,17 (0,45; 114,60); 0,10	9,30 (0,51; 170,38); 0,10	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Schwerwiegender Hautausschlag

Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegender Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse für schwerwiegender Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	5 (2,37)	0 (0,0)	0,02 (0,003; 0,04); 0,02	4,67 (0,26; 83,57); 0,33	4,77 (0,26; 87,14); 0,33	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	7 (5,6)	0 (0,0)	0,06 (0,02; 0,10); 0,006	6,67 (0,39; 114,72); 0,10	7,03 (0,39; 125,21); 0,10	NK
Weiblich (n = 120, 56)	5 (4,17)	0 (0,0)	0,04 (0,006; 0,08); 0,02	5,18 (0,29; 92,12); 0,18	5,38 (0,29; 99,03); 0,18	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	9 (7,14)	0 (0,0)	0,07 (0,03; 0,12); 0,002	7,63 (0,45; 128,67); 0,06	8,17 (0,47; 143,01); 0,06	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	3 (2,52)	0 (0,0)	0,03 (-0,003; 0,05); 0,08	3,62 (0,19; 68,91); 0,55	3,70 (0,19; 72,70); 0,55	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	9 (4,71)	0 (0,0)	0,05 (0,02; 0,08); 0,002	8,11 (0,48; 137,79); 0,06	8,48 (0,49; 147,54); 0,06	NK
1 (n = 49, 28)	3 (6,12)	0 (0,0)	0,06 (-0,006; 0,13); 0,07	4,06 (0,22; 75,86); 0,30	4,29 (0,21; 86,15); 0,30	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	10 (5,18)	0 (0,0)	0,05, (0,02; 0,08); 0,001	9,74 (0,58; 164,43); 0,03	10,24 (0,59; 176,77); 0,03	NK
> ULN (n = 51, 22)	2 (3,92)	0 (0,0)	0,04 (-0,01; 0,09); 0,15	2,21 (0,11; 44,26); 1	2,27 (0,10; 49,30); 1	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	7 (4,43)	0 (0,0)	0,04 (0,01; 0,08); 0,007	6,70 (0,39; 115,68); 0,10	6,98 (0,39; 123,93); 0,10	NK
> ULN (n = 87, 41)	5 (5,75)	0 (0,0)	0,06 (0,009; 0,11); 0,02	5,25 (0,30; 92,75); 0,18	5,53 (0,30; 102,50); 0,18	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	12 (5,11)	0 (0,0)	0,05 (0,02; 0,08); 0,0004	11,55 (0,69; 193,25); 0,02	12,14 (0,71; 206,90); 0,02	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	8 (5,88)	0 (0,0)	0,06 (0,02; 0,10); 0,004	7,81 (0,46; 133,34); 0,06	8,27 (0,47; 145,57); 0,06	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	4 (4,49)	0 (0,0)	0,04 (0,002; 0,09); 0,04	4,1 (0,23; 74,39); 0,30	4,26 (0,22; 81,10); 0,31	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	2 (2,35)	0 (0,0)	0,02 (-0,01; 0,06); 0,15	2,67 (0,13; 54,54); 0,54	2,72 (0,13; 57,98); 0,54	NK
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	10 (6,25)	0 (0,0)	0,06 (0,02; 0,10); 0,001	8,74 (0,52; 147,01); 0,04	9,28 (0,54; 160,69); 0,04	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33)	0 (0,0)	0,33 (0,07; 0,60); 0,01	5,54 (0,34; 89,80); 0,25	7,94 (0,36; 173,20); 0,25	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	8 (4,15)	0 (0,0)	0,04 (0,01; 0,07); 0,004	8,06 (0,47; 138,17); 0,06	8,39 (0,48; 146,89); 0,06	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte

Tabelle 4-108: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Bei der Subgruppenanalyse für Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte, gab es in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse, weshalb auf die Darstellung einer Ergebnistabelle sowie einer KM-Kurve verzichtet wird.

LFT-Erhöhung

Tabelle 4-109: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	0,62
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,14	0,12
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,95	0,92
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,09	0,07
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,58	0,56
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,84	0,79
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	0,37
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,76	0,67
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,001	0,001
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,34	0,29
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Für den Effektmodifikator Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika) zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm ($p = 0,001$). Für die Subgruppe Nordamerika beträgt das HR 4,48 [(95 %-KI: 1,76; 11,39); $p = 0,002$; siehe Abbildung 41]. Für die Subgruppe Nicht-Nordamerika beträgt das HR 0,94 [(95 %-KI: 0,59; 1,48); $p = 0,78$; siehe Abbildung 42].

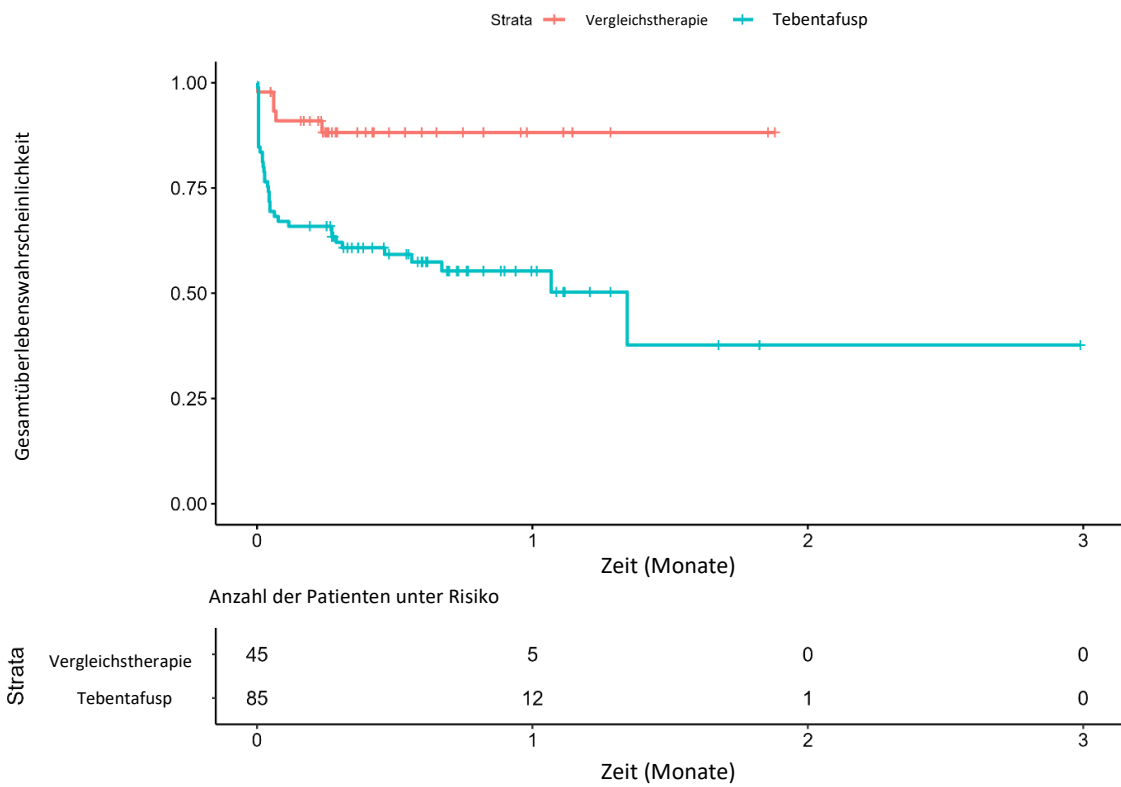


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven für LFT-Erhöpfung für Subgruppe Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

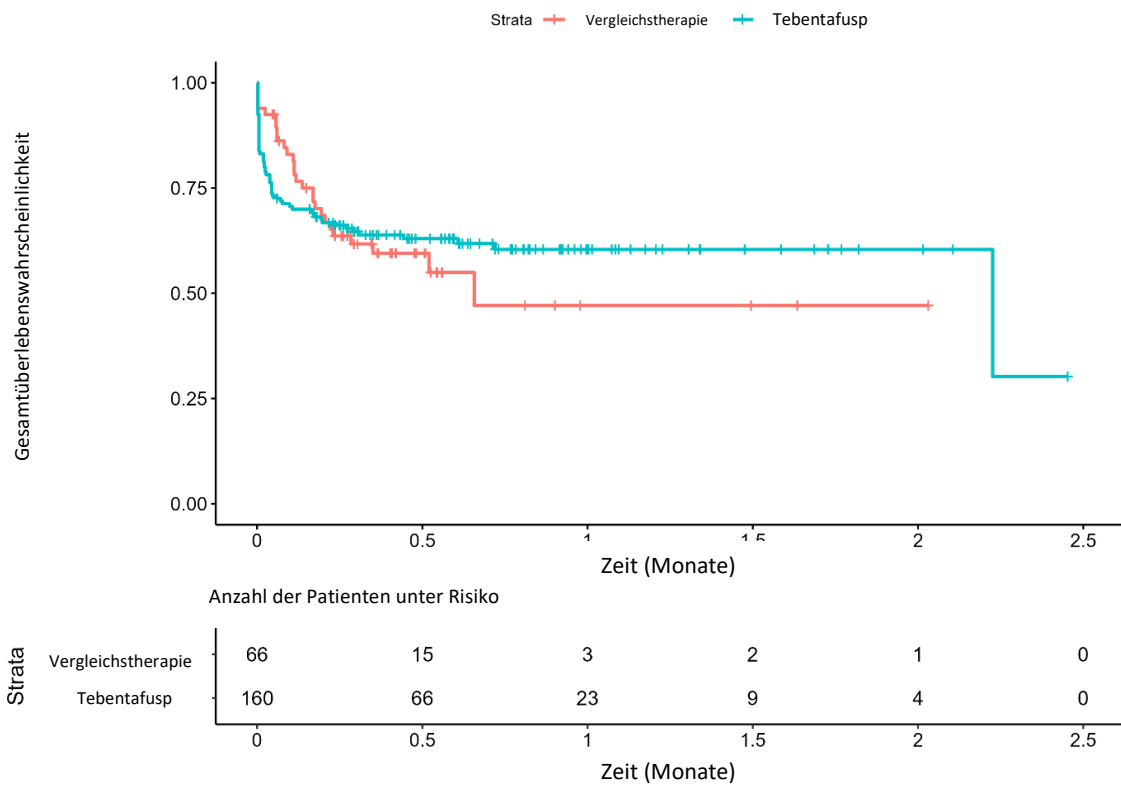


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven für LFT-Erhöpfung für Subgruppe Nicht-Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100)	3 (75)	0,25 (-0,17; 0,67); 0,25	1,25 (0,63; 2,47); 1	3 (0,09; 102,06); 1	1,25 (0,21; 7,59); 0,81
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	80 (37,91)	18 (20,22)	0,18 (0,07; 0,28); 0,001	1,87 (1,20; 2,93); 0,003	2,40 (1,30; 4,61); 0,003	2,01 (1,20; 3,36); 0,008
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	48 (38,4)	19 (34,55)	0,04 (-0,11; 0,19); 0,62	1,11 (0,73; 1,70); 0,74	1,18 (0,58; 2,44); 0,74	1,08; (0,63; 1,85); 0,77
Weiblich (n = 120, 56)	51 (42,5)	13 (23,21)	0,19 (0,05; 0,33); 0,008	1,83 (1,09; 3,08); 0,02	2,43 (1,14; 5,46); 0,02	2,09 (1,14; 3,85); 0,02
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	52 (41,27)	15 (30)	0,11 (-0,04; 0,27); 0,15	1,38 (0,86; 2,21); 0,17	1,64 (0,78; 3,57); 0,17	1,50 (0,84; 2,67); 0,17
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	47 (39,5)	17 (27,87)	0,12 (-0,03; 0,26); 0,11	1,42 (0,89; 2,25); 0,14	1,68 (0,83; 3,53); 0,14	1,48 (0,85; 2,59); 0,16
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	75 (39,27)	27 (33,33)	0,06 (-0,06; 0,18); 0,35	1,18 (0,83; 1,68); 0,41	1,29 (0,73; 2,33); 0,41	1,20 (0,77; 1,86); 0,43
1 (n = 49, 28)	22 (44,9)	5 (17,86)	0,27 (0,07; 0,47); 0,008	2,51 (1,07; 5,80); 0,02	3,69 (1,12; 14,49); 0,02	3,03 (1,15; 8,03); 0,03

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	66 (34,2)	22 (24,72)	0,09 (-0,02; 0,21); 0,10	1,38 (0,92; 2,09); 0,13	1,58 (0,87; 2,93); 0,13	1,40 (0,86; 2,27); 0,18
> ULN (n = 51, 22)	33 (64,71)	10 (45,45)	0,19 (-0,05; 0,44); 0,13	1,42 (0,86; 2,35); 0,19	2,18 (0,71; 6,89); 0,19	1,80 (0,89; 3,67); 0,10
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	52 (32,91)	16 (22,86)	0,10 (-0,02; 0,22); 0,11	1,44 (0,89; 2,34); 0,16	1,65 (0,83; 3,40); 0,16	1,42 (0,81; 2,50); 0,22
> ULN (n = 87, 41)	47 (54,02)	16 (39,02)	0,15 (-0,03; 0,33); 0,11	1,38 (0,90; 2,13); 0,13	1,83 (0,81; 4,22); 0,13	1,62 (0,92; 2,85); 0,10
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20)	0 (0)	0,2 (-0,05; 0,45); 0,11	1,82 (0,11; 30,27); 1	2,06 (0,08; 54,81); 1	NK NK NK
Nein (n = 235, 108)	97 (41,28)	32 (29,63)	0,12 (0,01; 0,22); 0,03	1,39 (1,00; 1,93); 0,04	1,67 (1,0003; 2,82); 0,04	1,47 (0,99; 2,20); 0,06
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	43 (31,62)	15 (24,19)	0,07 (-0,06; 0,21); 0,27	1,31 (0,79; 2,17); 0,32	1,45 (0,701; 3,10); 0,32	1,25 (0,69; 2,25); 0,46
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	45 (50,56)	13 (32,5)	0,18 (0,002; 0,36); 0,05	1,56 (0,95; 2,54); 0,08	2,11 (0,91; 5,07); 0,08	1,90 (1,02; 3,53); 0,04
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	11 (55)	4 (44,44)	0,11 (-0,29; 0,50); 0,60	1,24 (0,54; 2,84); 0,70	1,51 (0,24; 10,14); 0,70	1,37 (0,43; 4,33); 0,59

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	38 (44,71)	5 (11,11)	0,34 (0,20; 0,48); <0,01	4,02 (1,70; 9,50); <0,01	6,38 (2,21; 22,77); <0,01	4,48; (1,76; 11,39); 0,002
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	61 (38,12)	27 (40,91)	-0,03 (-0,17; 0,11); 0,70	0,93 (0,66; 1,32); 0,76	0,89 (0,48; 1,67); 0,76	0,94; (0,59; 1,48); 0,78
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33)	4 (57,14)	-0,24 (-0,69; 0,22); 0,30	0,58 (0,21; 1,63); 0,38	0,40 (0,04; 3,67); 0,38	0,57 (0,14; 2,31); 0,43
Pembrolizumab (n = 193, 91)	76 (39,38)	25 (27,47)	0,12 (0,004; 0,23); 0,04	1,43 (0,98; 2,09); 0,06	1,71 (0,97; 3,10); 0,06	1,47 (0,93; 2,31); 0,10
Ipilimumab (n = 40, 13)	19 (47,5)	3 (23,08)	0,24 (-0,03; 0,52); 0,08	2,06 (0,72; 5,85); 0,20	2,96 (0,63; 19,22); 0,20	2,72 (0,80; 9,20); 0,11
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 Tabelle 4-111: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	1,00
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,37	0,39
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,45	0,44
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,07
Alkalische Phosphatase (Baseline) (\leq ULN vs. $>$ ULN)	0,85	0,85
LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	0,36	0,33
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	1,00
Größte metastatische Läsion (Baseline) ($\leq 3,0$ cm vs. 3,1-8,0 cm vs. $\geq 8,1$ cm)	0,14	0,10
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,95	0,90
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,51

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal

a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.

NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.

b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.

NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.

Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	25 (11,85)	5 (5,62)	0,06 (-0,002; 0,13); 0,06	2,11 (0,83; 5,33); 0,14	2,25 (0,81; 7,80); 0,14	2,05 (0,78; 5,37); 0,14
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	18 (14,4)	3 (5,45)	0,09 (0,003; 0,17); 0,04	2,64 (0,81; 8,59); 0,13	2,90 (0,80; 16,06); 0,13	2,55 (0,75; 8,71); 0,14
Weiblich (n = 120, 56)	11 (9,17)	4 (7,14)	0,02 (-0,06; 0,11); 0,64	1,28 (0,43; 3,85); 0,78	1,31 (0,37; 5,91); 0,78	1,26 (0,40; 3,96); 0,69
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	14 (11,11)	4 (8)	0,03 (-0,06; 0,12); 0,51	1,39 (0,48; 4,01); 0,78	1,43 (0,42; 6,30); 0,78	1,36 (0,45; 4,17); 0,59
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	15 (12,61)	3 (4,92)	0,08 (-0,004; 0,16); 0,06	2,56 (0,77; 8,51); 0,12	2,78 (0,74; 15,57); 0,12	2,49 (0,72; 8,64); 0,15
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	17 (8,9)	6 (7,41)	0,01 (-0,05; 0,08); 0,68	1,20 (0,49; 2,93); 0,81	1,22 (0,44; 3,93); 0,81	1,14 (0,45; 2,91); 0,78
1 (n = 49, 28)	11 (22,45)	1 (3,57)	0,19 (0,05; 0,32); 0,006	6,29 (0,86; 46,16); 0,05	7,66 (1,003; 348,06); 0,05	6,73 (0,87; 52,20); 0,07

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	12 (6,22)	3 (3,37)	0,03 (-0,02; 0,08); 0,27	1,84 (0,53; 6,37); 0,40	1,90 (0,50; 10,74); 0,40	1,61 (0,45; 5,78); 0,46
> ULN (n = 51, 22)	17 (33,33)	4 (18,18)	0,15 (-0,06; 0,36); 0,15	1,83 (0,70; 4,83); 0,26	2,23 (0,60; 10,47); 0,26	2,07; (0,70; 6,15); 0,20
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	12 (7,59)	4 (5,71)	0,02 (-0,05; 0,09); 0,59	1,33 (0,44; 3,98); 0,78	1,35 (0,39; 5,98); 0,78	1,17 (0,37; 3,67); 0,79
> ULN (n = 87, 41)	17 (19,54)	3 (7,32)	0,12 (0,007; 0,24); 0,04	2,67 (0,83; 8,60); 0,12	3,05 (0,81; 17,28); 0,12	2,87 (0,84; 9,80); 0,09
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	29 (12,34)	7 (6,48)	0,06 (-0,004; 0,12); 0,07	1,90 (0,86; 4,21); 0,13	2,03 (0,83; 5,68); 0,13	1,87 (0,82; 4,28); 0,14
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	9 (6,62)	5 (8,06)	-0,01 (-0,09; 0,07); 0,72	0,82 (0,29; 2,35); 0,77	0,81 (0,23; 3,21); 0,77	0,72 (0,24; 2,18); 0,57
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	14 (15,73)	1 (2,5)	0,13 (0; 0,4; 0,22); 0,004	6,29 (0,86; 46,22) 0,04	7,21 (1,02; 315,15); 0,04	6,41 (0,84; 48,88) 0,07
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30)	1 (11,11)	0,19 (-0,10; 0,48); 0,20	2,7 (0,38; 19,27); 0,38	3,30 (0,31; 176,92); 0,38	3,04 (0,37; 25,27); 0,30

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	11 (12,94)	3 (6,67)	0,06 (-0,04; 0,16); 0,27	1,94 (0,57; 6,60); 0,38	2,07 (0,51; 12,20); 0,38	1,95 (0,54; 7,02); 0,31
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	18 (11,25)	4 (6,06)	0,05 (-0,02; 0,13); 0,18	1,86 (0,65; 5,28); 0,32	1,96 (0,61; 8,29); 0,32	1,77 (0,60; 5,26); 0,30
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67)	0 (0)	0,17 (-0,04; 0,38); 0,12	3,08 (0,17; 56,25); 0,51	3,57 (0,15; 85,69); 0,51	NK NK NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	20 (10,36)	6 (6,59)	0,04 (-0,03; 0,10); 0,27	1,57 (0,65; 3,78); 0,38	1,64 (0,60; 5,16); 0,38	1,49 (0,60; 3,72); 0,40
Ipilimumab (n = 40, 13)	7 (17,5)	1 (7,69)	0,10 (-0,10; 0,28); 0,30	2,28 (0,31; 16,80); 0,66	2,51 (0,27; 124,07); 0,66	2,50 (0,31; 20,34); 0,39
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Schwerwiegende LFT-Erhöhung

Tabelle 4-113: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegende LFT-Erhöhung – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	1,00
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,81	0,87
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,50	0,51
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	1,00
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	0,13
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	0,17
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	1,00
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,88	0,93
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,76	0,73
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,59
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse für schwerwiegende LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	7 (3,32)	2 (2,25)	0,01 (-0,09; 0,05); 0,59	1,48 (0,31; 6,97); 1	1,49 (0,28; 14,99); 1	1,26 (0,26; 6,12); 0,77
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	6 (4,8)	2 (3,64)	0,01 (-0,05; 0,07); 0,71	1,32 (0,28; 6,34); 1	1,33 (0,23; 13,94); 1	1,15 (0,23; 5,80); 0,87
Weiblich (n = 120, 56)	2 (1,67)	1 (1,79)	-0,001 (-0,04; 0,04); 0,96	0,93 (0,09; 10,08); 1	0,93 (0,05; 55,97); 1	0,80 (0,07; 8,95); 0,86
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	5 (3,97)	1 (2)	0,02 (-0,03; 0,07); 0,46	1,98 (0,24; 16,56); 0,68	2,02 (0,22; 97,65); 0,68	1,69 (0,19; 14,79); 0,64
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	3 (2,52)	2 (3,28)	-0,008 (-0,06; 0,05); 0,78	0,77 (0,13; 4,48); 1	0,76 (0,09; 9,38); 1	0,64 (0,10; 3,91); 0,63
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	6 (3,14)	2 (2,47)	0,007 (-0,04; 0,05); 0,75	1,27 (0,26; 6,17); 1	1,28 (0,22; 13,24); 1	1,14 (0,23; 5,74); 0,87
1 (n = 49, 28)	2 (4,08)	1 (3,57)	0,005 (-0,08; 0,09); 0,91	1,14 (0,11; 12,05); 1	1,15 (0,06; 70,23); 1	1,08 (0,10; 11,94); 0,95

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	3 (1,55)	0 (0)	0,02 (-0,002; 0,03); 0,08	3,25 (0,17; 62,21); 0,55	3,29 (0,17; 64,35); 0,55	NK NK NK
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8)	3 (13,64)	-0,04 (-0,20; 0,13); 0,65	0,72 (0,19; 2,75); 0,69	0,69 (0,12; 4,90); 0,69	0,66 (0,16; 2,78); 0,58
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	3 (1,9)	0 (0)	0,02 (-0,002; 0,04); 0,08	3,13 (0,16; 59,72); 0,55	3,17 (0,16; 62,27); 0,55	NK NK NK
> ULN (n = 87, 41)	5 (5,75)	3 (7,32)	-0,02 (-0,11; 0,08); 0,74	0,79 (0,20; 3,13); 0,71	0,77 (0,14; 5,24); 0,71	0,76 (0,18; 3,19); 0,71
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	8 (3,4)	3 (2,78)	0,01, (-0,03; 0,04) 0,75	1,23 (0,33; 4,53); 1	1,23 (0,29; 7,36); 1	1,06, (0,28; 4,06); 0,93
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	4 (2,94)	1 (1,61)	0,01 (-0,03; 0,06); 0,54	1,82 (0,21; 15,98); 1	1,84 (0,18; 92,47); 1	1,27 (0,14; 11,89); 0,83
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	2 (2,25)	1 (2,5)	-0,003 (-0,06; 0,055); 0,93	0,90 (0,08; 9,63); 1	0,90 (0,05; 54,23); 1	0,91 (0,08; 10,05); 0,94
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10)	1 (11,11)	-0,01 (-0,25; 0,23) 0,93	0,9 (0,09; 8,69); 1	0,89 (0,04; 58,90); 1	0,81 (0,07; 8,95); 0,86

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	3 (3,53)	1 (2,22)	0,01 (-0,05; 0,07); 0,66	1,59 (0,17; 14,83); 1	1,60 (0,12; 86,36); 1	1,37 (0,14; 13,37); 0,79
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	5 (3,12)	2 (3,03)	0,001 (-0,05; 0,05) 0,97	1,03 (0,21 5,18); 1	1,03 (0,16; 11,11); 1	0,90 (0,17; 4,73); 0,91
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	6 (3,11)	3 (3,3)	-0,002 (-0,05; 0,04); 0,93	0,94 (0,24; 3,69); 1	0,94 (0,20; 5,95); 1	0,80 (0,20; 3,23); 0,75
Ipilimumab (n = 40, 13)	2 (5)	0 (0)	0,05 (-0,02; 0,12); 0,15	1,71 (0,09; 33,45); 1	1,75 (0,08; 38,88); 1	NK NK NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte

Tabelle 4-115: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>		

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	1 (0,47)	0 (0,0)	0,005 (-0,005; 0,01); 0,32	1,27 (0,05; 30,97); 1	1,28 (0,05; 31,61); 1	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	1 (0,8)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,02); 0,32	1,33 (0,06; 32,23); 1	1,33 (0,05; 33,35); 1	NK
Weiblich (n = 120, 56)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	1 (0,84)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,02); 0,32	1,55 (0,06; 37,49); 1	1,56 (0,06; 38,79); 1	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	1 (0,52)	0 (0,0)	0,005 (-0,005; 0,02); 0,32	1,28 (0,05; 31,12); 1	1,28 (0,05; 31,84); 1	NK
1 (n = 49, 28)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
> ULN (n = 51, 22)	1 (1,96)	0 (0,0)	0,02 (-0,02; 0,06); 0,31	1,33 (0,06; 31,36); 1	1,34 (0,05; 34,09); 1	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,43 (0,06; 34,41); 1	1,44 (0,06; 36,10); 1	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	1 (0,43)	0 (0,0)	0,004 (-0,004; 0,01); 0,32	1,39 (0,06; 33,74); 1	1,39 (0,06; 34,35); 1	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	1 (1,12)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,37 (0,06; 32,84); 1	1,37 (0,05; 34,44); 1	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18)	0 (0,0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,60 (0,07; 38,61); 1	1,62 (0,06; 40,47); 1	NK
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	1 (2,5)	0 (0,0)	0,03 (-0,02; 0,08); 0,31	1,02 (0,04; 23,73); 1	1,03 (0,04; 26,70); 1	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Subgruppenanalysen der UEs nach PT/SOC

Für den PT „Lungenembolie“ in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ werden keine Ergebnisse einer Subgruppenanalyse berichtet. Der Grund dafür ist, dass es in beiden Behandlungsarmen zusammen < 10 Lungenembolie-Ereignisse gab. Dies ist zwar kein Kriterium für den Ausschluss des PT „Lungenembolie“ aus der Subgruppenanalyse, bedeutet aber, dass es für keine Subgruppe möglich ist, das folgende Kriterium für diesen PT zu erfüllen: "Mindestens 10 Ereignisse traten in mindestens einer Subgruppenebene für beide Behandlungsarme zusammen auf".

Für die weiteren UEs nach bevorzugtem Begriff (PT) und Systemorganklasse (SOC), bei denen die HRs (oder RRs, wenn keine HRs verfügbar waren) statistisch signifikant waren, werden im Folgenden Subgruppenanalysen dargestellt.

Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Tabelle 4-117: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,128
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,209
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,357
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,669
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,052
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,679
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,764
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,191
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,104
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankung des Blutes und des Lymphsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	45 (21,33%)	8 (8,99%)	0,12 (0,04; 0,20) 0,003	2,37 (1,17; 4,83) 0,012	2,74 (1,20; 7,04) 0,012	2,25 (1,06; 4,79) 0,035
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	26 (20,8%)	7 (12,73%)	0,08 (-0,03; 0,19) 0,162	1,63 (0,76; 3,54) 0,218	1,80 (0,69; 5,26) 0,218	1,37 (0,59; 3,20) 0,462
Weiblich (n = 120, 56)	37 (30,83%)	8 (14,29%)	0,17 (0,04; 0,29) 0,009	2,16 (1,08; 4,33) 0,025	2,66 (1,10; 7,17) 0,025	2,29 (1,07; 4,92) 0,034
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	35 (27,78%)	6 (12%)	0,16 (0,04; 0,28) 0,010	2,31 (1,04; 5,16) 0,029	2,81 (1,06; 8,78) 0,029	2,13 (0,89; 5,10) 0,089
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	28 (23,53%)	9 (14,75%)	0,09 (-0,03; 0,20) 0,142	1,59 (0,80; 3,16) 0,180	1,77 (0,74; 4,61) 0,180	1,57 (0,74; 3,33) 0,243
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	54 (28,27%)	13 (16,05%)	0,12 (0,02; 0,22) 0,019	1,76 (1,02; 3,04) 0,032	2,06 (1,02; 4,40) 0,032	1,70 (0,92; 3,12) 0,088
1 (n = 49, 28)	9 (18,37%)	2 (7,14%)	0,11 (-0,03; 0,26) 0,128	2,57 (0,60; 11,07) 0,310	2,89 (0,54; 29,59) 0,310	2,42 (0,52; 11,28) 0,259

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	53 (27,46%)	11 (12,36%)	0,15 (0,06; 0,24) 0,001	2,22 (1,22; 4,04) 0,006	2,68 (1,29; 6,02) 0,006	2,12 (1,10; 4,07) 0,024
> ULN (n = 51, 22)	10 (19,61%)	4 (18,18%)	0,01 (-0,18; 0,21) 0,886	1,08 (0,38; 3,07) 1,000	1,10 (0,27; 5,43) 1,000	1,06 (0,33; 3,38) 0,926
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	41 (25,95%)	9 (12,86%)	0,13 (0,03; 0,23) 0,014	2,02 (1,04; 3,92) 0,036	2,37 (1,04; 5,91) 0,036	1,88 (0,91; 3,88) 0,089
> ULN (n = 87, 41)	22 (25,29%)	6 (14,63%)	0,11 (-0,04; 0,25) 0,140	1,73 (0,76; 3,93) 0,252	1,96 (0,69; 6,49) 0,252	1,93 (0,77; 4,85) 0,160
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	63 (26,81%)	15 (13,89%)	0,13 (0,04; 0,22) 0,003	1,93 (1,15; 3,23) 0,008	2,27 (1,19; 4,53) 0,008	1,86 (1,05; 3,27) 0,032
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	31 (22,79%)	6 (9,68%)	0,13 (0,03; 0,23) 0,012	2,36 (1,04; 5,35) 0,031	2,74 (1,04; 8,53) 0,031	2,24 (0,93; 5,38) 0,072
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	26 (29,21%)	7 (17,5%)	0,12 (-0,03; 0,27) 0,128	1,67 (0,79; 3,52) 0,194	1,94 (0,72; 5,86) 0,194	1,59 (0,69; 3,69) 0,280
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30%)	2 (22,22%)	0,08 (-0,26; 0,42) 0,652	1,35 (0,34; 5,44) 1,000	1,48 (0,19; 18,71) 1,000	2,38 (0,28; 20,03) 0,424

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	20 (23,53%)	3 (6,67%)	0,17 (0,05; 0,28) 0,004	3,53 (1,11; 11,24) 0,017	4,27 (1,16; 23,80) 0,017	3,28 (0,97; 11,07) 0,056
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	43 (26,88%)	12 (18,18%)	0,09 (-0,03; 0,20) 0,141	1,48 (0,83; 2,62) 0,178	1,65 (0,78; 3,72) 0,178	1,39 (0,73; 2,65) 0,315
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	3 (42,86%)	-0,18 (-0,62; 0,26) 0,427	0,58 (0,16; 2,14) 0,617	0,46 (0,04; 5,09) 0,617	0,46 (0,09; 2,29) 0,342
Pembrolizumab (n = 193, 91)	55 (28,5%)	11 (12,09%)	0,16 (0,07; 0,26) 0,001	2,36 (1,30; 4,28) 0,002	2,89 (1,39; 6,48) 0,002	2,32 (1,21; 4,44) 0,011
Ipilimumab (n = 40, 13)	5 (12,5%)	1 (7,69%)	0,05 (-0,13; 0,23) 0,595	1,63 (0,21; 12,67) 1,000	1,70 (0,16; 87,71) 1,000	1,65 (0,19; 14,11) 0,648
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-119: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Endokrine Erkrankungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,478
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,860
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,309
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,497
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,354
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,480
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,510
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,193
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,797
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse für SOC Endokrine Erkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	3 (75%)	-0,75 (-1,17; -0,33) 0,001	0,18 (0,01; 2,54) 0,143	0,06 (0,00; 2,08) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	4 (1,9%)	15 (16,85%)	-0,15 (-0,23; -0,07) 0,000	0,11 (0,04; 0,33) <0,0001	0,10 (0,02; 0,31) <0,0001	0,08 (0,02; 0,23) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	2 (1,6%)	10 (18,18%)	-0,17 (-0,27; -0,06) 0,002	0,09 (0,02; 0,39) 0,000	0,07 (0,01; 0,37) 0,000	0,06 (0,01; 0,28) 0,000
Weiblich (n = 120, 56)	3 (2,5%)	13 (23,21%)	-0,21 (-0,32; -0,09) 0,000	0,11 (0,03; 0,36) <0,0001	0,09 (0,02; 0,33) <0,0001	0,08 (0,02; 0,27) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	1 (0,79%)	9 (18%)	-0,17 (-0,28; -0,06) 0,002	0,04 (0,01; 0,34) <0,0001	0,04 (0,00; 0,28) <0,0001	0,03 (0,00; 0,24) 0,001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	4 (3,36%)	14 (22,95%)	-0,20 (-0,31; -0,09) 0,001	0,15 (0,05; 0,43) <0,0001	0,12 (0,03; 0,40) <0,0001	0,11 (0,03; 0,33) 0,000
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	3 (1,57%)	20 (24,69%)	-0,23 (-0,33; -0,14) <0,0001	0,06 (0,02; 0,21) <0,0001	0,05 (0,01; 0,17) <0,0001	0,04 (0,01; 0,15) <0,0001
1 (n = 49, 28)	1 (2,04%)	3 (10,71%)	-0,09 (-0,21; 0,03) 0,161	0,19 (0,02; 1,75) 0,134	0,18 (0,00; 2,34) 0,134	0,13 (0,01; 1,29) 0,081

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	5 (2,59%)	21 (23,6%)	-0,21 (-0,30; -0,12) <0,0001	0,11 (0,04; 0,28) <0,0001	0,09 (0,02; 0,25) <0,0001	0,07 (0,03; 0,20) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	0 (0%)	2 (9,09%)	-0,09 (-0,21; 0,03) 0,138	0,09 (0,00; 1,77) 0,088	0,08 (0,00; 1,73) 0,088	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	4 (2,53%)	14 (20%)	-0,17 (-0,27; -0,08) 0,000	0,13 (0,04; 0,37) <0,0001	0,11 (0,02; 0,35) <0,0001	0,08 (0,03; 0,26) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15%)	9 (21,95%)	-0,21 (-0,34; -0,08) 0,002	0,05 (0,01; 0,40) 0,000	0,04 (0,00; 0,33) 0,000	0,04 (0,01; 0,32) 0,002
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	5 (2,13%)	23 (21,3%)	-0,19 (-0,27; -0,11) <0,0001	0,10 (0,04; 0,26) <0,0001	0,08 (0,02; 0,23) <0,0001	0,07 (0,03; 0,18) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	4 (2,94%)	12 (19,35%)	-0,16 (-0,27; -0,06) 0,002	0,15 (0,05; 0,45) 0,000	0,13 (0,03; 0,45) 0,000	0,09 (0,03; 0,30) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	1 (1,12%)	10 (25%)	-0,24 (-0,37; -0,10) 0,001	0,04 (0,01; 0,34) <0,0001	0,04 (0,00; 0,26) <0,0001	0,04 (0,00; 0,29) 0,002
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	1 (11,11%)	-0,11 (-0,32; 0,09) 0,289	0,16 (0,01; 3,56) 0,310	0,14 (0,01; 3,74) 0,310	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	2 (2,35%)	4 (8,89%)	-0,07 (-0,15; 0,02) 0,151	0,26 (0,05; 1,39) 0,181	0,25 (0,02; 1,83) 0,181	0,19 (0,03; 1,06) 0,058
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	3 (1,88%)	19 (28,79%)	-0,27 (-0,38; -0,16) <0,0001	0,07 (0,02; 0,21) <0,0001	0,05 (0,01; 0,17) <0,0001	0,04 (0,01; 0,15) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	5 (2,59%)	22 (24,18%)	-0,22 (-0,31; -0,13) <0,0001	0,11 (0,04; 0,27) <0,0001	0,08 (0,02; 0,24) <0,0001	0,07 (0,03; 0,20) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0%)	1 (7,69%)	-0,08 (-0,22; 0,07) 0,298	0,11 (0,00; 2,64) 0,245	0,10 (0,00; 2,69) 0,245	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-121: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypothyreose – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,763
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,904
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,793
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,427
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,516
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,969
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,863
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,496
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	1,000
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse für PT Hypothyreose (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	1 (25%)	-0,25 (-0,67; 0,17) 0,248	0,42 (0,02; 7,71) 1,000	0,33 (0,01; 11,34) 1,000	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	2 (0,95%)	10 (11,24%)	-0,10 (-0,17; -0,04) 0,003	0,08 (0,02; 0,38) 0,000	0,08 (0,01; 0,37) 0,000	0,06 (0,01; 0,29) 0,000
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	1 (0,8%)	3 (5,45%)	-0,05 (-0,11; 0,02) 0,141	0,15 (0,02; 1,38) 0,086	0,14 (0,00; 1,81) 0,086	0,13 (0,01; 1,27) 0,080
Weiblich (n = 120, 56)	2 (1,67%)	9 (16,07%)	-0,14 (-0,24; -0,05) 0,004	0,10 (0,02; 0,46) 0,001	0,09 (0,01; 0,46) 0,001	0,07 (0,01; 0,32) 0,001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	1 (0,79%)	3 (6%)	-0,05 (-0,12; 0,02) 0,131	0,13 (0,01; 1,24) 0,070	0,13 (0,00; 1,63) 0,070	0,05 (0,00; 0,57) 0,015
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	2 (1,68%)	9 (14,75%)	-0,13 (-0,22; -0,04) 0,005	0,11 (0,03; 0,51) 0,001	0,10 (0,01; 0,51) 0,001	0,10 (0,02; 0,44) 0,003
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	2 (1,05%)	10 (12,35%)	-0,11 (-0,19; -0,04) 0,002	0,08 (0,02; 0,38) 0,000	0,08 (0,01; 0,37) 0,000	0,06 (0,01; 0,27) 0,000
1 (n = 49, 28)	0 (0%)	2 (7,14%)	-0,07 (-0,17; 0,02) 0,142	0,12 (0,01; 2,33) 0,129	0,11 (0,00; 2,31) 0,129	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	3 (1,55%)	11 (12,36%)	-0,11 (-0,18; -0,04) 0,003	0,13 (0,04; 0,44) 0,000	0,11 (0,02; 0,44) 0,000	0,09 (0,02; 0,33) 0,000
> ULN (n = 51, 22)	0 (0%)	1 (4,55%)	-0,05 (-0,13; 0,04) 0,306	0,15 (0,01; 3,48) 0,301	0,14 (0,01; 3,55) 0,301	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	2 (1,27%)	7 (10%)	-0,09 (-0,16; -0,01) 0,018	0,13 (0,03; 0,59) 0,004	0,12 (0,01; 0,63) 0,004	0,09 (0,02; 0,44) 0,003
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15%)	5 (12,2%)	-0,11 (-0,21; -0,01) 0,035	0,09 (0,01; 0,78) 0,013	0,09 (0,00; 0,80) 0,013	0,07 (0,01; 0,60) 0,015
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	3 (1,28%)	12 (11,11%)	-0,10 (-0,16; -0,04) 0,002	0,11 (0,03; 0,40) 0,000	0,10 (0,02; 0,40) 0,000	0,08 (0,02; 0,29) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	2 (1,47%)	6 (9,68%)	-0,08 (-0,16; -0,01) 0,035	0,15 (0,03; 0,73) 0,013	0,14 (0,01; 0,82) 0,013	0,10 (0,02; 0,52) 0,006
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	1 (1,12%)	6 (15%)	-0,14 (-0,25; -0,03) 0,016	0,07 (0,01; 0,60) 0,004	0,07 (0,00; 0,57) 0,004	0,06 (0,01; 0,49) 0,009
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18%)	2 (4,44%)	-0,03 (-0,10; 0,03) 0,320	0,26 (0,02; 2,84) 0,275	0,26 (0,00; 5,10) 0,275	0,19 (0,02; 2,13) 0,178
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	2 (1,25%)	10 (15,15%)	-0,14 (-0,23; -0,05) 0,002	0,08 (0,02; 0,37) 0,000	0,07 (0,01; 0,35) 0,000	0,05 (0,01; 0,25) 0,000
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	3 (1,55%)	12 (13,19%)	-0,12 (-0,19; -0,04) 0,001	0,12 (0,03; 0,41) 0,000	0,10 (0,02; 0,40) 0,000	0,08 (0,02; 0,30) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-123: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hyperthyreose – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,570
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,884
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,831
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,483
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,381
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,175
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,216
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,495
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	1,000
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse für PT Hyperthyreose (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	3 (75%)	-0,75 (-1,17; -0,33) 0,001	0,18 (0,01; 2,54) 0,143	0,06 (0,00; 2,08) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	1 (0,47%)	5 (5,62%)	-0,05 (-0,10; 0,00) 0,039	0,08 (0,01; 0,71) 0,010	0,08 (0,00; 0,74) 0,010	0,06 (0,01; 0,57) 0,013
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	1 (0,8%)	6 (10,91%)	-0,10 (-0,18; -0,02) 0,018	0,07 (0,01; 0,59) 0,004	0,07 (0,00; 0,57) 0,004	0,05 (0,01; 0,44) 0,007
Weiblich (n = 120, 56)	1 (0,83%)	7 (12,5%)	-0,12 (-0,20; -0,03) 0,009	0,07 (0,01; 0,53) 0,002	0,06 (0,00; 0,48) 0,002	0,06 (0,01; 0,46) 0,007
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	1 (0,79%)	6 (12%)	-0,11 (-0,20; -0,02) 0,016	0,07 (0,01; 0,54) 0,002	0,06 (0,00; 0,51) 0,002	0,05 (0,01; 0,43) 0,006
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	1 (0,84%)	7 (11,48%)	-0,11 (-0,19; -0,02) 0,011	0,07 (0,01; 0,58) 0,002	0,07 (0,00; 0,54) 0,002	0,06 (0,01; 0,50) 0,009
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	2 (1,05%)	11 (13,58%)	-0,13 (-0,20; -0,05) 0,001	0,08 (0,02; 0,34) <0,0001	0,07 (0,01; 0,32) <0,0001	0,06 (0,01; 0,27) 0,000
1 (n = 49, 28)	0 (0%)	2 (7,14%)	-0,07 (-0,17; 0,02) 0,142	0,12 (0,01; 2,33) 0,129	0,11 (0,00; 2,31) 0,129	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	2 (1,04%)	11 (12,36%)	-0,11 (-0,18; -0,04) 0,001	0,08 (0,02; 0,37) <0,0001	0,08 (0,01; 0,36) <0,0001	0,07 (0,01; 0,30) 0,000
> ULN (n = 51, 22)	0 (0%)	2 (9,09%)	-0,09 (-0,21; 0,03) 0,138	0,09 (0,00; 1,77) 0,088	0,08 (0,00; 1,73) 0,088	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	2 (1,27%)	8 (11,43%)	-0,10 (-0,18; -0,03) 0,009	0,11 (0,02; 0,51) 0,001	0,10 (0,01; 0,52) 0,001	0,08 (0,02; 0,40) 0,002
> ULN (n = 87, 41)	0 (0%)	5 (12,2%)	-0,12 (-0,22; -0,02) 0,017	0,04 (0,00; 0,77) 0,003	0,04 (0,00; 0,70) 0,003	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	2 (0,85%)	13 (12,04%)	-0,11 (-0,17; -0,05) 0,000	0,07 (0,02; 0,31) <0,0001	0,06 (0,01; 0,29) <0,0001	0,05 (0,01; 0,25) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	2 (1,47%)	5 (8,06%)	-0,07 (-0,14; 0,00) 0,068	0,18 (0,04; 0,91) 0,032	0,17 (0,02; 1,09) 0,032	0,12 (0,02; 0,66) 0,015
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	0 (0%)	7 (17,5%)	-0,18 (-0,29; -0,06) 0,004	0,03 (0,00; 0,52) 0,000	0,02 (0,00; 0,45) 0,000	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	1 (11,11%)	-0,11 (-0,32; 0,09) 0,289	0,16 (0,01; 3,56) 0,310	0,14 (0,01; 3,74) 0,310	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	0 (0%)	2 (4,44%)	-0,04 (-0,10; 0,02) 0,148	0,11 (0,01; 2,18) 0,118	0,10 (0,00; 2,17) 0,118	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	2 (1,25%)	11 (16,67%)	-0,15 (-0,25; -0,06) 0,001	0,08 (0,02; 0,33) <0,0001	0,06 (0,01; 0,31) <0,0001	0,05 (0,01; 0,25) 0,000
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	2 (1,04%)	13 (14,29%)	-0,13 (-0,21; -0,06) 0,000	0,07 (0,02; 0,31) <0,0001	0,06 (0,01; 0,29) <0,0001	0,06 (0,01; 0,26) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-125: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Augenerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,273
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,420
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,122
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,549
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,057
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,495
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,106
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,725
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,881
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,829
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse für SOC Augenerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	1 (25%)	0,42 (-0,26; 1,10) 0,231	2,67 (0,41; 17,42) 0,486	4,45 (0,11; 467,00) 0,486	3,19 (0,29; 35,46) 0,345
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	70 (33,18%)	14 (15,73%)	0,17 (0,08; 0,27) 0,001	2,11 (1,26; 3,54) 0,002	2,65 (1,37; 5,45) 0,002	2,21 (1,24; 3,93) 0,007
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	34 (27,2%)	7 (12,73%)	0,14 (0,03; 0,26) 0,016	2,14 (1,01; 4,52) 0,035	2,55 (1,01; 7,34) 0,035	2,25 (1,00; 5,10) 0,051
Weiblich (n = 120, 56)	45 (37,5%)	8 (14,29%)	0,23 (0,11; 0,36) 0,000	2,63 (1,33; 5,19) 0,002	3,58 (1,50; 9,56) 0,002	2,93 (1,38; 6,23) 0,005
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	43 (34,13%)	4 (8%)	0,26 (0,15; 0,37) <0,0001	4,27 (1,62; 11,26) 0,000	5,91 (1,96; 24,10) 0,000	4,71 (1,69; 13,14) 0,003
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	36 (30,25%)	11 (18,03%)	0,12 (0,00; 0,25) 0,059	1,68 (0,92; 3,06) 0,106	1,96 (0,88; 4,68) 0,106	1,73 (0,88; 3,40) 0,115
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	64 (33,51%)	12 (14,81%)	0,19 (0,08; 0,29) 0,000	2,26 (1,29; 3,96) 0,002	2,89 (1,42; 6,29) 0,002	2,39 (1,29; 4,44) 0,006
1 (n = 49, 28)	12 (24,49%)	2 (7,14%)	0,17 (0,02; 0,33) 0,027	3,43 (0,83; 14,23) 0,071	4,15 (0,82; 41,30) 0,071	3,66 (0,82; 16,39) 0,090

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	69 (35,75%)	15 (16,85%)	0,19 (0,09; 0,29) 0,000	2,12 (1,29; 3,49) 0,001	2,74 (1,42; 5,54) 0,001	2,31 (1,32; 4,05) 0,003
> ULN (n = 51, 22)	10 (19,61%)	0 (0%)	0,20 (0,09; 0,31) 0,000	9,29 (0,57; 151,87) 0,027	11,39 (0,64; 203,46) 0,027	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	59 (37,34%)	10 (14,29%)	0,23 (0,12; 0,34) <0,0001	2,61 (1,42; 4,80) 0,001	3,56 (1,65; 8,41) 0,001	2,94 (1,50; 5,76) 0,002
> ULN (n = 87, 41)	20 (22,99%)	5 (12,2%)	0,11 (-0,03; 0,24) 0,113	1,89 (0,76; 4,67) 0,231	2,14 (0,70; 7,91) 0,231	1,89 (0,71; 5,07) 0,205
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	6 (60%)	0 (0%)	0,60 (0,30; 0,90) 0,000	4,73 (0,34; 66,18) 0,192	10,11 (0,41; 247,49) 0,192	NK
Nein (n = 235, 108)	73 (31,06%)	15 (13,89%)	0,17 (0,08; 0,26) 0,000	2,24 (1,35; 3,71) 0,001	2,79 (1,48; 5,54) 0,001	2,32 (1,33; 4,05) 0,003
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	54 (39,71%)	9 (14,52%)	0,25 (0,13; 0,37) <0,0001	2,74 (1,44; 5,18) 0,000	3,85 (1,70; 9,64) 0,000	3,12 (1,54; 6,33) 0,002
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	21 (23,6%)	5 (12,5%)	0,11 (-0,02; 0,25) 0,108	1,89 (0,77; 4,65) 0,164	2,15 (0,71; 7,93) 0,164	1,76 (0,66; 4,69) 0,260
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	4 (20%)	1 (11,11%)	0,09 (-0,18; 0,36) 0,519	1,80 (0,23; 13,92) 1,000	1,96 (0,16; 110,56) 1,000	1,82 (0,20; 16,26) 0,593

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	34 (40%)	7 (15,56%)	0,24 (0,10; 0,39) 0,001	2,57 (1,24; 5,33) 0,005	3,59 (1,37; 10,64) 0,005	3,07 (1,36; 6,94) 0,007
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	45 (28,12%)	8 (12,12%)	0,16 (0,05; 0,27) 0,003	2,32 (1,16; 4,65) 0,010	2,83 (1,21; 7,40) 0,010	2,31 (1,09; 4,90) 0,030
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	60 (31,09%)	12 (13,19%)	0,18 (0,08; 0,27) 0,000	2,36 (1,34; 4,16) 0,001	2,96 (1,46; 6,43) 0,001	2,44 (1,31; 4,53) 0,005
Ipilimumab (n = 40, 13)	18 (45%)	3 (23,08%)	0,22 (-0,06; 0,50) 0,120	1,95 (0,68; 5,57) 0,204	2,68 (0,57; 17,43) 0,204	2,55 (0,75; 8,66) 0,134
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-127: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Periorbitales Ödem – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,576
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,318
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,209
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	1,000
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,423
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,537
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,858
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,431
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,728
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse für PT Periorbitales Ödem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	23 (10,9%)	1 (1,12%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	9,70 (1,33; 70,74) 0,002	10,72 (1,68; 447,59) 0,002	9,98 (1,35; 73,92) 0,024
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	11 (8,8%)	0 (0%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,001	10,22 (0,61; 170,45) 0,019	11,15 (0,65; 192,65) 0,019	NK
Weiblich (n = 120, 56)	15 (12,5%)	1 (1,79%)	0,11 (0,04; 0,18) 0,002	7,00 (0,95; 51,68) 0,023	7,80 (1,14; 336,19) 0,023	7,23 (0,95; 54,81) 0,055
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	16 (12,7%)	0 (0%)	0,13 (0,07; 0,19) <0,0001	13,25 (0,81; 216,76) 0,007	15,08 (0,89; 256,37) 0,007	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	1 (1,64%)	0,07 (0,01; 0,13) 0,025	5,13 (0,67; 39,12) 0,101	5,47 (0,75; 242,55) 0,101	5,04 (0,64; 39,51) 0,123
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	21 (10,99%)	0 (0%)	0,11 (0,07; 0,15) <0,0001	18,36 (1,13; 299,56) 0,001	20,55 (1,23; 343,56) 0,001	NK
1 (n = 49, 28)	3 (6,12%)	0 (0%)	0,06 (-0,01; 0,13) 0,074	4,06 (0,22; 75,86) 0,297	4,29 (0,21; 86,15) 0,297	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	26 (13,47%)	1 (1,12%)	0,12 (0,07; 0,18) <0,0001	11,99 (1,65; 86,96) 0,000	13,63 (2,16; 566,57) 0,000	12,53 (1,70; 92,41) 0,013
> ULN (n = 51, 22)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	19 (12,03%)	1 (1,43%)	0,11 (0,05; 0,16) 0,000	8,42 (1,15; 61,65) 0,009	9,38 (1,43; 396,80) 0,009	8,65 (1,16; 64,72) 0,036
> ULN (n = 87, 41)	7 (8,05%)	0 (0%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,006	7,16 (0,42; 122,41) 0,096	7,73 (0,43; 138,75) 0,096	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,19; 0,81) 0,002	4,00 (0,28; 57,14) 0,231	7,00 (0,29; 170,06) 0,231	NK
Nein (n = 235, 108)	21 (8,94%)	1 (0,93%)	0,08 (0,04; 0,12) 0,000	9,65 (1,32; 70,82) 0,003	10,46 (1,64; 437,41) 0,003	9,78 (1,31; 72,80) 0,026
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	22 (16,18%)	1 (1,61%)	0,15 (0,08; 0,22) <0,0001	10,03 (1,38; 72,74) 0,002	11,69 (1,80; 492,60) 0,002	10,60 (1,43; 78,70) 0,021
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	4 (4,49%)	0 (0%)	0,04 (0,00; 0,09) 0,041	4,10 (0,23; 74,39) 0,310	4,26 (0,22; 81,10) 0,310	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	17 (20%)	1 (2,22%)	0,18 (0,08; 0,27) 0,000	9,00 (1,24; 65,46) 0,006	10,87 (1,59; 468,97) 0,006	9,76 (1,30; 73,37) 0,027
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	9 (5,62%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,09) 0,002	7,91 (0,47; 133,92) 0,062	8,34 (0,48; 145,40) 0,062	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	17 (8,81%)	1 (1,1%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,001	8,02 (1,08; 59,31) 0,016	8,65 (1,31; 366,70) 0,016	8,09 (1,08; 60,88) 0,042
Ipilimumab (n = 40, 13)	9 (22,5%)	0 (0%)	0,23 (0,10; 0,35) 0,001	6,49 (0,40; 104,40) 0,092	8,14 (0,44; 150,15) 0,092	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-129: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,184
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,532
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,239
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,003
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,060
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,033
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,338
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,394
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,232
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,578
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100%)	2 (50%)	0,50 (0,01; 0,99) 0,046	1,75 (0,68; 4,53) 0,429	7,00 (0,22; 218,96) 0,429	5,72 (0,58; 56,21) 0,135
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	168 (79,62%)	57 (64,04%)	0,16 (0,04; 0,27) 0,007	1,24 (1,05; 1,47) 0,006	2,19 (1,22; 3,92) 0,006	1,51 (1,12; 2,05) 0,007
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	93 (74,4%)	26 (47,27%)	0,27 (0,12; 0,42) 0,000	1,57 (1,17; 2,12) 0,001	3,22 (1,58; 6,64) 0,001	1,86 (1,20; 2,87) 0,006
Weiblich (n = 120, 56)	101 (84,17%)	40 (71,43%)	0,13 (-0,01; 0,26) 0,065	1,18 (0,98; 1,41) 0,067	2,12 (0,92; 4,85) 0,067	1,63 (1,13; 2,35) 0,010
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	105 (83,33%)	35 (70%)	0,13 (-0,01; 0,28) 0,067	1,19 (0,98; 1,45) 0,062	2,13 (0,92; 4,90) 0,062	1,47 (1,00; 2,16) 0,049
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	89 (74,79%)	31 (50,82%)	0,24 (0,09; 0,39) 0,001	1,47 (1,13; 1,92) 0,002	2,85 (1,42; 5,79) 0,002	1,84 (1,22; 2,78) 0,004
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	154 (80,63%)	57 (70,37%)	0,10 (-0,01; 0,22) 0,078	1,15 (0,98; 1,34) 0,080	1,75 (0,92; 3,30) 0,080	1,36 (1,00; 1,84) 0,050
1 (n = 49, 28)	35 (71,43%)	8 (28,57%)	0,43 (0,22; 0,64) <0,0001	2,50 (1,36; 4,61) 0,000	6,08 (2,01; 20,10) 0,000	3,42 (1,58; 7,41) 0,002

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	149 (77,2%)	56 (62,92%)	0,14 (0,03; 0,26) 0,016	1,23 (1,03; 1,46) 0,015	1,99 (1,11; 3,56) 0,015	1,49 (1,09; 2,02) 0,012
> ULN (n = 51, 22)	44 (86,27%)	10 (45,45%)	0,41 (0,18; 0,64) 0,000	1,90 (1,19; 3,04) 0,001	7,28 (2,06; 28,33) 0,001	2,75 (1,37; 5,49) 0,004
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	118 (74,68%)	45 (64,29%)	0,10 (-0,03; 0,24) 0,120	1,16 (0,95; 1,41) 0,115	1,64 (0,85; 3,13) 0,115	1,35 (0,95; 1,90) 0,091
> ULN (n = 87, 41)	76 (87,36%)	21 (51,22%)	0,36 (0,19; 0,53) <0,0001	1,71 (1,25; 2,32) <0,0001	6,46 (2,51; 17,55) <0,0001	2,64 (1,62; 4,29) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	8 (80%)	3 (100%)	-0,20 (-0,45; 0,05) 0,114	0,88 (0,54; 1,44) 1,000	0,49 (0,02; 12,93) 1,000	0,96 (0,24; 3,72) 0,947
Nein (n = 235, 108)	186 (79,15%)	63 (58,33%)	0,21 (0,10; 0,31) 0,000	1,36 (1,14; 1,61) <0,0001	2,70 (1,60; 4,58) <0,0001	1,71 (1,28; 2,28) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	106 (77,94%)	39 (62,9%)	0,15 (0,01; 0,29) 0,034	1,24 (1,00; 1,53) 0,037	2,08 (1,02; 4,21) 0,037	1,46 (1,01; 2,12) 0,043
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	71 (79,78%)	21 (52,5%)	0,27 (0,10; 0,45) 0,002	1,52 (1,11; 2,08) 0,003	3,53 (1,47; 8,64) 0,003	2,10 (1,29; 3,42) 0,003
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	17 (85%)	6 (66,67%)	0,18 (-0,16; 0,53) 0,298	1,28 (0,78; 2,10) 0,339	2,72 (0,28; 26,60) 0,339	1,70 (0,67; 4,33) 0,267

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	78 (91,76%)	29 (64,44%)	0,27 (0,12; 0,42) 0,000	1,42 (1,14; 1,79) 0,000	6,05 (2,10; 19,28) 0,000	2,21 (1,44; 3,40) 0,000
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	116 (72,5%)	37 (56,06%)	0,16 (0,03; 0,30) 0,020	1,29 (1,02; 1,63) 0,019	2,06 (1,08; 3,91) 0,019	1,49 (1,03; 2,16) 0,035
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	6 (50%)	4 (57,14%)	-0,07 (-0,53; 0,39) 0,762	0,88 (0,37; 2,06) 1,000	0,76 (0,08; 6,93) 1,000	0,66 (0,19; 2,35) 0,520
Pembrolizumab (n = 193, 91)	151 (78,24%)	51 (56,04%)	0,22 (0,10; 0,34) 0,000	1,40 (1,15; 1,70) 0,000	2,81 (1,59; 4,99) 0,000	1,79 (1,30; 2,46) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	37 (92,5%)	11 (84,62%)	0,08 (-0,13; 0,29) 0,467	1,09 (0,85; 1,40) 0,586	2,20 (0,16; 21,93) 0,586	1,44 (0,73; 2,85) 0,296
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-131: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Übelkeit – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,220
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,710
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,009
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,033
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,089
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,271
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,697
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,748
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,605
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,538
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse für PT Übelkeit (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	107 (50,71%)	25 (28,09%)	0,23 (0,11; 0,34) 0,000	1,81 (1,26; 2,58) 0,000	2,63 (1,50; 4,70) 0,000	2,10 (1,35; 3,24) 0,001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	54 (43,2%)	11 (20%)	0,23 (0,10; 0,37) 0,001	2,16 (1,23; 3,80) 0,004	3,02 (1,38; 7,12) 0,004	2,24 (1,17; 4,30) 0,015
Weiblich (n = 120, 56)	66 (55%)	18 (32,14%)	0,23 (0,08; 0,38) 0,003	1,71 (1,13; 2,59) 0,006	2,57 (1,27; 5,35) 0,006	2,21 (1,31; 3,72) 0,003
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	66 (52,38%)	20 (40%)	0,12 (-0,04; 0,29) 0,133	1,31 (0,90; 1,91) 0,181	1,65 (0,81; 3,41) 0,181	1,34 (0,81; 2,22) 0,251
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	54 (45,38%)	9 (14,75%)	0,31 (0,18; 0,43) <0,0001	3,08 (1,63; 5,80) <0,0001	4,76 (2,08; 12,01) <0,0001	3,84 (1,89; 7,78) 0,000
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	95 (49,74%)	26 (32,1%)	0,18 (0,05; 0,30) 0,005	1,55 (1,09; 2,19) 0,008	2,09 (1,18; 3,78) 0,008	1,74 (1,12; 2,68) 0,013
1 (n = 49, 28)	21 (42,86%)	3 (10,71%)	0,32 (0,14; 0,50) 0,000	4,00 (1,31; 12,22) 0,004	6,12 (1,55; 35,83) 0,004	4,73 (1,41; 15,90) 0,012

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	91 (47,15%)	26 (29,21%)	0,18 (0,06; 0,30) 0,003	1,61 (1,13; 2,30) 0,006	2,16 (1,23; 3,86) 0,006	1,81 (1,17; 2,80) 0,008
> ULN (n = 51, 22)	28 (54,9%)	3 (13,64%)	0,41 (0,21; 0,61) <0,0001	4,03 (1,37; 11,86) 0,002	7,50 (1,87; 44,54) 0,002	5,07 (1,54; 16,67) 0,008
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	71 (44,94%)	19 (27,14%)	0,18 (0,05; 0,31) 0,007	1,66 (1,09; 2,52) 0,013	2,18 (1,15; 4,29) 0,013	1,86 (1,12; 3,09) 0,017
> ULN (n = 87, 41)	49 (56,32%)	10 (24,39%)	0,32 (0,15; 0,49) 0,000	2,31 (1,31; 4,08) 0,001	3,95 (1,64; 10,23) 0,001	2,84 (1,44; 5,61) 0,003
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	7 (70%)	2 (66,67%)	0,03 (-0,57; 0,64) 0,914	1,05 (0,43; 2,58) 1,000	1,15 (0,01; 31,66) 1,000	1,77 (0,36; 8,69) 0,481
Nein (n = 235, 108)	113 (48,09%)	27 (25%)	0,23 (0,13; 0,33) <0,0001	1,92 (1,35; 2,74) <0,0001	2,77 (1,64; 4,79) <0,0001	2,19 (1,44; 3,34) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	67 (49,26%)	18 (29,03%)	0,20 (0,06; 0,34) 0,005	1,70 (1,11; 2,60) 0,009	2,36 (1,20; 4,81) 0,009	1,99 (1,18; 3,35) 0,010
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	45 (50,56%)	9 (22,5%)	0,28 (0,11; 0,45) 0,001	2,25 (1,22; 4,14) 0,004	3,49 (1,42; 9,33) 0,004	2,52 (1,23; 5,17) 0,012
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	8 (40%)	2 (22,22%)	0,18 (-0,17; 0,52) 0,314	1,80 (0,47; 6,84) 0,431	2,27 (0,31; 27,92) 0,431	2,11 (0,45; 9,93) 0,346

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	55 (64,71%)	15 (33,33%)	0,31 (0,14; 0,48) 0,000	1,94 (1,25; 3,02) 0,001	3,63 (1,61; 8,50) 0,001	2,72 (1,53; 4,83) 0,001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	65 (40,62%)	14 (21,21%)	0,19 (0,07; 0,32) 0,002	1,92 (1,16; 3,16) 0,006	2,53 (1,26; 5,37) 0,006	2,00 (1,12; 3,57) 0,019
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	6 (50%)	3 (42,86%)	0,07 (-0,39; 0,53) 0,762	1,17 (0,42; 3,25) 1,000	1,31 (0,14; 13,27) 1,000	0,75 (0,19; 3,04) 0,692
Pembrolizumab (n = 193, 91)	91 (47,15%)	21 (23,08%)	0,24 (0,13; 0,35) <0,0001	2,04 (1,36; 3,06) <0,0001	2,96 (1,64; 5,50) <0,0001	2,35 (1,46; 3,78) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	23 (57,5%)	5 (38,46%)	0,19 (-0,12; 0,50) 0,222	1,50 (0,72; 3,13) 0,339	2,13 (0,51; 9,88) 0,339	2,01 (0,76; 5,29) 0,159
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-133: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erbrechen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,312
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,375
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,309
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,065
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,479
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,178
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,194
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,199
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,596
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,119
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse für PT Erbrechen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	63 (29,86%)	9 (10,11%)	0,20 (0,11; 0,29) <0,0001	2,95 (1,54; 5,67) 0,000	3,77 (1,75; 9,08) 0,000	3,17 (1,57; 6,37) 0,001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	27 (21,6%)	2 (3,64%)	0,18 (0,09; 0,27) <0,0001	5,94 (1,46; 24,11) 0,002	7,24 (1,71; 65,33) 0,002	6,06 (1,44; 25,52) 0,014
Weiblich (n = 120, 56)	46 (38,33%)	8 (14,29%)	0,24 (0,11; 0,37) 0,000	2,68 (1,36; 5,30) 0,001	3,70 (1,55; 9,90) 0,001	3,11 (1,47; 6,59) 0,003
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	38 (30,16%)	6 (12%)	0,18 (0,06; 0,30) 0,003	2,51 (1,13; 5,57) 0,012	3,15 (1,20; 9,81) 0,012	2,59 (1,09; 6,14) 0,031
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	35 (29,41%)	4 (6,56%)	0,23 (0,13; 0,33) <0,0001	4,49 (1,67; 12,04) 0,000	5,89 (1,95; 24,06) 0,000	5,02 (1,78; 14,14) 0,002
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	51 (26,7%)	9 (11,11%)	0,16 (0,06; 0,25) 0,001	2,40 (1,24; 4,65) 0,004	2,90 (1,32; 7,10) 0,004	2,54 (1,25; 5,16) 0,010
1 (n = 49, 28)	19 (38,78%)	1 (3,57%)	0,35 (0,20; 0,50) <0,0001	10,86 (1,53; 76,81) 0,000	16,63 (2,33; 733,57) 0,000	12,57 (1,68; 94,00) 0,014

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	50 (25,91%)	8 (8,99%)	0,17 (0,08; 0,25) 0,000	2,88 (1,43; 5,82) 0,001	3,53 (1,56; 9,05) 0,001	3,03 (1,43; 6,39) 0,004
> ULN (n = 51, 22)	22 (43,14%)	2 (9,09%)	0,34 (0,16; 0,52) 0,000	4,75 (1,22; 18,46) 0,006	7,41 (1,53; 71,95) 0,006	5,57 (1,31; 23,71) 0,020
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	37 (23,42%)	7 (10%)	0,13 (0,04; 0,23) 0,006	2,34 (1,10; 4,99) 0,018	2,74 (1,12; 7,71) 0,018	2,45 (1,09; 5,51) 0,030
> ULN (n = 87, 41)	36 (41,38%)	3 (7,32%)	0,34 (0,21; 0,47) <0,0001	5,66 (1,85; 17,29) <0,0001	8,81 (2,49; 47,99) <0,0001	6,51 (2,00; 21,17) 0,002
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	1 (33,33%)	-0,13 (-0,72; 0,45) 0,657	0,60 (0,08; 4,54) 1,000	0,53 (0,02; 44,10) 1,000	0,67 (0,06; 7,41) 0,744
Nein (n = 235, 108)	71 (30,21%)	9 (8,33%)	0,22 (0,14; 0,30) <0,0001	3,63 (1,88; 6,98) <0,0001	4,74 (2,23; 11,28) <0,0001	3,93 (1,96; 7,87) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	30 (22,06%)	5 (8,06%)	0,14 (0,04; 0,24) 0,005	2,74 (1,11; 6,71) 0,016	3,21 (1,15; 11,18) 0,016	2,80 (1,08; 7,22) 0,034
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	33 (37,08%)	5 (12,5%)	0,25 (0,10; 0,39) 0,001	2,97 (1,25; 7,03) 0,006	4,08 (1,40; 14,68) 0,006	3,37 (1,32; 8,65) 0,011
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	10 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,28; 0,72) <0,0001	10,00 (0,65; 154,14) 0,011	19,00 (0,98; 370,25) 0,011	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	32 (37,65%)	6 (13,33%)	0,24 (0,10; 0,39) 0,001	2,82 (1,28; 6,24) 0,004	3,89 (1,42; 12,50) 0,004	3,16 (1,32; 7,58) 0,010
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	41 (25,62%)	4 (6,06%)	0,20 (0,11; 0,28) <0,0001	4,23 (1,58; 11,33) 0,000	5,31 (1,80; 21,34) 0,000	4,65 (1,67; 12,98) 0,003
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	1 (14,29%)	0,11 (-0,25; 0,46) 0,556	1,75 (0,22; 13,76) 1,000	1,93 (0,12; 122,13) 1,000	1,78 (0,19; 17,12) 0,617
Pembrolizumab (n = 193, 91)	61 (31,61%)	6 (6,59%)	0,25 (0,17; 0,33) <0,0001	4,79 (2,15; 10,68) <0,0001	6,51 (2,66; 19,25) <0,0001	5,20 (2,24; 12,03) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	9 (22,5%)	3 (23,08%)	-0,01 (-0,27; 0,26) 0,966	0,98 (0,31; 3,07) 1,000	0,97 (0,19; 6,64) 1,000	1,08 (0,29; 4,00) 0,906
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-135: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,022
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,848
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,601
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,064
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,958
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,805
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,472
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,888
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,848
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,152
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100%)	0 (0%)	1,00 (1,00; 1,00) <0,0001	8,75 (0,61; 124,53) 0,029	63,00 (0,98; 4042,37) 0,029	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	199 (94,31%)	48 (53,93%)	0,40 (0,30; 0,51) <0,0001	1,75 (1,44; 2,12) <0,0001	14,00 (6,62; 31,60) <0,0001	4,72 (3,40; 6,56) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	118 (94,4%)	26 (47,27%)	0,47 (0,33; 0,61) <0,0001	2,00 (1,51; 2,65) <0,0001	18,37 (6,95; 55,28) <0,0001	5,04 (3,25; 7,81) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	113 (94,17%)	30 (53,57%)	0,41 (0,27; 0,54) <0,0001	1,76 (1,37; 2,25) <0,0001	13,72 (5,19; 41,21) <0,0001	5,67 (3,68; 8,75) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	120 (95,24%)	28 (56%)	0,39 (0,25; 0,53) <0,0001	1,70 (1,33; 2,18) <0,0001	15,38 (5,42; 50,88) <0,0001	4,85 (3,15; 7,44) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	111 (93,28%)	28 (45,9%)	0,47 (0,34; 0,61) <0,0001	2,03 (1,54; 2,68) <0,0001	16,02 (6,40; 44,77) <0,0001	5,75 (3,70; 8,94) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	179 (93,72%)	46 (56,79%)	0,37 (0,26; 0,48) <0,0001	1,65 (1,36; 2,00) <0,0001	11,22 (5,20; 25,72) <0,0001	4,50 (3,21; 6,31) <0,0001
1 (n = 49, 28)	47 (95,92%)	9 (32,14%)	0,64 (0,46; 0,82) <0,0001	2,98 (1,74; 5,13) <0,0001	45,86 (8,85; 472,22) <0,0001	9,57 (4,38; 20,92) <0,0001

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	181 (93,78%)	44 (49,44%)	0,44 (0,33; 0,55) <0,0001	1,90 (1,53; 2,35) <0,0001	15,23 (7,21; 34,43) <0,0001	5,12 (3,63; 7,22) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	49 (96,08%)	12 (54,55%)	0,42 (0,20; 0,63) 0,000	1,76 (1,20; 2,59) <0,0001	19,30 (3,49; 203,45) <0,0001	5,80 (2,97; 11,35) <0,0001
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	147 (93,04%)	34 (48,57%)	0,44 (0,32; 0,57) <0,0001	1,92 (1,50; 2,45) <0,0001	13,92 (6,20; 33,61) <0,0001	4,92 (3,35; 7,22) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	84 (96,55%)	22 (53,66%)	0,43 (0,27; 0,59) <0,0001	1,80 (1,35; 2,40) <0,0001	23,40 (6,12; 134,97) <0,0001	6,58 (3,90; 11,09) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	10 (100%)	3 (100%)	NK	NK	NK	3,19 (0,67; 15,16) 0,146
Nein (n = 235, 108)	221 (94,04%)	53 (49,07%)	0,45 (0,35; 0,55) <0,0001	1,92 (1,58; 2,33) <0,0001	16,20 (8,17; 34,07) <0,0001	5,41 (3,96; 7,40) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	129 (94,85%)	31 (50%)	0,45 (0,32; 0,58) <0,0001	1,90 (1,47; 2,44) <0,0001	18,06 (7,00; 53,25) <0,0001	5,09 (3,39; 7,64) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	82 (92,13%)	18 (45%)	0,47 (0,31; 0,64) <0,0001	2,05 (1,45; 2,90) <0,0001	13,91 (4,86; 44,85) <0,0001	5,89 (3,44; 10,10) <0,0001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	20 (100%)	7 (77,78%)	0,22 (-0,05; 0,49) 0,109	1,30 (0,90; 1,87) 0,089	13,67 (0,59; 318,77) 0,089	10,98 (2,46; 49,08) 0,002

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	82 (96,47%)	25 (55,56%)	0,41 (0,26; 0,56) <0,0001	1,74 (1,33; 2,26) <0,0001	21,24 (5,65; 120,29) <0,0001	5,86 (3,58; 9,59) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	149 (93,12%)	31 (46,97%)	0,46 (0,33; 0,59) <0,0001	1,98 (1,53; 2,57) <0,0001	15,03 (6,62; 36,62) <0,0001	5,36 (3,58; 8,02) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	12 (100%)	3 (42,86%)	0,57 (0,20; 0,94) 0,002	2,20 (0,99; 4,86) 0,009	32,14 (1,37; 752,39) 0,009	23,88 (2,91; 195,67) 0,003
Pembrolizumab (n = 193, 91)	179 (92,75%)	42 (46,15%)	0,47 (0,36; 0,57) <0,0001	2,01 (1,60; 2,52) <0,0001	14,72 (7,22; 31,73) <0,0001	5,41 (3,81; 7,68) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	40 (100%)	11 (84,62%)	0,15 (-0,04; 0,35) 0,124	1,20 (0,94; 1,54) 0,057	17,61 (0,79; 393,32) 0,057	4,20 (1,95; 9,03) 0,000
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-137: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Fieber – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,526
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,636
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,322
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,196
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,335
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,153
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,328
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,763
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,350
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,219
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse für PT Fieber (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	160 (75,83%)	5 (5,62%)	0,70 (0,63; 0,78) <0,0001	13,50 (5,74; 31,74) <0,0001	51,89 (19,84; 173,39) <0,0001	24,88 (10,19; 60,73) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	98 (78,4%)	3 (5,45%)	0,73 (0,64; 0,82) <0,0001	14,37 (4,76; 43,36) <0,0001	61,09 (17,71; 332,06) <0,0001	27,03 (8,54; 85,55) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	89 (74,17%)	5 (8,93%)	0,65 (0,54; 0,76) <0,0001	8,31 (3,57; 19,30) <0,0001	28,60 (10,24; 100,27) <0,0001	15,36 (6,22; 37,94) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	101 (80,16%)	6 (12%)	0,68 (0,57; 0,80) <0,0001	6,68 (3,14; 14,22) <0,0001	28,82 (10,72; 92,40) <0,0001	13,27 (5,80; 30,37) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	86 (72,27%)	2 (3,28%)	0,69 (0,60; 0,78) <0,0001	22,04 (5,61; 86,53) <0,0001	74,87 (18,08; 666,28) <0,0001	38,61 (9,48; 157,25) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	143 (74,87%)	7 (8,64%)	0,66 (0,58; 0,75) <0,0001	8,66 (4,25; 17,67) <0,0001	31,01 (13,15; 85,31) <0,0001	15,89 (7,42; 34,03) <0,0001
1 (n = 49, 28)	39 (79,59%)	1 (3,57%)	0,76 (0,63; 0,89) <0,0001	22,29 (3,24; 153,52) <0,0001	96,94 (13,09; 4288,70) <0,0001	44,87 (6,13; 328,65) 0,000

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	143 (74,09%)	7 (7,87%)	0,66 (0,58; 0,75) <0,0001	9,42 (4,60; 19,28) <0,0001	32,99 (14,08; 90,28) <0,0001	17,20 (8,03; 36,83) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	43 (84,31%)	1 (4,55%)	0,80 (0,67; 0,93) <0,0001	18,55 (2,72; 126,34) <0,0001	102,14 (13,19; 4614,91) <0,0001	38,91 (5,33; 284,11) 0,000
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	117 (74,05%)	2 (2,86%)	0,71 (0,63; 0,79) <0,0001	25,92 (6,59; 101,90) <0,0001	94,93 (23,48; 820,24) <0,0001	45,98 (11,35; 186,38) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	70 (80,46%)	6 (14,63%)	0,66 (0,52; 0,79) <0,0001	5,50 (2,61; 11,60) <0,0001	23,20 (8,04; 79,01) <0,0001	11,37 (4,91; 26,35) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	9 (90%)	0 (0%)	0,90 (0,71; 1,09) <0,0001	6,91 (0,51; 93,34) 0,014	44,33 (1,44; 1365,15) 0,014	NK
Nein (n = 235, 108)	178 (75,74%)	8 (7,41%)	0,68 (0,61; 0,76) <0,0001	10,23 (5,23; 20,00) <0,0001	38,49 (17,43; 97,29) <0,0001	19,02 (9,34; 38,71) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	99 (72,79%)	3 (4,84%)	0,68 (0,59; 0,77) <0,0001	15,04 (4,96; 45,59) <0,0001	51,45 (15,33; 270,75) <0,0001	27,15 (8,59; 85,84) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	70 (78,65%)	3 (7,5%)	0,71 (0,59; 0,83) <0,0001	10,49 (3,51; 31,31) <0,0001	43,64 (11,95; 244,56) <0,0001	19,81 (6,21; 63,23) <0,0001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	18 (90%)	2 (22,22%)	0,68 (0,38; 0,98) <0,0001	4,05 (1,18; 13,87) 0,001	25,70 (2,75; 441,69) 0,001	10,72 (2,41; 47,70) 0,002

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	65 (76,47%)	4 (8,89%)	0,68 (0,55; 0,80) <0,0001	8,60 (3,35; 22,09) <0,0001	32,15 (9,98; 138,68) <0,0001	16,07 (5,83; 44,35) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	122 (76,25%)	4 (6,06%)	0,70 (0,61; 0,79) <0,0001	12,58 (4,85; 32,65) <0,0001	48,74 (16,55; 196,84) <0,0001	23,50 (8,66; 63,79) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	11 (91,67%)	0 (0%)	0,92 (0,76; 1,07) <0,0001	14,15 (0,96; 208,71) 0,000	115,00 (4,12; 3213,70) 0,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	146 (75,65%)	6 (6,59%)	0,69 (0,61; 0,77) <0,0001	11,47 (5,27; 24,96) <0,0001	43,33 (17,55; 129,35) <0,0001	21,22 (9,35; 48,13) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	30 (75%)	2 (15,38%)	0,60 (0,36; 0,83) <0,0001	4,88 (1,35; 17,66) 0,000	15,47 (2,73; 166,87) 0,000	9,12 (2,16; 38,45) 0,003
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-139: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Müdigkeit – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,001
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,175
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,275
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,019
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,846
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,281
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,063
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,172
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,619
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,336
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse für PT Müdigkeit (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100%)	0 (0%)	1,00 (1,00; 1,00) <0,0001	8,75 (0,61; 124,53) 0,029	63,00 (0,98; 4042,37) 0,029	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	117 (55,45%)	38 (42,7%)	0,13 (0,00; 0,25) 0,042	1,30 (0,99; 1,70) 0,058	1,67 (0,98; 2,85) 0,058	1,37 (0,95; 1,98) 0,092
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	55 (44%)	21 (38,18%)	0,06 (-0,10; 0,21) 0,462	1,15 (0,78; 1,70) 0,515	1,27 (0,64; 2,58) 0,515	1,13 (0,68; 1,88) 0,626
Weiblich (n = 120, 56)	70 (58,33%)	18 (32,14%)	0,26 (0,11; 0,41) 0,001	1,81 (1,21; 2,73) 0,002	2,94 (1,45; 6,14) 0,002	2,16 (1,29; 3,63) 0,004
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	58 (46,03%)	18 (36%)	0,10 (-0,06; 0,26) 0,216	1,28 (0,84; 1,94) 0,242	1,51 (0,74; 3,18) 0,242	1,28 (0,75; 2,18) 0,359
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	67 (56,3%)	21 (34,43%)	0,22 (0,07; 0,37) 0,004	1,64 (1,12; 2,39) 0,007	2,44 (1,24; 4,92) 0,007	1,83 (1,12; 2,99) 0,016
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	95 (49,74%)	34 (41,98%)	0,08 (-0,05; 0,21) 0,237	1,18 (0,88; 1,59) 0,288	1,37 (0,78; 2,40) 0,288	1,22 (0,83; 1,81) 0,316
1 (n = 49, 28)	27 (55,1%)	4 (14,29%)	0,41 (0,22; 0,60) <0,0001	3,86 (1,50; 9,89) 0,001	7,17 (2,04; 32,77) 0,001	4,69 (1,64; 13,42) 0,004

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	95 (49,22%)	32 (35,96%)	0,13 (0,01; 0,25) 0,033	1,37 (1,00; 1,87) 0,040	1,72 (1,00; 3,00) 0,040	1,44 (0,96; 2,15) 0,075
> ULN (n = 51, 22)	29 (56,86%)	7 (31,82%)	0,25 (0,01; 0,49) 0,039	1,79 (0,93; 3,45) 0,074	2,78 (0,88; 9,56) 0,074	1,96 (0,86; 4,49) 0,112
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	74 (46,84%)	26 (37,14%)	0,10 (-0,04; 0,23) 0,167	1,26 (0,89; 1,78) 0,194	1,49 (0,81; 2,78) 0,194	1,30 (0,83; 2,03) 0,252
> ULN (n = 87, 41)	51 (58,62%)	13 (31,71%)	0,27 (0,09; 0,45) 0,003	1,85 (1,14; 3,00) 0,008	3,02 (1,31; 7,29) 0,008	2,19 (1,19; 4,02) 0,012
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	6 (60%)	3 (100%)	-0,40 (-0,70; -0,10) 0,010	0,68 (0,36; 1,25) 0,497	0,21 (0,01; 5,05) 0,497	0,35 (0,09; 1,45) 0,148
Nein (n = 235, 108)	119 (50,64%)	36 (33,33%)	0,17 (0,06; 0,28) 0,002	1,52 (1,13; 2,04) 0,003	2,05 (1,25; 3,41) 0,003	1,65 (1,13; 2,39) 0,009
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	65 (47,79%)	25 (40,32%)	0,07 (-0,07; 0,22) 0,323	1,19 (0,84; 1,68) 0,358	1,35 (0,71; 2,62) 0,358	1,18 (0,74; 1,87) 0,491
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	50 (56,18%)	11 (27,5%)	0,29 (0,11; 0,46) 0,001	2,04 (1,20; 3,49) 0,004	3,35 (1,41; 8,41) 0,004	2,46 (1,28; 4,73) 0,007
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	10 (50%)	3 (33,33%)	0,17 (-0,21; 0,54) 0,387	1,50 (0,54; 4,17) 0,454	1,95 (0,31; 15,56) 0,454	1,50 (0,41; 5,44) 0,542

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	59 (69,41%)	20 (44,44%)	0,25 (0,07; 0,42) 0,005	1,56 (1,09; 2,23) 0,008	2,81 (1,26; 6,41) 0,008	1,87 (1,12; 3,10) 0,016
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	66 (41,25%)	19 (28,79%)	0,12 (-0,01; 0,26) 0,067	1,43 (0,94; 2,19) 0,097	1,73 (0,90; 3,42) 0,097	1,45 (0,87; 2,42) 0,156
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,01; 0,50) 0,046	4,31 (0,25; 72,94) 0,263	5,53 (0,25; 124,41) 0,263	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	96 (49,74%)	30 (32,97%)	0,17 (0,05; 0,29) 0,006	1,51 (1,09; 2,09) 0,010	2,01 (1,16; 3,52) 0,010	1,60 (1,06; 2,42) 0,024
Ipilimumab (n = 40, 13)	26 (65%)	9 (69,23%)	-0,04 (-0,33; 0,25) 0,776	0,94 (0,61; 1,44) 1,000	0,83 (0,16; 3,68) 1,000	0,96 (0,45; 2,06) 0,922
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-141: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Schüttelfrost – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,380
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,887
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,199
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,305
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,609
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,757
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,470
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,197
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,711
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,714
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse für PT Schüttelfrost (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	106 (50,24%)	4 (4,49%)	0,46 (0,38; 0,54) <0,0001	11,18 (4,25; 29,40) <0,0001	21,28 (7,60; 82,66) <0,0001	14,78 (5,44; 40,14) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	65 (52%)	1 (1,82%)	0,50 (0,41; 0,60) <0,0001	28,60 (4,07; 200,89) <0,0001	57,60 (9,28; 2358,61) <0,0001	39,03 (5,41; 281,39) 0,000
Weiblich (n = 120, 56)	52 (43,33%)	3 (5,36%)	0,38 (0,27; 0,49) <0,0001	8,09 (2,64; 24,78) <0,0001	13,35 (3,97; 70,49) <0,0001	10,12 (3,16; 32,42) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	60 (47,62%)	1 (2%)	0,46 (0,36; 0,55) <0,0001	23,81 (3,39; 167,16) <0,0001	43,93 (7,05; 1807,58) <0,0001	30,49 (4,22; 220,13) 0,001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	57 (47,9%)	3 (4,92%)	0,43 (0,32; 0,53) <0,0001	9,74 (3,18; 29,83) <0,0001	17,54 (5,25; 92,40) <0,0001	12,84 (4,02; 41,02) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	88 (46,07%)	2 (2,47%)	0,44 (0,36; 0,51) <0,0001	18,66 (4,71; 73,97) <0,0001	33,45 (8,52; 291,48) <0,0001	24,34 (5,99; 98,91) <0,0001
1 (n = 49, 28)	25 (51,02%)	2 (7,14%)	0,44 (0,27; 0,61) <0,0001	7,14 (1,83; 27,92) <0,0001	13,13 (2,78; 126,43) <0,0001	9,09 (2,15; 38,43) 0,003

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	88 (45,6%)	3 (3,37%)	0,42 (0,34; 0,50) <0,0001	13,53 (4,40; 41,58) <0,0001	23,83 (7,46; 121,48) <0,0001	17,48 (5,53; 55,27) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	28 (54,9%)	1 (4,55%)	0,50 (0,34; 0,67) <0,0001	12,08 (1,75; 83,30) <0,0001	24,65 (3,45; 1087,83) <0,0001	15,91 (2,16; 117,05) 0,007
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	67 (42,41%)	2 (2,86%)	0,40 (0,31; 0,48) <0,0001	14,84 (3,74; 58,88) <0,0001	24,79 (6,21; 215,30) <0,0001	18,67 (4,57; 76,26) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	50 (57,47%)	2 (4,88%)	0,53 (0,40; 0,65) <0,0001	11,78 (3,01; 46,07) <0,0001	25,77 (6,02; 232,84) <0,0001	16,20 (3,94; 66,64) 0,000
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	8 (80%)	1 (33,33%)	0,47 (-0,12; 1,05) 0,120	2,40 (0,47; 12,25) 0,203	6,52 (0,23; 526,48) 0,203	4,96 (0,60; 40,97) 0,137
Nein (n = 235, 108)	109 (46,38%)	3 (2,78%)	0,44 (0,37; 0,51) <0,0001	16,70 (5,43; 51,39) <0,0001	30,06 (9,56; 152,48) <0,0001	21,40 (6,79; 67,42) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	59 (43,38%)	4 (6,45%)	0,37 (0,27; 0,47) <0,0001	6,72 (2,56; 17,69) <0,0001	11,00 (3,75; 44,03) <0,0001	8,39 (3,05; 23,12) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	47 (52,81%)	0 (0%)	0,53 (0,42; 0,63) <0,0001	43,28 (2,73; 685,00) <0,0001	90,53 (5,40; 1517,97) <0,0001	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	11 (55%)	0 (0%)	0,55 (0,33; 0,77) <0,0001	10,95 (0,71; 167,84) 0,005	23,00 (1,18; 448,70) 0,005	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	55 (64,71%)	2 (4,44%)	0,60 (0,48; 0,72) <0,0001	14,56 (3,72; 56,94) <0,0001	38,33 (8,94; 348,67) <0,0001	22,28 (5,42; 91,53) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	62 (38,75%)	2 (3,03%)	0,36 (0,27; 0,44) <0,0001	12,79 (3,22; 50,76) <0,0001	20,07 (5,01; 174,96) <0,0001	15,39 (3,76; 62,95) 0,000
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	90 (46,63%)	3 (3,3%)	0,43 (0,35; 0,51) <0,0001	14,15 (4,60; 43,48) <0,0001	25,41 (7,97; 129,73) <0,0001	18,09 (5,72; 57,18) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	23 (57,5%)	1 (7,69%)	0,50 (0,29; 0,71) <0,0001	7,48 (1,12; 50,07) 0,003	15,51 (1,95; 720,60) 0,003	11,17 (1,50; 82,97) 0,018
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-143: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Periphere Ödeme – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,548
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,136
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,046
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,779
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,367
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,243
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,435
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,102
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,851
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,177
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse für PT Periphere Ödeme Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	60 (28,44%)	3 (3,37%)	0,25 (0,18; 0,32) <0,0001	8,44 (2,72; 26,19) <0,0001	11,32 (3,52; 58,17) <0,0001	9,35 (2,93; 29,82) 0,000
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	28 (22,4%)	2 (3,64%)	0,19 (0,10; 0,28) <0,0001	6,16 (1,52; 24,96) 0,001	7,59 (1,79; 68,37) 0,001	6,40 (1,52; 26,88) 0,011
Weiblich (n = 120, 56)	38 (31,67%)	1 (1,79%)	0,30 (0,21; 0,39) <0,0001	17,73 (2,50; 125,91) <0,0001	25,21 (4,01; 1046,14) <0,0001	20,61 (2,83; 150,15) 0,003
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	32 (25,4%)	0 (0%)	0,25 (0,18; 0,33) <0,0001	26,10 (1,63; 418,26) <0,0001	34,74 (2,08; 579,22) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	34 (28,57%)	3 (4,92%)	0,24 (0,14; 0,33) <0,0001	5,81 (1,86; 18,15) 0,000	7,67 (2,25; 40,85) 0,000	6,45 (1,98; 21,02) 0,002
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	48 (25,13%)	2 (2,47%)	0,23 (0,16; 0,30) <0,0001	10,18 (2,53; 40,88) <0,0001	13,18 (3,30; 115,00) <0,0001	11,21 (2,72; 46,16) 0,001
1 (n = 49, 28)	15 (30,61%)	1 (3,57%)	0,27 (0,12; 0,42) 0,000	8,57 (1,20; 61,48) 0,007	11,63 (1,59; 518,35) 0,007	9,46 (1,25; 71,66) 0,030

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	46 (23,83%)	1 (1,12%)	0,23 (0,16; 0,29) <0,0001	21,21 (2,97; 151,37) <0,0001	27,37 (4,50; 1117,64) <0,0001	22,92 (3,16; 166,24) 0,002
> ULN (n = 51, 22)	19 (37,25%)	2 (9,09%)	0,28 (0,10; 0,46) 0,002	4,10 (1,04; 16,10) 0,022	5,82 (1,19; 56,82) 0,022	4,55 (1,06; 19,56) 0,041
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	37 (23,42%)	0 (0%)	0,23 (0,17; 0,30) <0,0001	33,49 (2,09; 537,77) <0,0001	43,52 (2,63; 719,71) <0,0001	NK
> ULN (n = 87, 41)	29 (33,33%)	3 (7,32%)	0,26 (0,13; 0,39) <0,0001	4,56 (1,47; 14,09) 0,001	6,26 (1,75; 34,32) 0,001	5,17 (1,57; 17,00) 0,007
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,19; 0,81) 0,002	4,00 (0,28; 57,14) 0,231	7,00 (0,29; 170,06) 0,231	NK
Nein (n = 235, 108)	61 (25,96%)	3 (2,78%)	0,23 (0,17; 0,30) <0,0001	9,34 (3,00; 29,12) <0,0001	12,21 (3,83; 62,41) <0,0001	10,17 (3,19; 32,44) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	38 (27,94%)	0 (0%)	0,28 (0,20; 0,35) <0,0001	35,41 (2,21; 567,20) <0,0001	48,86 (2,95; 809,70) <0,0001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	22 (24,72%)	1 (2,5%)	0,22 (0,12; 0,32) <0,0001	9,89 (1,38; 70,83) 0,002	12,65 (1,89; 540,49) 0,002	10,66 (1,44; 79,19) 0,021
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30%)	2 (22,22%)	0,08 (-0,26; 0,42) 0,652	1,35 (0,34; 5,44) 1,000	1,48 (0,19; 18,71) 1,000	1,27 (0,26; 6,29) 0,770

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	31 (36,47%)	1 (2,22%)	0,34 (0,23; 0,45) <0,0001	16,41 (2,32; 116,31) <0,0001	24,85 (3,82; 1047,07) <0,0001	18,47 (2,52; 135,40) 0,004
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	35 (21,88%)	2 (3,03%)	0,19 (0,11; 0,26) <0,0001	7,22 (1,79; 29,15) 0,000	8,90 (2,17; 78,75) 0,000	7,92 (1,91; 32,94) 0,004
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,01; 0,50) 0,046	4,31 (0,25; 72,94) 0,263	5,53 (0,25; 124,41) 0,263	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	41 (21,24%)	3 (3,3%)	0,18 (0,11; 0,25) <0,0001	6,44 (2,05; 20,26) <0,0001	7,87 (2,40; 40,92) <0,0001	6,77 (2,10; 21,89) 0,001
Ipilimumab (n = 40, 13)	22 (55%)	0 (0%)	0,55 (0,40; 0,70) <0,0001	15,37 (1,00; 237,02) 0,000	32,84 (1,83; 590,25) 0,000	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie. Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar. b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-145: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Gesichtssödeme – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,908
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,088
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,279
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,588
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,252
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,442
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,549
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,521
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,381
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse für PT Gesichtssödem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	22 (10,43%)	2 (2,25%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,002	4,64 (1,11; 19,31) 0,018	5,04 (1,20; 45,22) 0,018	4,76 (1,12; 20,25) 0,035
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	12 (9,6%)	1 (1,82%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,015	5,28 (0,70; 39,61) 0,113	5,70 (0,80; 249,34) 0,113	5,16 (0,67; 39,85) 0,115
Weiblich (n = 120, 56)	13 (10,83%)	1 (1,79%)	0,09 (0,02; 0,16) 0,007	6,07 (0,81; 45,24) 0,040	6,64 (0,95; 288,70) 0,040	6,42 (0,84; 49,04) 0,073
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	15 (11,9%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,18) <0,0001	12,45 (0,76; 204,18) 0,007	14,04 (0,82; 239,30) 0,007	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	2 (3,28%)	0,05 (-0,02; 0,12) 0,134	2,56 (0,58; 11,33) 0,343	2,69 (0,55; 26,09) 0,343	2,57 (0,56; 11,76) 0,223
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	19 (9,95%)	2 (2,47%)	0,07 (0,02; 0,13) 0,007	4,03 (0,96; 16,90) 0,045	4,35 (1,01; 39,40) 0,045	4,08 (0,95; 17,56) 0,059
1 (n = 49, 28)	5 (10,2%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,19) 0,018	6,38 (0,37; 111,26) 0,152	7,04 (0,38; 132,34) 0,152	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	23 (11,92%)	2 (2,25%)	0,10 (0,04; 0,15) 0,001	5,30 (1,28; 22,00) 0,006	5,86 (1,39; 52,41) 0,006	5,49 (1,29; 23,29) 0,021
> ULN (n = 51, 22)	2 (3,92%)	0 (0%)	0,04 (-0,01; 0,09) 0,149	2,21 (0,11; 44,26) 1,000	2,27 (0,10; 49,30) 1,000	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	18 (11,39%)	2 (2,86%)	0,09 (0,02; 0,15) 0,008	3,99 (0,95; 16,72) 0,041	4,35 (1,00; 39,70) 0,041	4,08 (0,94; 17,60) 0,060
> ULN (n = 87, 41)	7 (8,05%)	0 (0%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,006	7,16 (0,42; 122,41) 0,096	7,73 (0,43; 138,75) 0,096	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	4 (40%)	0 (0%)	0,40 (0,10; 0,70) 0,010	3,27 (0,22; 48,13) 0,497	4,85 (0,20; 118,62) 0,497	NK
Nein (n = 235, 108)	21 (8,94%)	2 (1,85%)	0,07 (0,03; 0,12) 0,002	4,83 (1,15; 20,21) 0,018	5,18 (1,23; 46,43) 0,018	4,90 (1,15; 20,93) 0,032
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	18 (13,24%)	2 (3,23%)	0,10 (0,03; 0,17) 0,006	4,10 (0,98; 17,14) 0,040	4,55 (1,03; 41,77) 0,040	4,24 (0,98; 18,29) 0,053
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	6 (6,74%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	5,92 (0,34; 102,65) 0,176	6,31 (0,35; 114,70) 0,176	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	0 (0%)	0,05 (-0,05; 0,15) 0,305	1,43 (0,06; 32,05) 1,000	1,46 (0,05; 39,36) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	16 (18,82%)	1 (2,22%)	0,17 (0,07; 0,26) 0,001	8,47 (1,16; 61,83) 0,006	10,09 (1,46; 436,54) 0,006	9,08 (1,20; 68,53) 0,032
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	9 (5,62%)	1 (1,52%)	0,04 (-0,01; 0,09) 0,082	3,71 (0,48; 28,72) 0,288	3,86 (0,52; 172,26) 0,288	3,78 (0,48; 29,81) 0,207
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	14 (7,25%)	2 (2,2%)	0,05 (0,00; 0,10) 0,037	3,30 (0,77; 14,22) 0,102	3,47 (0,77; 32,11) 0,102	3,28 (0,74; 14,46) 0,116
Ipilimumab (n = 40, 13)	10 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,12; 0,38) 0,000	7,17 (0,45; 114,60) 0,096	9,30 (0,51; 170,38) 0,096	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

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

Tabelle 4-147: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	40 (18,96%)	0 (0%)	0,19 (0,14; 0,24) <0,0001	34,39 (2,14; 553,14) <0,0001	42,27 (2,57; 695,55) <0,0001	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	23 (18,4%)	0 (0%)	0,18 (0,12; 0,25) <0,0001	20,89 (1,29; 337,85) 0,000	25,45 (1,52; 427,02) 0,000	NK
Weiblich (n = 120, 56)	32 (26,67%)	0 (0%)	0,27 (0,19; 0,35) <0,0001	30,62 (1,91; 491,22) <0,0001	41,50 (2,49; 691,32) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	31 (24,6%)	0 (0%)	0,25 (0,17; 0,32) <0,0001	25,30 (1,58; 405,67) <0,0001	33,31 (2,00; 555,84) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	24 (20,17%)	0 (0%)	0,20 (0,13; 0,27) <0,0001	25,32 (1,57; 409,35) <0,0001	31,55 (1,88; 528,48) <0,0001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	41 (21,47%)	0 (0%)	0,21 (0,16; 0,27) <0,0001	35,45 (2,21; 569,36) <0,0001	44,95 (2,73; 740,25) <0,0001	NK
1 (n = 49, 28)	11 (22,45%)	0 (0%)	0,22 (0,11; 0,34) 0,000	13,34 (0,82; 218,11) 0,006	17,03 (0,96; 301,07) 0,006	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	43 (22,28%)	0 (0%)	0,22 (0,16; 0,28) <0,0001	40,36 (2,51; 648,28) <0,0001	51,74 (3,15; 850,80) <0,0001	NK
> ULN (n = 51, 22)	12 (23,53%)	0 (0%)	0,24 (0,12; 0,35) <0,0001	11,06 (0,68; 178,91) 0,014	14,24 (0,80; 252,11) 0,014	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	31 (19,62%)	0 (0%)	0,20 (0,13; 0,26) <0,0001	28,13 (1,75; 453,32) <0,0001	34,84 (2,10; 577,96) <0,0001	NK
> ULN (n = 87, 41)	24 (27,59%)	0 (0%)	0,28 (0,18; 0,37) <0,0001	23,39 (1,46; 375,35) <0,0001	32,02 (1,90; 541,14) <0,0001	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	55 (23,4%)	0 (0%)	0,23 (0,18; 0,29) <0,0001	51,27 (3,20; 822,25) <0,0001	66,72 (4,08; 1091,19) <0,0001	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	24 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,11; 0,24) <0,0001	22,53 (1,39; 364,67) <0,0001	27,22 (1,63; 455,35) <0,0001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	25 (28,09%)	0 (0%)	0,28 (0,19; 0,37) <0,0001	23,23 (1,45; 372,40) <0,0001	32,02 (1,90; 540,67) <0,0001	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,10; 0,50) 0,003	6,19 (0,39; 99,40) 0,137	8,52 (0,43; 169,47) 0,137	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	12 (14,12%)	0 (0%)	0,14 (0,07; 0,22) 0,000	13,37 (0,81; 220,77) 0,008	15,48 (0,89; 267,77) 0,008	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	43 (26,88%)	0 (0%)	0,27 (0,20; 0,34) <0,0001	36,20 (2,26; 579,57) <0,0001	49,24 (2,98; 812,89) <0,0001	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	0 (0%)	0,42 (0,14; 0,70) 0,003	6,77 (0,43; 106,72) 0,106	11,00 (0,51; 236,24) 0,106	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	39 (20,21%)	0 (0%)	0,20 (0,15; 0,26) <0,0001	37,46 (2,33; 602,82) <0,0001	46,79 (2,84; 770,39) <0,0001	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	11 (27,5%)	0 (0%)	0,28 (0,14; 0,41) <0,0001	7,85 (0,49; 124,79) 0,047	10,53 (0,58; 192,02) 0,047	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-149: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	36 (17,06%)	0 (0%)	0,17 (0,12; 0,22) <0,0001	30,99 (1,92; 499,44) <0,0001	37,23 (2,26; 613,65) <0,0001	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	20 (16%)	0 (0%)	0,16 (0,10; 0,22) <0,0001	18,22 (1,12; 295,99) 0,001	21,57 (1,28; 363,39) 0,001	NK
Weiblich (n = 120, 56)	31 (25,83%)	0 (0%)	0,26 (0,18; 0,34) <0,0001	29,68 (1,85; 476,43) <0,0001	39,77 (2,39; 662,94) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	28 (22,22%)	0 (0%)	0,22 (0,15; 0,29) <0,0001	22,89 (1,42; 367,88) <0,0001	29,22 (1,75; 488,60) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	23 (19,33%)	0 (0%)	0,19 (0,12; 0,26) <0,0001	24,28 (1,50; 393,12) <0,0001	29,95 (1,79; 502,22) <0,0001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	38 (19,9%)	0 (0%)	0,20 (0,14; 0,26) <0,0001	32,89 (2,04; 528,88) <0,0001	40,88 (2,48; 674,12) <0,0001	NK
1 (n = 49, 28)	10 (20,41%)	0 (0%)	0,20 (0,09; 0,32) 0,000	12,18 (0,74; 200,28) 0,011	15,15 (0,85; 269,30) 0,011	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	39 (20,21%)	0 (0%)	0,20 (0,15; 0,26) <0,0001	36,65 (2,28; 589,62) <0,0001	45,76 (2,78; 753,68) <0,0001	NK
> ULN (n = 51, 22)	12 (23,53%)	0 (0%)	0,24 (0,12; 0,35) <0,0001	11,06 (0,68; 178,91) 0,014	14,24 (0,80; 252,11) 0,014	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	28 (17,72%)	0 (0%)	0,18 (0,12; 0,24) <0,0001	25,45 (1,58; 411,09) <0,0001	30,79 (1,85; 512,00) <0,0001	NK
> ULN (n = 87, 41)	23 (26,44%)	0 (0%)	0,26 (0,17; 0,36) <0,0001	22,43 (1,40; 360,47) <0,0001	30,24 (1,79; 511,52) <0,0001	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	51 (21,7%)	0 (0%)	0,22 (0,16; 0,27) <0,0001	47,57 (2,96; 763,73) <0,0001	60,57 (3,70; 991,47) <0,0001	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	21 (15,44%)	0 (0%)	0,15 (0,09; 0,22) <0,0001	19,77 (1,22; 321,27) 0,000	23,27 (1,39; 390,66) 0,000	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	24 (26,97%)	0 (0%)	0,27 (0,18; 0,36) <0,0001	22,32 (1,39; 358,19) <0,0001	30,30 (1,79; 512,01) <0,0001	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,10; 0,50) 0,003	6,19 (0,39; 99,40) 0,137	8,52 (0,43; 169,47) 0,137	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	11 (12,94%)	0 (0%)	0,13 (0,06; 0,20) 0,000	12,30 (0,74; 204,07) 0,016	14,05 (0,81; 244,15) 0,016	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	40 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,18; 0,32) <0,0001	33,71 (2,10; 540,24) <0,0001	44,70 (2,70; 738,74) <0,0001	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	0 (0%)	0,42 (0,14; 0,70) 0,003	6,77 (0,43; 106,72) 0,106	11,00 (0,51; 236,24) 0,106	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	35 (18,13%)	0 (0%)	0,18 (0,13; 0,24) <0,0001	33,67 (2,09; 542,84) <0,0001	40,99 (2,48; 676,15) <0,0001	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	11 (27,5%)	0 (0%)	0,28 (0,14; 0,41) <0,0001	7,85 (0,49; 124,79) 0,047	10,53 (0,58; 192,02) 0,047	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie. Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar. b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-151: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Untersuchungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,744
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,741
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,458
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,744
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,664
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,339
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,363
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,271
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,251
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,173
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse für SOC Untersuchungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100%)	2 (50%)	0,50 (0,01; 0,99) 0,046	1,75 (0,68; 4,53) 0,429	7,00 (0,22; 218,96) 0,429	2,38 (0,32; 17,62) 0,396
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	111 (52,61%)	26 (29,21%)	0,23 (0,12; 0,35) <0,0001	1,80 (1,27; 2,55) 0,000	2,68 (1,54; 4,77) 0,000	2,00 (1,30; 3,07) 0,001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	68 (54,4%)	17 (30,91%)	0,23 (0,08; 0,39) 0,002	1,76 (1,15; 2,70) 0,006	2,65 (1,30; 5,58) 0,006	1,89 (1,11; 3,23) 0,019
Weiblich (n = 120, 56)	64 (53,33%)	20 (35,71%)	0,18 (0,02; 0,33) 0,025	1,49 (1,01; 2,20) 0,035	2,05 (1,02; 4,20) 0,035	1,68 (1,02; 2,78) 0,043
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	66 (52,38%)	19 (38%)	0,14 (-0,02; 0,30) 0,079	1,38 (0,93; 2,04) 0,096	1,79 (0,87; 3,73) 0,096	1,48 (0,88; 2,46) 0,138
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	66 (55,46%)	18 (29,51%)	0,26 (0,11; 0,40) 0,000	1,88 (1,24; 2,86) 0,001	2,96 (1,47; 6,12) 0,001	2,12 (1,26; 3,58) 0,005
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	102 (53,4%)	29 (35,8%)	0,18 (0,05; 0,30) 0,006	1,49 (1,08; 2,05) 0,008	2,05 (1,17; 3,66) 0,008	1,60 (1,06; 2,42) 0,026
1 (n = 49, 28)	28 (57,14%)	8 (28,57%)	0,29 (0,07; 0,50) 0,010	2,00 (1,06; 3,77) 0,019	3,28 (1,12; 10,41) 0,019	2,42 (1,10; 5,32) 0,028

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	95 (49,22%)	27 (30,34%)	0,19 (0,07; 0,31) 0,002	1,62 (1,15; 2,29) 0,003	2,22 (1,27; 3,95) 0,003	1,73 (1,12; 2,65) 0,013
> ULN (n = 51, 22)	37 (72,55%)	10 (45,45%)	0,27 (0,03; 0,51) 0,028	1,60 (0,98; 2,60) 0,035	3,12 (0,99; 10,20) 0,035	1,99 (0,98; 4,01) 0,056
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	74 (46,84%)	23 (32,86%)	0,14 (0,01; 0,27) 0,042	1,43 (0,98; 2,07) 0,059	1,80 (0,96; 3,41) 0,059	1,42 (0,89; 2,28) 0,144
> ULN (n = 87, 41)	58 (66,67%)	14 (34,15%)	0,33 (0,15; 0,50) 0,000	1,95 (1,24; 3,06) 0,001	3,81 (1,65; 9,17) 0,001	2,53 (1,41; 4,54) 0,002
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	2 (66,67%)	-0,17 (-0,78; 0,45) 0,596	0,75 (0,27; 2,06) 1,000	0,53 (0,01; 13,42) 1,000	0,80 (0,15; 4,13) 0,786
Nein (n = 235, 108)	127 (54,04%)	35 (32,41%)	0,22 (0,11; 0,33) <0,0001	1,67 (1,24; 2,24) 0,000	2,45 (1,48; 4,09) 0,000	1,84 (1,26; 2,67) 0,002
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	62 (45,59%)	22 (35,48%)	0,10 (-0,04; 0,25) 0,174	1,28 (0,88; 1,88) 0,216	1,52 (0,79; 2,99) 0,216	1,21 (0,74; 1,97) 0,447
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	56 (62,92%)	12 (30%)	0,33 (0,16; 0,50) 0,000	2,10 (1,27; 3,46) 0,001	3,92 (1,67; 9,68) 0,001	2,89 (1,54; 5,40) 0,001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	14 (70%)	3 (33,33%)	0,37 (0,00; 0,73) 0,051	2,10 (0,80; 5,53) 0,106	4,40 (0,67; 36,96) 0,106	2,40 (0,69; 8,36) 0,170

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	53 (62,35%)	12 (26,67%)	0,36 (0,19; 0,52) <0,0001	2,34 (1,40; 3,90) 0,000	4,50 (1,94; 11,04) 0,000	2,65 (1,42; 4,97) 0,002
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	79 (49,38%)	25 (37,88%)	0,11 (-0,03; 0,26) 0,108	1,30 (0,92; 1,84) 0,142	1,60 (0,86; 3,01) 0,142	1,39 (0,88; 2,19) 0,154
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	6 (50%)	1 (14,29%)	0,36 (-0,03; 0,74) 0,068	3,50 (0,52; 23,42) 0,173	5,48 (0,44; 320,37) 0,173	3,64 (0,43; 30,51) 0,234
Pembrolizumab (n = 193, 91)	101 (52,33%)	32 (35,16%)	0,17 (0,05; 0,29) 0,005	1,49 (1,09; 2,03) 0,008	2,02 (1,17; 3,51) 0,008	1,55 (1,04; 2,31) 0,031
Ipilimumab (n = 40, 13)	25 (62,5%)	4 (30,77%)	0,32 (0,02; 0,61) 0,033	2,03 (0,87; 4,75) 0,060	3,65 (0,84; 19,21) 0,060	2,95 (1,03; 8,51) 0,045
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-153: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erhöhte AST – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,336
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	1,000
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,054
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,625
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,954
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,855
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,288
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,034
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,356
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse für PT Erhöhte AST (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	43 (20,38%)	7 (7,87%)	0,13 (0,05; 0,20) 0,002	2,59 (1,21; 5,54) 0,007	2,99 (1,26; 8,22) 0,007	2,46 (1,10; 5,48) 0,028
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	27 (21,6%)	5 (9,09%)	0,13 (0,02; 0,23) 0,019	2,38 (0,97; 5,84) 0,056	2,74 (0,96; 9,67) 0,056	2,06 (0,79; 5,42) 0,141
Weiblich (n = 120, 56)	29 (24,17%)	6 (10,71%)	0,13 (0,02; 0,25) 0,018	2,26 (0,99; 5,12) 0,043	2,64 (0,99; 8,32) 0,043	2,33 (0,97; 5,61) 0,060
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	31 (24,6%)	8 (16%)	0,09 (-0,04; 0,21) 0,182	1,54 (0,76; 3,11) 0,235	1,71 (0,69; 4,67) 0,235	1,50 (0,69; 3,27) 0,312
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	25 (21,01%)	3 (4,92%)	0,16 (0,07; 0,25) 0,001	4,27 (1,34; 13,59) 0,004	5,11 (1,46; 27,59) 0,004	3,95 (1,19; 13,14) 0,025
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	44 (23,04%)	8 (9,88%)	0,13 (0,04; 0,22) 0,003	2,33 (1,15; 4,73) 0,011	2,72 (1,19; 7,05) 0,011	2,16 (1,01; 4,60) 0,047
1 (n = 49, 28)	11 (22,45%)	3 (10,71%)	0,12 (-0,05; 0,28) 0,160	2,10 (0,64; 6,88) 0,236	2,39 (0,55; 14,65) 0,236	2,24 (0,62; 8,05) 0,216

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	36 (18,65%)	7 (7,87%)	0,11 (0,03; 0,19) 0,007	2,37 (1,10; 5,12) 0,020	2,68 (1,11; 7,45) 0,020	2,07 (0,91; 4,67) 0,081
> ULN (n = 51, 22)	20 (39,22%)	4 (18,18%)	0,21 (0,00; 0,42) 0,049	2,16 (0,83; 5,58) 0,106	2,86 (0,78; 13,34) 0,106	2,50 (0,86; 7,33) 0,094
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	29 (18,35%)	5 (7,14%)	0,11 (0,03; 0,20) 0,010	2,57 (1,04; 6,36) 0,028	2,91 (1,05; 10,08) 0,028	2,25 (0,87; 5,86) 0,095
> ULN (n = 87, 41)	27 (31,03%)	6 (14,63%)	0,16 (0,02; 0,31) 0,027	2,12 (0,95; 4,73) 0,054	2,61 (0,93; 8,49) 0,054	2,29 (0,95; 5,57) 0,066
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	56 (23,83%)	11 (10,19%)	0,14 (0,06; 0,22) 0,001	2,34 (1,28; 4,28) 0,003	2,75 (1,35; 6,10) 0,003	2,24 (1,17; 4,29) 0,015
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	23 (16,91%)	7 (11,29%)	0,06 (-0,04; 0,16) 0,275	1,50 (0,68; 3,30) 0,394	1,60 (0,61; 4,68) 0,394	1,23 (0,52; 2,89) 0,637
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	25 (28,09%)	3 (7,5%)	0,21 (0,08; 0,33) 0,001	3,75 (1,20; 11,69) 0,010	4,77 (1,32; 26,35) 0,010	3,90 (1,17; 12,97) 0,026
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	8 (40%)	1 (11,11%)	0,29 (-0,01; 0,59) 0,057	3,60 (0,53; 24,66) 0,201	5,07 (0,50; 265,30) 0,201	4,40 (0,55; 35,23) 0,163

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	23 (27,06%)	2 (4,44%)	0,23 (0,11; 0,34) <0,0001	6,09 (1,50; 24,66) 0,002	7,88 (1,79; 72,34) 0,002	6,00 (1,41; 25,49) 0,015
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	33 (20,62%)	9 (13,64%)	0,07 (-0,03; 0,17) 0,187	1,51 (0,77; 2,98) 0,262	1,64 (0,71; 4,17) 0,262	1,43 (0,68; 3,00) 0,349
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	43 (22,28%)	10 (10,99%)	0,11 (0,03; 0,20) 0,011	2,03 (1,07; 3,85) 0,023	2,32 (1,07; 5,45) 0,023	1,93 (0,97; 3,85) 0,063
Ipilimumab (n = 40, 13)	9 (22,5%)	1 (7,69%)	0,15 (-0,05; 0,34) 0,135	2,93 (0,41; 20,95) 0,419	3,42 (0,39; 165,10) 0,419	2,47 (0,30; 20,08) 0,398
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-155: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,990
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,954
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,412
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,260
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,362
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,758
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,538
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,447
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,676
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,982
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	2 (50%)	0,17 (-0,56; 0,89) 0,652	1,33 (0,38; 4,72) 1,000	1,81 (0,05; 175,85) 1,000	5,12 (0,45; 58,24) 0,188
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	98 (46,45%)	22 (24,72%)	0,22 (0,11; 0,33) 0,000	1,88 (1,27; 2,78) 0,000	2,63 (1,48; 4,82) 0,000	2,04 (1,28; 3,24) 0,003
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	58 (46,4%)	14 (25,45%)	0,21 (0,06; 0,35) 0,005	1,82 (1,12; 2,98) 0,009	2,52 (1,20; 5,54) 0,009	1,95 (1,08; 3,50) 0,026
Weiblich (n = 120, 56)	52 (43,33%)	15 (26,79%)	0,17 (0,02; 0,31) 0,026	1,62 (1,00; 2,61) 0,045	2,08 (1,00; 4,51) 0,045	1,75 (0,99; 3,12) 0,056
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	53 (42,06%)	10 (20%)	0,22 (0,08; 0,36) 0,002	2,10 (1,16; 3,80) 0,008	2,89 (1,28; 7,07) 0,008	2,18 (1,11; 4,31) 0,024
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	57 (47,9%)	19 (31,15%)	0,17 (0,02; 0,31) 0,025	1,54 (1,01; 2,33) 0,038	2,02 (1,02; 4,14) 0,038	1,72 (1,02; 2,90) 0,040
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	81 (42,41%)	22 (27,16%)	0,15 (0,03; 0,27) 0,012	1,56 (1,05; 2,31) 0,020	1,97 (1,09; 3,67) 0,020	1,65 (1,03; 2,66) 0,037
1 (n = 49, 28)	27 (55,1%)	7 (25%)	0,30 (0,09; 0,51) 0,005	2,20 (1,11; 4,39) 0,016	3,62 (1,20; 12,05) 0,016	2,60 (1,13; 5,98) 0,025

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	83 (43,01%)	24 (26,97%)	0,16 (0,04; 0,28) 0,007	1,59 (1,09; 2,33) 0,012	2,04 (1,15; 3,70) 0,012	1,66 (1,05; 2,62) 0,030
> ULN (n = 51, 22)	27 (52,94%)	5 (22,73%)	0,30 (0,08; 0,52) 0,008	2,33 (1,03; 5,25) 0,021	3,76 (1,11; 15,07) 0,021	2,83 (1,09; 7,37) 0,033
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	64 (40,51%)	15 (21,43%)	0,19 (0,07; 0,31) 0,002	1,89 (1,16; 3,08) 0,006	2,49 (1,25; 5,16) 0,006	2,01 (1,14; 3,54) 0,015
> ULN (n = 87, 41)	46 (52,87%)	14 (34,15%)	0,19 (0,01; 0,37) 0,040	1,55 (0,97; 2,48) 0,058	2,15 (0,94; 5,08) 0,058	1,78 (0,97; 3,25) 0,061
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	3 (30%)	2 (66,67%)	-0,37 (-0,97; 0,24) 0,234	0,45 (0,13; 1,55) 0,510	0,24 (0,00; 6,39) 0,510	0,49 (0,08; 2,92) 0,430
Nein (n = 235, 108)	107 (45,53%)	27 (25%)	0,21 (0,10; 0,31) 0,000	1,82 (1,28; 2,60) 0,000	2,50 (1,48; 4,33) 0,000	1,97 (1,29; 3,01) 0,002
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	57 (41,91%)	14 (22,58%)	0,19 (0,06; 0,33) 0,004	1,86 (1,12; 3,07) 0,010	2,46 (1,20; 5,32) 0,010	1,91 (1,06; 3,44) 0,031
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	41 (46,07%)	10 (25%)	0,21 (0,04; 0,38) 0,015	1,84 (1,03; 3,30) 0,032	2,54 (1,05; 6,57) 0,032	2,16 (1,08; 4,33) 0,030
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	12 (60%)	5 (55,56%)	0,04 (-0,34; 0,43) 0,823	1,08 (0,54; 2,14) 1,000	1,19 (0,18; 7,65) 1,000	0,99 (0,35; 2,86) 0,992

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	51 (60%)	15 (33,33%)	0,27 (0,09; 0,44) 0,002	1,80 (1,15; 2,82) 0,005	2,97 (1,32; 6,91) 0,005	2,25 (1,26; 4,01) 0,006
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	59 (36,88%)	14 (21,21%)	0,16 (0,03; 0,28) 0,013	1,74 (1,05; 2,89) 0,028	2,16 (1,07; 4,60) 0,028	1,70 (0,95; 3,05) 0,076
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	2 (28,57%)	0,13 (-0,30; 0,57) 0,556	1,46 (0,38; 5,62) 0,656	1,73 (0,18; 25,41) 0,656	1,53 (0,30; 7,94) 0,611
Pembrolizumab (n = 193, 91)	84 (43,52%)	23 (25,27%)	0,18 (0,07; 0,30) 0,002	1,72 (1,17; 2,54) 0,004	2,27 (1,27; 4,15) 0,004	1,82 (1,15; 2,89) 0,011
Ipilimumab (n = 40, 13)	21 (52,5%)	4 (30,77%)	0,22 (-0,08; 0,51) 0,149	1,71 (0,72; 4,06) 0,213	2,44 (0,57; 12,72) 0,213	2,12 (0,72; 6,21) 0,171
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-157: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypophosphatämie – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,122
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,790
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,181
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,186
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,713
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,730
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,139
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,062
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,807
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse für PT Hypophosphatämie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	25 (11,85%)	1 (1,12%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	10,55 (1,45; 76,63) 0,001	11,77 (1,86; 490,03) 0,001	9,03 (1,22; 66,83) 0,031
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	15 (12%)	2 (3,64%)	0,08 (0,01; 0,16) 0,030	3,30 (0,78; 13,94) 0,099	3,59 (0,79; 33,53) 0,099	2,65 (0,60; 11,70) 0,199
Weiblich (n = 120, 56)	12 (10%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) 0,000	11,78 (0,71; 195,44) 0,010	13,02 (0,76; 223,93) 0,010	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	13 (10,32%)	1 (2%)	0,08 (0,02; 0,15) 0,013	5,16 (0,69; 38,40) 0,118	5,60 (0,80; 244,13) 0,118	4,63 (0,60; 35,60) 0,141
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	14 (11,76%)	1 (1,64%)	0,10 (0,04; 0,17) 0,003	7,18 (0,97; 53,30) 0,021	7,94 (1,15; 343,29) 0,021	6,20 (0,81; 47,31) 0,078
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	18 (9,42%)	2 (2,47%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	3,82 (0,91; 16,07) 0,045	4,09 (0,94; 37,21) 0,045	3,22 (0,74; 13,98) 0,118
1 (n = 49, 28)	8 (16,33%)	0 (0%)	0,16 (0,06; 0,27) 0,002	9,86 (0,59; 164,63) 0,045	11,67 (0,65; 210,45) 0,045	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	23 (11,92%)	1 (1,12%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	10,61 (1,46; 77,30) 0,002	11,85 (1,86; 494,87) 0,002	9,30 (1,25; 69,02) 0,029
> ULN (n = 51, 22)	4 (7,84%)	1 (4,55%)	0,03 (-0,08; 0,15) 0,571	1,73 (0,20; 14,57) 1,000	1,77 (0,16; 92,11) 1,000	1,52 (0,17; 13,73) 0,708
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	17 (10,76%)	1 (1,43%)	0,09 (0,04; 0,15) 0,001	7,53 (1,02; 55,49) 0,015	8,27 (1,25; 352,10) 0,015	6,61 (0,88; 49,91) 0,067
> ULN (n = 87, 41)	10 (11,49%)	1 (2,44%)	0,09 (0,01; 0,17) 0,030	4,71 (0,62; 35,59) 0,104	5,15 (0,69; 230,75) 0,104	4,71 (0,60; 37,18) 0,142
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	26 (11,06%)	2 (1,85%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,000	5,97 (1,44; 24,72) 0,003	6,57 (1,59; 58,09) 0,003	5,15 (1,22; 21,75) 0,026
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	14 (10,29%)	1 (1,61%)	0,09 (0,03; 0,15) 0,005	6,38 (0,86; 47,46) 0,040	6,96 (1,01; 300,37) 0,040	5,31 (0,69; 40,61) 0,108
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	11 (12,36%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,19) 0,000	10,48 (0,63; 173,55) 0,017	11,87 (0,68; 206,53) 0,017	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	1 (11,11%)	-0,01 (-0,25; 0,23) 0,929	0,90 (0,09; 8,69) 1,000	0,89 (0,04; 58,90) 1,000	0,65 (0,06; 7,27) 0,724

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	14 (16,47%)	0 (0%)	0,16 (0,09; 0,24) <0,0001	15,51 (0,95; 254,16) 0,002	18,45 (1,07; 317,02) 0,002	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	13 (8,12%)	2 (3,03%)	0,05 (-0,01; 0,11) 0,092	2,68 (0,62; 11,55) 0,241	2,82 (0,61; 26,46) 0,241	2,24 (0,50; 10,01) 0,292
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	22 (11,4%)	2 (2,2%)	0,09 (0,04; 0,15) 0,001	5,19 (1,25; 21,58) 0,010	5,70 (1,35; 51,10) 0,010	4,48 (1,05; 19,13) 0,043
Ipilimumab (n = 40, 13)	5 (12,5%)	0 (0%)	0,13 (0,02; 0,23) 0,017	3,76 (0,22; 63,70) 0,317	4,18 (0,22; 80,90) 0,317	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-159: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für für SOC Erkrankungen des Nervensystems – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,308
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,142
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,456
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,590
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,316
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,406
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,863
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,134
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,699
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,595
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	113 (53,55%)	27 (30,34%)	0,23 (0,12; 0,35) <0,0001	1,77 (1,26; 2,48) 0,000	2,64 (1,52; 4,67) 0,000	2,04 (1,34; 3,11) 0,001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	58 (46,4%)	17 (30,91%)	0,15 (0,00; 0,31) 0,043	1,50 (0,97; 2,33) 0,071	1,93 (0,95; 4,05) 0,071	1,67 (0,97; 2,87) 0,064
Weiblich (n = 120, 56)	69 (57,5%)	13 (23,21%)	0,34 (0,20; 0,48) <0,0001	2,48 (1,50; 4,09) <0,0001	4,44 (2,08; 9,97) <0,0001	3,12 (1,72; 5,65) 0,000
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	67 (53,17%)	11 (22%)	0,31 (0,17; 0,46) <0,0001	2,42 (1,40; 4,18) 0,000	3,99 (1,81; 9,46) 0,000	2,89 (1,52; 5,47) 0,001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	60 (50,42%)	19 (31,15%)	0,19 (0,05; 0,34) 0,010	1,62 (1,07; 2,45) 0,017	2,24 (1,12; 4,58) 0,017	1,84 (1,10; 3,10) 0,021
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	104 (54,45%)	21 (25,93%)	0,29 (0,17; 0,40) <0,0001	2,10 (1,42; 3,10) <0,0001	3,40 (1,87; 6,38) <0,0001	2,50 (1,56; 4,00) 0,000
1 (n = 49, 28)	20 (40,82%)	7 (25%)	0,16 (-0,05; 0,37) 0,142	1,63 (0,79; 3,37) 0,216	2,05 (0,67; 6,83) 0,216	1,87 (0,79; 4,42) 0,157

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	102 (52,85%)	23 (25,84%)	0,27 (0,16; 0,39) <0,0001	2,05 (1,40; 2,98) <0,0001	3,20 (1,80; 5,86) <0,0001	2,39 (1,52; 3,77) 0,000
> ULN (n = 51, 22)	24 (47,06%)	7 (31,82%)	0,15 (-0,09; 0,39) 0,209	1,48 (0,75; 2,91) 0,304	1,89 (0,60; 6,46) 0,304	1,72 (0,74; 4,00) 0,207
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	86 (54,43%)	19 (27,14%)	0,27 (0,14; 0,40) <0,0001	2,01 (1,33; 3,02) 0,000	3,19 (1,67; 6,27) 0,000	2,36 (1,43; 3,89) 0,001
> ULN (n = 87, 41)	41 (47,13%)	11 (26,83%)	0,20 (0,03; 0,37) 0,020	1,76 (1,01; 3,05) 0,035	2,41 (1,02; 6,05) 0,035	1,99 (1,02; 3,88) 0,043
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	7 (70%)	1 (33,33%)	0,37 (-0,24; 0,97) 0,234	2,10 (0,40; 10,94) 0,510	4,09 (0,16; 312,88) 0,510	2,34 (0,28; 19,30) 0,430
Nein (n = 235, 108)	120 (51,06%)	29 (26,85%)	0,24 (0,14; 0,35) <0,0001	1,90 (1,36; 2,66) <0,0001	2,83 (1,69; 4,85) <0,0001	2,20 (1,47; 3,31) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	75 (55,15%)	22 (35,48%)	0,20 (0,05; 0,34) 0,008	1,55 (1,08; 2,25) 0,014	2,23 (1,15; 4,38) 0,014	1,87 (1,16; 3,01) 0,010
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	43 (48,31%)	5 (12,5%)	0,36 (0,21; 0,50) <0,0001	3,87 (1,66; 9,02) <0,0001	6,46 (2,23; 23,07) <0,0001	4,45 (1,76; 11,26) 0,002
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	9 (45%)	3 (33,33%)	0,12 (-0,26; 0,49) 0,545	1,35 (0,48; 3,83) 0,694	1,61 (0,25; 12,83) 0,694	1,18 (0,32; 4,40) 0,801

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	63 (74,12%)	17 (37,78%)	0,36 (0,19; 0,53) <0,0001	1,96 (1,32; 2,91) <0,0001	4,65 (2,03; 11,01) <0,0001	2,74 (1,60; 4,70) 0,000
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	64 (40%)	13 (19,7%)	0,20 (0,08; 0,33) 0,001	2,03 (1,20; 3,43) 0,003	2,71 (1,32; 5,87) 0,003	2,21 (1,21; 4,02) 0,009
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	1 (14,29%)	0,27 (-0,11; 0,65) 0,159	2,92 (0,42; 20,18) 0,333	3,99 (0,31; 235,50) 0,333	3,37 (0,39; 28,86) 0,268
Pembrolizumab (n = 193, 91)	93 (48,19%)	23 (25,27%)	0,23 (0,12; 0,34) <0,0001	1,91 (1,30; 2,79) 0,000	2,74 (1,54; 5,00) 0,000	2,17 (1,37; 3,43) 0,001
Ipilimumab (n = 40, 13)	29 (72,5%)	6 (46,15%)	0,26 (-0,04; 0,57) 0,090	1,57 (0,85; 2,91) 0,101	3,00 (0,69; 13,65) 0,101	1,86 (0,77; 4,52) 0,169
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-161: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Kopfschmerzen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,055
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,377
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,737
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,845
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,818
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,184
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,160
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,483
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,082
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse für PT Kopfschmerzen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	68 (32,23%)	11 (12,36%)	0,20 (0,11; 0,29) <0,0001	2,61 (1,45; 4,69) 0,000	3,36 (1,64; 7,47) 0,000	2,69 (1,42; 5,10) 0,002
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	30 (24%)	7 (12,73%)	0,11 (0,00; 0,23) 0,056	1,89 (0,88; 4,03) 0,109	2,16 (0,85; 6,25) 0,109	1,95 (0,85; 4,44) 0,113
Weiblich (n = 120, 56)	45 (37,5%)	4 (7,14%)	0,30 (0,19; 0,41) <0,0001	5,25 (1,99; 13,88) <0,0001	7,73 (2,58; 31,38) <0,0001	5,80 (2,08; 16,14) 0,001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	39 (30,95%)	4 (8%)	0,23 (0,12; 0,34) <0,0001	3,87 (1,46; 10,26) 0,001	5,12 (1,69; 20,92) 0,001	4,02 (1,44; 11,27) 0,008
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	36 (30,25%)	7 (11,48%)	0,19 (0,07; 0,30) 0,001	2,64 (1,25; 5,57) 0,005	3,33 (1,33; 9,51) 0,005	2,69 (1,20; 6,07) 0,017
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	63 (32,98%)	8 (9,88%)	0,23 (0,14; 0,32) <0,0001	3,34 (1,68; 6,65) <0,0001	4,47 (1,99; 11,41) <0,0001	3,49 (1,67; 7,30) 0,001
1 (n = 49, 28)	10 (20,41%)	3 (10,71%)	0,10 (-0,06; 0,26) 0,237	1,90 (0,57; 6,35) 0,354	2,12 (0,48; 13,14) 0,354	1,93 (0,53; 7,04) 0,320

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	64 (33,16%)	9 (10,11%)	0,23 (0,14; 0,32) <0,0001	3,28 (1,71; 6,29) <0,0001	4,39 (2,03; 10,60) <0,0001	3,50 (1,74; 7,05) 0,000
> ULN (n = 51, 22)	11 (21,57%)	2 (9,09%)	0,12 (-0,04; 0,29) 0,138	2,37 (0,57; 9,83) 0,320	2,72 (0,52; 27,57) 0,320	2,32 (0,51; 10,51) 0,275
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	55 (34,81%)	8 (11,43%)	0,23 (0,13; 0,34) <0,0001	3,05 (1,53; 6,05) 0,000	4,12 (1,79; 10,68) 0,000	3,16 (1,50; 6,64) 0,002
> ULN (n = 87, 41)	20 (22,99%)	3 (7,32%)	0,16 (0,04; 0,28) 0,010	3,14 (0,99; 9,97) 0,046	3,75 (1,01; 20,97) 0,046	3,25 (0,97; 10,95) 0,057
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	1 (33,33%)	-0,13 (-0,72; 0,45) 0,657	0,60 (0,08; 4,54) 1,000	0,53 (0,02; 44,10) 1,000	0,54 (0,05; 5,98) 0,616
Nein (n = 235, 108)	73 (31,06%)	10 (9,26%)	0,22 (0,14; 0,30) <0,0001	3,35 (1,80; 6,24) <0,0001	4,40 (2,13; 10,02) <0,0001	3,51 (1,81; 6,81) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	47 (34,56%)	7 (11,29%)	0,23 (0,12; 0,34) <0,0001	3,06 (1,47; 6,38) 0,001	4,12 (1,69; 11,59) 0,001	3,19 (1,44; 7,07) 0,004
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	25 (28,09%)	2 (5%)	0,23 (0,12; 0,35) <0,0001	5,62 (1,40; 22,58) 0,002	7,34 (1,67; 67,50) 0,002	5,90 (1,39; 24,92) 0,016
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15%)	2 (22,22%)	-0,07 (-0,39; 0,24) 0,652	0,68 (0,14; 3,37) 0,633	0,63 (0,06; 9,07) 0,633	0,61 (0,10; 3,67) 0,590

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	39 (45,88%)	5 (11,11%)	0,35 (0,21; 0,49) <0,0001	4,13 (1,75; 9,74) <0,0001	6,69 (2,32; 23,86) <0,0001	4,66 (1,83; 11,82) 0,001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	36 (22,5%)	6 (9,09%)	0,13 (0,04; 0,23) 0,006	2,48 (1,10; 5,59) 0,023	2,89 (1,12; 8,86) 0,023	2,39 (1,00; 5,69) 0,049
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	57 (29,53%)	6 (6,59%)	0,23 (0,15; 0,31) <0,0001	4,48 (2,01; 10,00) <0,0001	5,91 (2,41; 17,50) <0,0001	4,77 (2,06; 11,07) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	16 (40%)	5 (38,46%)	0,02 (-0,29; 0,32) 0,921	1,04 (0,47; 2,28) 1,000	1,07 (0,25; 4,93) 1,000	0,91 (0,33; 2,53) 0,856
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-163: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Parästhesie – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,247
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,273
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,433
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,559
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,387
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,743
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,778
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,215
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,639
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse für PT Parästhesie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	23 (10,9%)	1 (1,12%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	9,70 (1,33; 70,74) 0,002	10,72 (1,68; 447,59) 0,002	9,64 (1,30; 71,41) 0,027
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	14 (11,2%)	1 (1,82%)	0,09 (0,03; 0,16) 0,005	6,16 (0,83; 45,69) 0,040	6,76 (0,98; 292,86) 0,040	5,95 (0,78; 45,30) 0,085
Weiblich (n = 120, 56)	13 (10,83%)	0 (0%)	0,11 (0,05; 0,16) 0,000	12,72 (0,77; 210,22) 0,010	14,19 (0,83; 243,14) 0,010	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	14 (11,11%)	0 (0%)	0,11 (0,06; 0,17) <0,0001	11,65 (0,71; 191,59) 0,011	13,02 (0,76; 222,53) 0,011	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	13 (10,92%)	1 (1,64%)	0,09 (0,03; 0,16) 0,005	6,66 (0,89; 49,75) 0,037	7,31 (1,05; 317,40) 0,037	6,68 (0,87; 51,08) 0,067
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	21 (10,99%)	1 (1,23%)	0,10 (0,05; 0,15) 0,000	8,91 (1,22; 65,10) 0,006	9,83 (1,53; 412,98) 0,006	9,20 (1,24; 68,39) 0,030
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	22 (11,4%)	1 (1,12%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	10,15 (1,39; 74,08) 0,002	11,27 (1,76; 471,51) 0,002	10,17 (1,37; 75,50) 0,023
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,18) 0,019	4,87 (0,28; 84,38) 0,314	5,32 (0,28; 100,53) 0,314	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	18 (11,39%)	1 (1,43%)	0,10 (0,04; 0,16) 0,001	7,97 (1,09; 58,57) 0,009	8,82 (1,34; 374,29) 0,009	8,22 (1,10; 61,58) 0,040
> ULN (n = 87, 41)	9 (10,34%)	0 (0%)	0,10 (0,04; 0,17) 0,002	9,07 (0,54; 152,13) 0,057	10,04 (0,57; 176,92) 0,057	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	0 (0%)	0,20 (-0,05; 0,45) 0,114	1,82 (0,11; 30,27) 1,000	2,06 (0,08; 54,81) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	25 (10,64%)	1 (0,93%)	0,10 (0,05; 0,14) <0,0001	11,49 (1,58; 83,69) 0,001	12,69 (2,02; 526,61) 0,001	11,44 (1,55; 84,44) 0,017
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	21 (15,44%)	1 (1,61%)	0,14 (0,07; 0,21) <0,0001	9,57 (1,32; 69,58) 0,003	11,06 (1,69; 467,13) 0,003	9,94 (1,34; 73,89) 0,025
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	4 (4,49%)	0 (0%)	0,04 (0,00; 0,09) 0,041	4,10 (0,23; 74,39) 0,310	4,26 (0,22; 81,10) 0,310	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	13 (15,29%)	0 (0%)	0,15 (0,08; 0,23) <0,0001	14,44 (0,88; 237,46) 0,004	16,94 (0,98; 292,05) 0,004	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	14 (8,75%)	1 (1,52%)	0,07 (0,02; 0,13) 0,007	5,78 (0,78; 43,03) 0,073	6,20 (0,91; 267,24) 0,073	5,90 (0,78; 44,85) 0,086
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	15 (7,77%)	1 (1,1%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,003	7,07 (0,95; 52,72) 0,025	7,55 (1,13; 322,33) 0,025	6,72 (0,89; 50,90) 0,065
Ipilimumab (n = 40, 13)	11 (27,5%)	0 (0%)	0,28 (0,14; 0,41) <0,0001	7,85 (0,49; 124,79) 0,047	10,53 (0,58; 192,02) 0,047	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-165: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,805
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,990
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,360
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,385
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,365
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,492
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,217
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,859
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	18 (8,53%)	1 (1,12%)	0,07 (0,03; 0,12) 0,001	7,59 (1,03; 56,01) 0,017	8,17 (1,25; 345,28) 0,017	7,50 (1,00; 56,21) 0,050
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	10 (8%)	1 (1,82%)	0,06 (0,00; 0,12) 0,041	4,40 (0,58; 33,54) 0,177	4,67 (0,63; 207,31) 0,177	4,40 (0,56; 34,41) 0,158
Weiblich (n = 120, 56)	12 (10%)	1 (1,79%)	0,08 (0,02; 0,15) 0,012	5,60 (0,75; 42,01) 0,064	6,07 (0,86; 265,61) 0,064	5,45 (0,71; 41,94) 0,103
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	12 (9,52%)	1 (2%)	0,08 (0,01; 0,14) 0,022	4,76 (0,64; 35,66) 0,113	5,13 (0,72; 224,71) 0,113	4,34 (0,56; 33,41) 0,159
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	1 (1,64%)	0,07 (0,01; 0,13) 0,025	5,13 (0,67; 39,12) 0,101	5,47 (0,75; 242,55) 0,101	5,35 (0,68; 41,78) 0,110
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	18 (9,42%)	1 (1,23%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	7,63 (1,04; 56,23) 0,017	8,28 (1,26; 350,55) 0,017	7,50 (1,00; 56,21) 0,050
1 (n = 49, 28)	3 (6,12%)	1 (3,57%)	0,03 (-0,07; 0,12) 0,603	1,71 (0,19; 15,71) 1,000	1,75 (0,13; 95,77) 1,000	1,75 (0,18; 16,85) 0,627

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	17 (8,81%)	2 (2,25%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	3,92 (0,93; 16,60) 0,043	4,19 (0,96; 38,19) 0,043	3,82 (0,88; 16,55) 0,073
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,18) 0,019	4,87 (0,28; 84,38) 0,314	5,32 (0,28; 100,53) 0,314	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	16 (10,13%)	2 (2,86%)	0,07 (0,01; 0,13) 0,020	3,54 (0,84; 15,00) 0,066	3,81 (0,86; 35,14) 0,066	3,50 (0,80; 15,22) 0,095
> ULN (n = 87, 41)	6 (6,9%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	6,20 (0,36; 107,57) 0,176	6,62 (0,36; 120,39) 0,176	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	22 (9,36%)	2 (1,85%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,001	5,06 (1,21; 21,11) 0,011	5,45 (1,30; 48,73) 0,011	4,97 (1,17; 21,17) 0,030
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	16 (11,76%)	1 (1,61%)	0,10 (0,04; 0,16) 0,001	7,29 (0,99; 53,78) 0,025	8,08 (1,20; 346,06) 0,025	7,15 (0,95; 53,96) 0,056
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	5 (5,62%)	1 (2,5%)	0,03 (-0,04; 0,10) 0,369	2,25 (0,27; 18,62) 0,665	2,31 (0,25; 112,52) 0,665	2,32 (0,27; 19,87) 0,442
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	0 (0%)	0,05 (-0,05; 0,15) 0,305	1,43 (0,06; 32,05) 1,000	1,46 (0,05; 39,36) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	6 (7,06%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,13) 0,011	6,95 (0,40; 120,70) 0,092	7,44 (0,41; 135,15) 0,092	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	16 (10%)	2 (3,03%)	0,07 (0,01; 0,13) 0,028	3,30 (0,78; 13,95) 0,105	3,54 (0,79; 32,65) 0,105	3,26 (0,75; 14,20) 0,115
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	12 (6,22%)	1 (1,1%)	0,05 (0,01; 0,09) 0,013	5,66 (0,75; 42,85) 0,068	5,94 (0,85; 257,58) 0,068	5,39 (0,70; 41,46) 0,106
Ipilimumab (n = 40, 13)	9 (22,5%)	1 (7,69%)	0,15 (-0,05; 0,34) 0,135	2,93 (0,41; 20,95) 0,419	3,42 (0,39; 165,10) 0,419	3,34 (0,42; 26,42) 0,252
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

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

Tabelle 4-167: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,999
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,168
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,945
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,355
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,173
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,009
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,220
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,209
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,673
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,453
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	85 (40,28%)	20 (22,47%)	0,18 (0,07; 0,29) 0,001	1,79 (1,18; 2,73) 0,003	2,32 (1,28; 4,34) 0,003	1,82 (1,12; 2,96) 0,016
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	43 (34,4%)	13 (23,64%)	0,11 (-0,03; 0,25) 0,131	1,46 (0,85; 2,48) 0,166	1,69 (0,79; 3,81) 0,166	1,33 (0,71; 2,49) 0,377
Weiblich (n = 120, 56)	50 (41,67%)	10 (17,86%)	0,24 (0,10; 0,37) 0,000	2,33 (1,28; 4,25) 0,002	3,26 (1,45; 7,96) 0,002	2,57 (1,30; 5,08) 0,006
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	46 (36,51%)	10 (20%)	0,17 (0,03; 0,30) 0,020	1,83 (1,00; 3,33) 0,048	2,29 (1,01; 5,63) 0,048	1,74 (0,88; 3,46) 0,113
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	47 (39,5%)	13 (21,31%)	0,18 (0,05; 0,32) 0,008	1,85 (1,09; 3,15) 0,019	2,40 (1,13; 5,37) 0,019	1,95 (1,05; 3,60) 0,034
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	73 (38,22%)	19 (23,46%)	0,15 (0,03; 0,26) 0,012	1,63 (1,06; 2,51) 0,025	2,01 (1,08; 3,87) 0,025	1,54 (0,93; 2,56) 0,096
1 (n = 49, 28)	17 (34,69%)	4 (14,29%)	0,20 (0,02; 0,39) 0,031	2,43 (0,91; 6,50) 0,066	3,14 (0,87; 14,50) 0,066	2,85 (0,96; 8,49) 0,059

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	69 (35,75%)	19 (21,35%)	0,14 (0,04; 0,25) 0,009	1,67 (1,08; 2,60) 0,018	2,05 (1,11; 3,91) 0,018	1,62 (0,97; 2,69) 0,065
> ULN (n = 51, 22)	24 (47,06%)	4 (18,18%)	0,29 (0,08; 0,50) 0,007	2,59 (1,02; 6,58) 0,034	3,93 (1,08; 18,21) 0,034	2,93 (1,02; 8,46) 0,046
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	53 (33,54%)	17 (24,29%)	0,09 (-0,03; 0,22) 0,145	1,38 (0,86; 2,21) 0,213	1,57 (0,80; 3,19) 0,213	1,25 (0,72; 2,17) 0,423
> ULN (n = 87, 41)	40 (45,98%)	6 (14,63%)	0,31 (0,16; 0,46) <0,0001	3,14 (1,45; 6,81) 0,001	4,91 (1,80; 15,76) 0,001	3,84 (1,63; 9,07) 0,002
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	4 (40%)	0 (0%)	0,40 (0,10; 0,70) 0,010	3,27 (0,22; 48,13) 0,497	4,85 (0,20; 118,62) 0,497	NK
Nein (n = 235, 108)	89 (37,87%)	23 (21,3%)	0,17 (0,07; 0,26) 0,001	1,78 (1,19; 2,65) 0,003	2,25 (1,29; 4,02) 0,003	1,79 (1,13; 2,83) 0,013
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	48 (35,29%)	14 (22,58%)	0,13 (0,00; 0,26) 0,058	1,56 (0,93; 2,61) 0,098	1,86 (0,90; 4,05) 0,098	1,43 (0,78; 2,59) 0,245
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	33 (37,08%)	7 (17,5%)	0,20 (0,04; 0,35) 0,013	2,12 (1,03; 4,38) 0,039	2,76 (1,04; 8,24) 0,039	2,27 (1,00; 5,15) 0,049
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	12 (60%)	2 (22,22%)	0,38 (0,03; 0,72) 0,032	2,70 (0,76; 9,65) 0,109	4,95 (0,70; 60,92) 0,109	3,61 (0,80; 16,19) 0,094

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	41 (48,24%)	11 (24,44%)	0,24 (0,07; 0,40) 0,005	1,97 (1,13; 3,45) 0,009	2,86 (1,22; 7,11) 0,009	2,04 (1,05; 3,98) 0,036
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	52 (32,5%)	12 (18,18%)	0,14 (0,03; 0,26) 0,017	1,79 (1,02; 3,12) 0,035	2,16 (1,03; 4,83) 0,035	1,79 (0,95; 3,36) 0,070
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	68 (35,23%)	18 (19,78%)	0,15 (0,05; 0,26) 0,004	1,78 (1,13; 2,81) 0,009	2,20 (1,18; 4,25) 0,009	1,78 (1,06; 3,00) 0,030
Ipilimumab (n = 40, 13)	23 (57,5%)	5 (38,46%)	0,19 (-0,12; 0,50) 0,222	1,50 (0,72; 3,13) 0,339	2,13 (0,51; 9,88) 0,339	1,54 (0,58; 4,09) 0,391
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-169: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,083
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,468
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,730
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,131
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,424
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,078
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,109
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,292
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,959
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,013
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-170: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	196 (92,89%)	45 (50,56%)	0,42 (0,31; 0,53) <0,0001	1,84 (1,49; 2,26) <0,0001	12,63 (6,26; 26,72) <0,0001	5,23 (3,74; 7,32) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	114 (91,2%)	26 (47,27%)	0,44 (0,30; 0,58) <0,0001	1,93 (1,45; 2,56) <0,0001	11,35 (4,79; 28,71) <0,0001	5,65 (3,63; 8,78) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	115 (95,83%)	25 (44,64%)	0,51 (0,38; 0,65) <0,0001	2,15 (1,60; 2,88) <0,0001	27,73 (9,49; 100,86) <0,0001	7,19 (4,50; 11,47) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	121 (96,03%)	23 (46%)	0,50 (0,36; 0,64) <0,0001	2,09 (1,54; 2,82) <0,0001	27,61 (9,25; 101,28) <0,0001	6,62 (4,13; 10,60) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	108 (90,76%)	28 (45,9%)	0,45 (0,31; 0,58) <0,0001	1,98 (1,50; 2,61) <0,0001	11,37 (4,89; 28,28) <0,0001	6,14 (3,96; 9,53) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	181 (94,76%)	37 (45,68%)	0,49 (0,38; 0,60) <0,0001	2,07 (1,63; 2,64) <0,0001	21,17 (9,48; 51,58) <0,0001	6,78 (4,68; 9,83) <0,0001
1 (n = 49, 28)	43 (87,76%)	13 (46,43%)	0,41 (0,21; 0,62) <0,0001	1,89 (1,25; 2,85) 0,000	7,99 (2,36; 30,75) 0,000	4,56 (2,41; 8,64) <0,0001

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	187 (96,89%)	44 (49,44%)	0,47 (0,37; 0,58) <0,0001	1,96 (1,59; 2,42) <0,0001	31,34 (12,32; 95,84) <0,0001	6,90 (4,87; 9,76) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	41 (80,39%)	7 (31,82%)	0,49 (0,26; 0,71) <0,0001	2,53 (1,35; 4,73) 0,000	8,46 (2,49; 32,08) 0,000	5,59 (2,36; 13,25) <0,0001
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	155 (98,1%)	35 (50%)	0,48 (0,36; 0,60) <0,0001	1,96 (1,55; 2,48) <0,0001	50,51 (14,68; 269,62) <0,0001	8,36 (5,60; 12,49) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	74 (85,06%)	16 (39,02%)	0,46 (0,29; 0,63) <0,0001	2,18 (1,47; 3,23) <0,0001	8,70 (3,47; 23,06) <0,0001	4,58 (2,65; 7,92) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	9 (90%)	3 (100%)	-0,10 (-0,29; 0,09) 0,292	0,99 (0,64; 1,53) 1,000	0,90 (0,03; 27,86) 1,000	2,54 (0,64; 10,02) 0,184
Nein (n = 235, 108)	220 (93,62%)	48 (44,44%)	0,49 (0,39; 0,59) <0,0001	2,11 (1,70; 2,61) <0,0001	18,11 (9,25; 37,38) <0,0001	6,59 (4,75; 9,13) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	131 (96,32%)	29 (46,77%)	0,50 (0,37; 0,62) <0,0001	2,06 (1,58; 2,69) <0,0001	29,09 (10,15; 103,46) <0,0001	7,76 (5,04; 11,95) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	80 (89,89%)	19 (47,5%)	0,42 (0,26; 0,59) <0,0001	1,89 (1,36; 2,64) <0,0001	9,60 (3,56; 27,98) <0,0001	4,99 (2,98; 8,35) <0,0001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	18 (90%)	3 (33,33%)	0,57 (0,23; 0,90) 0,001	2,70 (1,06; 6,88) 0,004	15,51 (1,79; 230,82) 0,004	8,82 (2,02; 38,56) 0,004

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	83 (97,65%)	26 (57,78%)	0,40 (0,25; 0,55) <0,0001	1,69 (1,31; 2,17) <0,0001	29,43 (6,44; 275,26) <0,0001	7,57 (4,63; 12,38) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	146 (91,25%)	25 (37,88%)	0,53 (0,41; 0,66) <0,0001	2,41 (1,76; 3,29) <0,0001	16,78 (7,71; 38,61) <0,0001	7,17 (4,59; 11,22) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	12 (100%)	1 (14,29%)	0,86 (0,60; 1,12) <0,0001	5,13 (1,21; 21,79) 0,000	108,33 (3,85; 3051,13) 0,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	179 (92,75%)	39 (42,86%)	0,50 (0,39; 0,61) <0,0001	2,16 (1,70; 2,75) <0,0001	16,81 (8,23; 36,34) <0,0001	6,35 (4,43; 9,10) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	38 (95%)	11 (84,62%)	0,10 (-0,10; 0,31) 0,326	1,12 (0,88; 1,43) 0,249	3,36 (0,22; 51,32) 0,249	4,17 (2,04; 8,52) <0,0001
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-171: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Pruritus – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,116
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,737
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,477
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,038
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,295
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,485
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,422
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,975
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,401
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,014
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse für PT Pruritus (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	141 (66,82%)	23 (25,84%)	0,41 (0,30; 0,52) <0,0001	2,59 (1,80; 3,72) <0,0001	5,74 (3,22; 10,54) <0,0001	3,89 (2,50; 6,05) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	82 (65,6%)	12 (21,82%)	0,44 (0,30; 0,58) <0,0001	3,01 (1,79; 5,04) <0,0001	6,75 (3,11; 15,62) <0,0001	4,49 (2,44; 8,24) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	87 (72,5%)	14 (25%)	0,48 (0,34; 0,61) <0,0001	2,90 (1,82; 4,63) <0,0001	7,80 (3,63; 17,63) <0,0001	4,83 (2,74; 8,51) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	90 (71,43%)	11 (22%)	0,49 (0,35; 0,63) <0,0001	3,25 (1,90; 5,54) <0,0001	8,74 (3,88; 21,12) <0,0001	5,21 (2,78; 9,77) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	79 (66,39%)	15 (24,59%)	0,42 (0,28; 0,56) <0,0001	2,70 (1,71; 4,27) <0,0001	5,99 (2,88; 13,04) <0,0001	4,19 (2,41; 7,30) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	137 (71,73%)	16 (19,75%)	0,52 (0,41; 0,63) <0,0001	3,63 (2,32; 5,68) <0,0001	10,21 (5,29; 20,65) <0,0001	5,80 (3,45; 9,75) <0,0001
1 (n = 49, 28)	28 (57,14%)	10 (35,71%)	0,21 (-0,01; 0,44) 0,062	1,60 (0,92; 2,78) 0,098	2,37 (0,84; 7,06) 0,098	2,32 (1,13; 4,79) 0,023

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	143 (74,09%)	22 (24,72%)	0,49 (0,38; 0,60) <0,0001	3,00 (2,07; 4,35) <0,0001	8,63 (4,71; 16,31) <0,0001	5,02 (3,20; 7,89) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	25 (49,02%)	4 (18,18%)	0,31 (0,10; 0,52) 0,004	2,70 (1,06; 6,83) 0,019	4,24 (1,17; 19,67) 0,019	3,34 (1,16; 9,60) 0,025
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	120 (75,95%)	17 (24,29%)	0,52 (0,40; 0,64) <0,0001	3,13 (2,05; 4,77) <0,0001	9,72 (4,88; 20,19) <0,0001	5,26 (3,16; 8,78) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	49 (56,32%)	9 (21,95%)	0,34 (0,18; 0,51) <0,0001	2,57 (1,40; 4,70) 0,000	4,53 (1,84; 12,15) 0,000	3,56 (1,75; 7,27) 0,000
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	9 (90%)	3 (100%)	-0,10 (-0,29; 0,09) 0,292	0,99 (0,64; 1,53) 1,000	0,90 (0,03; 27,86) 1,000	3,34 (0,69; 16,15) 0,134
Nein (n = 235, 108)	160 (68,09%)	23 (21,3%)	0,47 (0,37; 0,57) <0,0001	3,20 (2,20; 4,64) <0,0001	7,83 (4,49; 14,10) <0,0001	4,99 (3,22; 7,74) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	98 (72,06%)	16 (25,81%)	0,46 (0,33; 0,60) <0,0001	2,79 (1,81; 4,31) <0,0001	7,33 (3,58; 15,66) <0,0001	4,55 (2,67; 7,74) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	58 (65,17%)	8 (20%)	0,45 (0,29; 0,61) <0,0001	3,26 (1,72; 6,17) <0,0001	7,36 (2,89; 20,83) <0,0001	4,98 (2,37; 10,47) <0,0001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	13 (65%)	2 (22,22%)	0,43 (0,09; 0,77) 0,014	2,93 (0,83; 10,35) 0,050	6,06 (0,85; 75,26) 0,050	8,31 (1,08; 63,67) 0,042

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	72 (84,71%)	14 (31,11%)	0,54 (0,38; 0,69) <0,0001	2,72 (1,75; 4,24) <0,0001	11,95 (4,78; 31,97) <0,0001	5,79 (3,24; 10,37) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	97 (60,62%)	12 (18,18%)	0,42 (0,30; 0,54) <0,0001	3,33 (1,97; 5,65) <0,0001	6,87 (3,31; 15,26) <0,0001	4,74 (2,60; 8,64) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	10 (83,33%)	0 (0%)	0,83 (0,62; 1,04) <0,0001	12,92 (0,87; 191,69) 0,001	63,00 (2,63; 1511,50) 0,001	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	130 (67,36%)	19 (20,88%)	0,46 (0,36; 0,57) <0,0001	3,23 (2,14; 4,87) <0,0001	7,76 (4,20; 14,86) <0,0001	5,02 (3,10; 8,14) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	29 (72,5%)	7 (53,85%)	0,19 (-0,12; 0,49) 0,230	1,35 (0,79; 2,31) 0,306	2,22 (0,50; 9,84) 0,306	1,93 (0,84; 4,41) 0,120
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-173: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,144
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,142
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,811
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,372
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,954
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,242
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,006
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,795
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,249
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,324
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	118 (55,92%)	18 (20,22%)	0,36 (0,25; 0,46) <0,0001	2,77 (1,80; 4,25) <0,0001	4,98 (2,71; 9,52) <0,0001	4,02 (2,45; 6,61) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	58 (46,4%)	11 (20%)	0,26 (0,13; 0,40) 0,000	2,32 (1,32; 4,07) 0,001	3,44 (1,57; 8,09) 0,001	3,12 (1,64; 5,95) 0,001
Weiblich (n = 120, 56)	77 (64,17%)	7 (12,5%)	0,52 (0,39; 0,64) <0,0001	5,13 (2,53; 10,40) <0,0001	12,34 (5,00; 35,15) <0,0001	8,35 (3,84; 18,15) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	72 (57,14%)	10 (20%)	0,37 (0,23; 0,51) <0,0001	2,86 (1,61; 5,08) <0,0001	5,28 (2,34; 12,94) <0,0001	4,14 (2,13; 8,03) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	63 (52,94%)	8 (13,11%)	0,40 (0,27; 0,52) <0,0001	4,04 (2,07; 7,87) <0,0001	7,37 (3,13; 19,54) <0,0001	5,82 (2,78; 12,16) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	113 (59,16%)	14 (17,28%)	0,42 (0,31; 0,53) <0,0001	3,42 (2,10; 5,59) <0,0001	6,88 (3,53; 14,24) <0,0001	5,21 (2,99; 9,10) <0,0001
1 (n = 49, 28)	20 (40,82%)	4 (14,29%)	0,27 (0,08; 0,45) 0,006	2,86 (1,09; 7,52) 0,021	4,07 (1,14; 18,61) 0,021	3,59 (1,23; 10,53) 0,020

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	111 (57,51%)	16 (17,98%)	0,40 (0,29; 0,50) <0,0001	3,20 (2,02; 5,07) <0,0001	6,14 (3,25; 12,16) <0,0001	4,79 (2,83; 8,10) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	23 (45,1%)	2 (9,09%)	0,36 (0,18; 0,54) 0,000	4,96 (1,28; 19,24) 0,003	8,01 (1,66; 77,83) 0,003	6,64 (1,56; 28,22) 0,010
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	92 (58,23%)	14 (20%)	0,38 (0,26; 0,50) <0,0001	2,91 (1,79; 4,74) <0,0001	5,53 (2,76; 11,70) <0,0001	4,37 (2,48; 7,67) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	43 (49,43%)	4 (9,76%)	0,40 (0,26; 0,54) <0,0001	5,07 (1,95; 13,16) <0,0001	8,90 (2,84; 37,31) <0,0001	7,04 (2,52; 19,64) 0,000
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	3 (100%)	-0,50 (-0,81; -0,19) 0,002	0,57 (0,28; 1,15) 0,231	0,14 (0,01; 3,47) 0,231	0,59 (0,14; 2,47) 0,466
Nein (n = 235, 108)	130 (55,32%)	15 (13,89%)	0,41 (0,32; 0,51) <0,0001	3,98 (2,46; 6,46) <0,0001	7,63 (4,10; 15,05) <0,0001	5,84 (3,42; 9,98) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	81 (59,56%)	9 (14,52%)	0,45 (0,33; 0,57) <0,0001	4,10 (2,21; 7,62) <0,0001	8,58 (3,80; 21,45) <0,0001	6,25 (3,13; 12,46) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	46 (51,69%)	8 (20%)	0,32 (0,16; 0,48) 0,000	2,58 (1,35; 4,96) 0,001	4,23 (1,68; 11,85) 0,001	3,64 (1,71; 7,72) 0,001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	8 (40%)	1 (11,11%)	0,29 (-0,01; 0,59) 0,057	3,60 (0,53; 24,66) 0,201	5,07 (0,50; 265,30) 0,201	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	38 (44,71%)	8 (17,78%)	0,27 (0,12; 0,42) 0,001	2,51 (1,29; 4,92) 0,002	3,70 (1,47; 10,33) 0,002	3,32 (1,55; 7,14) 0,002
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	97 (60,62%)	10 (15,15%)	0,45 (0,34; 0,57) <0,0001	4,00 (2,23; 7,18) <0,0001	8,54 (3,95; 20,19) <0,0001	6,16 (3,21; 11,83) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	101 (52,33%)	12 (13,19%)	0,39 (0,29; 0,49) <0,0001	3,97 (2,30; 6,84) <0,0001	7,18 (3,60; 15,44) <0,0001	5,59 (3,07; 10,18) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	30 (75%)	6 (46,15%)	0,29 (-0,01; 0,59) 0,062	1,63 (0,88; 3,00) 0,086	3,41 (0,78; 15,72) 0,086	3,14 (1,29; 7,62) 0,011
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-175: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Trockene Haut – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,589
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,178
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,241
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,230
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,380
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,285
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,054
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,124
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,914
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,491
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse für PT Trockene Haut (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	58 (27,49%)	3 (3,37%)	0,24 (0,17; 0,31) <0,0001	8,15 (2,62; 25,34) <0,0001	10,81 (3,36; 55,46) <0,0001	9,03 (2,83; 28,82) 0,000
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	45 (36%)	1 (1,82%)	0,34 (0,25; 0,43) <0,0001	19,80 (2,80; 140,02) <0,0001	30,03 (4,81; 1240,96) <0,0001	22,79 (3,14; 165,49) 0,002
Weiblich (n = 120, 56)	32 (26,67%)	3 (5,36%)	0,21 (0,11; 0,31) <0,0001	4,98 (1,59; 15,57) 0,001	6,37 (1,85; 34,07) 0,001	5,58 (1,71; 18,22) 0,004
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	40 (31,75%)	3 (6%)	0,26 (0,15; 0,36) <0,0001	5,29 (1,72; 16,32) 0,000	7,22 (2,12; 38,42) 0,000	5,87 (1,81; 19,02) 0,003
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	37 (31,09%)	1 (1,64%)	0,29 (0,21; 0,38) <0,0001	18,97 (2,67; 134,94) <0,0001	26,78 (4,26; 1109,96) <0,0001	21,76 (2,98; 158,62) 0,002
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	65 (34,03%)	4 (4,94%)	0,29 (0,21; 0,37) <0,0001	6,89 (2,60; 18,28) <0,0001	9,87 (3,47; 38,76) <0,0001	7,93 (2,89; 21,77) <0,0001
1 (n = 49, 28)	10 (20,41%)	0 (0%)	0,20 (0,09; 0,32) 0,000	12,18 (0,74; 200,28) 0,011	15,15 (0,85; 269,30) 0,011	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	68 (35,23%)	4 (4,49%)	0,31 (0,23; 0,39) <0,0001	7,84 (2,95; 20,82) <0,0001	11,49 (4,06; 44,99) <0,0001	9,22 (3,36; 25,30) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	9 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	8,40 (0,51; 138,36) 0,050	10,06 (0,56; 180,89) 0,050	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	58 (36,71%)	2 (2,86%)	0,34 (0,25; 0,42) <0,0001	12,85 (3,23; 51,13) <0,0001	19,56 (4,88; 170,49) <0,0001	15,13 (3,69; 61,98) 0,000
> ULN (n = 87, 41)	19 (21,84%)	2 (4,88%)	0,17 (0,06; 0,28) 0,002	4,48 (1,09; 18,32) 0,020	5,39 (1,20; 50,22) 0,020	4,87 (1,13; 20,89) 0,033
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	1 (33,33%)	-0,13 (-0,72; 0,45) 0,657	0,60 (0,08; 4,54) 1,000	0,53 (0,02; 44,10) 1,000	0,67 (0,06; 7,41) 0,744
Nein (n = 235, 108)	75 (31,91%)	3 (2,78%)	0,29 (0,22; 0,36) <0,0001	11,49 (3,71; 35,61) <0,0001	16,32 (5,15; 82,98) <0,0001	13,16 (4,15; 41,74) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	52 (38,24%)	1 (1,61%)	0,37 (0,28; 0,45) <0,0001	23,71 (3,35; 167,59) <0,0001	37,35 (6,05; 1532,74) <0,0001	28,41 (3,93; 205,56) 0,001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	21 (23,6%)	3 (7,5%)	0,16 (0,04; 0,28) 0,009	3,15 (1,00; 9,94) 0,030	3,78 (1,03; 21,07) 0,030	3,36 (1,00; 11,31) 0,050
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	4 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,02; 0,38) 0,025	4,29 (0,25; 72,12) 0,280	5,18 (0,25; 107,13) 0,280	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	33 (38,82%)	2 (4,44%)	0,34 (0,22; 0,46) <0,0001	8,74 (2,20; 34,75) <0,0001	13,43 (3,13; 122,17) <0,0001	10,93 (2,62; 45,58) 0,001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	44 (27,5%)	2 (3,03%)	0,24 (0,16; 0,33) <0,0001	9,08 (2,27; 36,35) <0,0001	12,05 (2,97; 105,99) <0,0001	9,70 (2,35; 40,05) 0,002
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	8 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,40; 0,93) <0,0001	10,46 (0,69; 157,67) 0,013	28,33 (1,30; 617,96) 0,013	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	54 (27,98%)	3 (3,3%)	0,25 (0,17; 0,32) <0,0001	8,49 (2,73; 26,42) <0,0001	11,33 (3,50; 58,37) <0,0001	9,38 (2,93; 30,02) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	15 (37,5%)	1 (7,69%)	0,30 (0,09; 0,51) 0,005	4,88 (0,71; 33,42) 0,079	7,00 (0,87; 327,40) 0,079	6,03 (0,80; 45,69) 0,082
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie. Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar. b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-177: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,398
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,375
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,947
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,059
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,586
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,557
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,797
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,065
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,139
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	58 (27,49%)	8 (8,99%)	0,18 (0,10; 0,27) <0,0001	3,06 (1,52; 6,14) 0,000	3,82 (1,71; 9,73) 0,000	3,33 (1,59; 6,99) 0,001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	37 (29,6%)	5 (9,09%)	0,21 (0,09; 0,32) 0,000	3,26 (1,35; 7,84) 0,002	4,18 (1,50; 14,49) 0,002	3,63 (1,42; 9,25) 0,007
Weiblich (n = 120, 56)	38 (31,67%)	4 (7,14%)	0,25 (0,14; 0,35) <0,0001	4,43 (1,66; 11,82) 0,000	5,97 (1,98; 24,39) 0,000	5,00 (1,78; 14,02) 0,002
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	43 (34,13%)	3 (6%)	0,28 (0,18; 0,39) <0,0001	5,69 (1,85; 17,50) <0,0001	8,04 (2,37; 42,73) <0,0001	6,74 (2,09; 21,72) 0,001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	32 (26,89%)	6 (9,84%)	0,17 (0,06; 0,28) 0,002	2,73 (1,21; 6,18) 0,007	3,35 (1,27; 10,45) 0,007	2,94 (1,23; 7,04) 0,016
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	62 (32,46%)	7 (8,64%)	0,24 (0,15; 0,33) <0,0001	3,76 (1,80; 7,85) <0,0001	5,06 (2,16; 13,78) <0,0001	4,31 (1,97; 9,42) 0,000
1 (n = 49, 28)	11 (22,45%)	2 (7,14%)	0,15 (0,00; 0,30) 0,047	3,14 (0,75; 13,18) 0,117	3,71 (0,72; 37,21) 0,117	3,50 (0,78; 15,82) 0,103

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	61 (31,61%)	9 (10,11%)	0,21 (0,12; 0,31) <0,0001	3,13 (1,63; 6,01) <0,0001	4,09 (1,89; 9,89) <0,0001	3,55 (1,76; 7,16) 0,000
> ULN (n = 51, 22)	14 (27,45%)	0 (0%)	0,27 (0,15; 0,40) <0,0001	12,83 (0,80; 205,96) 0,007	17,40 (0,99; 306,05) 0,007	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	55 (34,81%)	5 (7,14%)	0,28 (0,18; 0,37) <0,0001	4,87 (2,04; 11,65) <0,0001	6,89 (2,59; 23,23) <0,0001	5,63 (2,25; 14,08) 0,000
> ULN (n = 87, 41)	20 (22,99%)	4 (9,76%)	0,13 (0,01; 0,26) 0,041	2,36 (0,86; 6,45) 0,091	2,74 (0,83; 11,87) 0,091	2,49 (0,85; 7,28) 0,096
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	0 (0%)	0,20 (-0,05; 0,45) 0,114	1,82 (0,11; 30,27) 1,000	2,06 (0,08; 54,81) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	73 (31,06%)	9 (8,33%)	0,23 (0,15; 0,31) <0,0001	3,73 (1,94; 7,17) <0,0001	4,94 (2,33; 11,74) <0,0001	4,22 (2,11; 8,43) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	48 (35,29%)	6 (9,68%)	0,26 (0,15; 0,37) <0,0001	3,65 (1,65; 8,07) 0,000	5,05 (1,98; 15,42) 0,000	4,24 (1,81; 9,91) 0,001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	20 (22,47%)	2 (5%)	0,17 (0,06; 0,28) 0,002	4,49 (1,10; 18,31) 0,021	5,45 (1,22; 50,63) 0,021	4,85 (1,13; 20,77) 0,033
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	7 (35%)	1 (11,11%)	0,24 (-0,05; 0,53) 0,110	3,15 (0,45; 21,96) 0,371	4,12 (0,40; 217,73) 0,371	3,42 (0,42; 27,81) 0,250

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	41 (48,24%)	8 (17,78%)	0,30 (0,15; 0,46) 0,000	2,71 (1,39; 5,28) 0,001	4,26 (1,70; 11,88) 0,001	3,38 (1,58; 7,21) 0,002
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	34 (21,25%)	1 (1,52%)	0,20 (0,13; 0,27) <0,0001	14,03 (1,96; 100,35) <0,0001	17,42 (2,79; 721,35) <0,0001	15,41 (2,11; 112,60) 0,007
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	7 (58,33%)	1 (14,29%)	0,44 (0,06; 0,82) 0,023	4,08 (0,63; 26,67) 0,147	7,49 (0,60; 438,94) 0,147	6,02 (0,74; 49,32) 0,094
Pembrolizumab (n = 193, 91)	60 (31,09%)	5 (5,49%)	0,26 (0,18; 0,34) <0,0001	5,66 (2,35; 13,61) <0,0001	7,72 (2,96; 25,62) <0,0001	6,36 (2,55; 15,85) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	8 (20%)	3 (23,08%)	-0,03 (-0,29; 0,23) 0,817	0,87 (0,27; 2,79) 1,000	0,84 (0,16; 5,82) 1,000	0,95 (0,25; 3,59) 0,943
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-179: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erythem – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,234
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,185
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,543
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,601
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,474
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,683
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,349
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,260
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,791
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse für PT Erythem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	51 (24,17%)	1 (1,12%)	0,23 (0,17; 0,29) <0,0001	21,51 (3,02; 153,26) <0,0001	27,89 (4,61; 1136,03) <0,0001	21,58 (2,98; 156,25) 0,002
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	31 (24,8%)	0 (0%)	0,25 (0,17; 0,32) <0,0001	28,00 (1,74; 449,50) <0,0001	37,00 (2,22; 616,64) <0,0001	NK
Weiblich (n = 120, 56)	29 (24,17%)	1 (1,79%)	0,22 (0,14; 0,31) <0,0001	13,53 (1,89; 96,86) <0,0001	17,36 (2,72; 726,25) <0,0001	13,72 (1,87; 100,78) 0,010
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	30 (23,81%)	1 (2%)	0,22 (0,13; 0,30) <0,0001	11,90 (1,67; 84,96) 0,000	15,17 (2,37; 635,44) 0,000	12,01 (1,64; 88,25) 0,015
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	30 (25,21%)	0 (0%)	0,25 (0,17; 0,33) <0,0001	31,52 (1,96; 506,78) <0,0001	41,92 (2,52; 698,51) <0,0001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	52 (27,23%)	1 (1,23%)	0,26 (0,19; 0,33) <0,0001	22,05 (3,10; 156,80) <0,0001	29,73 (4,90; 1212,47) <0,0001	22,44 (3,10; 162,43) 0,002
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	51 (26,42%)	1 (1,12%)	0,25 (0,19; 0,32) <0,0001	23,52 (3,30; 167,48) <0,0001	31,40 (5,18; 1279,04) <0,0001	24,25 (3,35; 175,63) 0,002
> ULN (n = 51, 22)	9 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	8,40 (0,51; 138,36) 0,050	10,06 (0,56; 180,89) 0,050	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	47 (29,75%)	1 (1,43%)	0,28 (0,21; 0,36) <0,0001	20,82 (2,93; 147,92) <0,0001	28,98 (4,72; 1188,35) <0,0001	21,34 (2,94; 154,89) 0,002
> ULN (n = 87, 41)	13 (14,94%)	0 (0%)	0,15 (0,07; 0,22) <0,0001	12,89 (0,78; 211,62) 0,009	15,04 (0,87; 259,53) 0,009	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,19; 0,81) 0,002	4,00 (0,28; 57,14) 0,231	7,00 (0,29; 170,06) 0,231	NK
Nein (n = 235, 108)	55 (23,4%)	1 (0,93%)	0,22 (0,17; 0,28) <0,0001	25,28 (3,54; 180,26) <0,0001	32,53 (5,43; 1318,48) <0,0001	25,32 (3,50; 183,10) 0,001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	37 (27,21%)	0 (0%)	0,27 (0,20; 0,35) <0,0001	34,49 (2,15; 552,73) <0,0001	47,11 (2,84; 781,06) <0,0001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	21 (23,6%)	1 (2,5%)	0,21 (0,11; 0,31) <0,0001	9,44 (1,31; 67,75) 0,002	11,90 (1,77; 509,45) 0,002	9,51 (1,28; 70,82) 0,028
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	25 (29,41%)	0 (0%)	0,29 (0,20; 0,39) <0,0001	27,28 (1,70; 437,89) <0,0001	38,36 (2,27; 646,84) <0,0001	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	35 (21,88%)	1 (1,52%)	0,20 (0,13; 0,27) <0,0001	14,44 (2,02; 103,21) <0,0001	18,07 (2,90; 747,81) <0,0001	14,39 (1,97; 105,21) 0,009
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,01; 0,50) 0,046	4,31 (0,25; 72,94) 0,263	5,53 (0,25; 124,41) 0,263	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	47 (24,35%)	1 (1,1%)	0,23 (0,17; 0,30) <0,0001	22,16 (3,11; 158,11) <0,0001	28,79 (4,74; 1174,73) <0,0001	22,15 (3,05; 160,65) 0,002
Ipilimumab (n = 40, 13)	10 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,12; 0,38) 0,000	7,17 (0,45; 114,60) 0,096	9,30 (0,51; 170,38) 0,096	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-181: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Exfoliation der Haut – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,591
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,045
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,931
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,480
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,408
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,250
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,525
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,550
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,723
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,554
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse für PT Exfoliation der Haut (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	45 (21,33%)	2 (2,25%)	0,19 (0,13; 0,25) <0,0001	9,49 (2,35; 38,28) <0,0001	11,73 (2,94; 102,22) <0,0001	10,25 (2,49; 42,27) 0,001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	21 (16,8%)	2 (3,64%)	0,13 (0,05; 0,21) 0,002	4,62 (1,12; 19,02) 0,015	5,31 (1,22; 48,47) 0,015	4,75 (1,11; 20,29) 0,035
Weiblich (n = 120, 56)	30 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,17; 0,33) <0,0001	28,74 (1,79; 461,63) <0,0001	38,08 (2,28; 635,20) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	27 (21,43%)	1 (2%)	0,19 (0,11; 0,28) <0,0001	10,71 (1,50; 76,74) 0,001	13,25 (2,06; 556,74) 0,001	11,88 (1,61; 87,45) 0,015
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	24 (20,17%)	1 (1,64%)	0,19 (0,11; 0,26) <0,0001	12,30 (1,70; 88,79) 0,000	15,02 (2,32; 631,73) 0,000	13,00 (1,76; 96,20) 0,012
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	44 (23,04%)	2 (2,47%)	0,21 (0,14; 0,27) <0,0001	9,33 (2,32; 37,57) <0,0001	11,76 (2,93; 102,75) <0,0001	10,21 (2,47; 42,13) 0,001
1 (n = 49, 28)	5 (10,2%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,19) 0,018	6,38 (0,37; 111,26) 0,152	7,04 (0,38; 132,34) 0,152	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	41 (21,24%)	2 (2,25%)	0,19 (0,12; 0,26) <0,0001	9,45 (2,34; 38,22) <0,0001	11,67 (2,91; 102,02) <0,0001	10,31 (2,49; 42,67) 0,001
> ULN (n = 51, 22)	9 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	8,40 (0,51; 138,36) 0,050	10,06 (0,56; 180,89) 0,050	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	36 (22,78%)	2 (2,86%)	0,20 (0,12; 0,28) <0,0001	7,97 (1,97; 32,20) <0,0001	9,97 (2,44; 88,10) <0,0001	8,65 (2,08; 35,98) 0,003
> ULN (n = 87, 41)	15 (17,24%)	0 (0%)	0,17 (0,09; 0,25) <0,0001	14,80 (0,91; 241,38) 0,003	17,74 (1,03; 304,30) 0,003	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,19; 0,81) 0,002	4,00 (0,28; 57,14) 0,231	7,00 (0,29; 170,06) 0,231	NK
Nein (n = 235, 108)	46 (19,57%)	2 (1,85%)	0,18 (0,12; 0,23) <0,0001	10,57 (2,61; 42,75) <0,0001	12,84 (3,24; 111,44) <0,0001	11,29 (2,74; 46,51) 0,001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	37 (27,21%)	2 (3,23%)	0,24 (0,15; 0,33) <0,0001	8,43 (2,10; 33,89) <0,0001	11,12 (2,70; 98,64) <0,0001	9,41 (2,26; 39,06) 0,002
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	12 (13,48%)	0 (0%)	0,13 (0,06; 0,21) 0,000	11,39 (0,69; 187,75) 0,018	13,06 (0,75; 226,35) 0,018	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	27 (31,76%)	1 (2,22%)	0,30 (0,19; 0,40) <0,0001	14,29 (2,01; 101,78) <0,0001	20,18 (3,08; 853,83) <0,0001	16,19 (2,20; 119,26) 0,006
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	24 (15%)	1 (1,52%)	0,13 (0,07; 0,20) <0,0001	9,90 (1,37; 71,68) 0,002	11,40 (1,78; 477,85) 0,002	10,50 (1,42; 77,61) 0,021
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	37 (19,17%)	2 (2,2%)	0,17 (0,11; 0,23) <0,0001	8,72 (2,15; 35,40) <0,0001	10,50 (2,60; 92,03) <0,0001	9,26 (2,23; 38,44) 0,002
Ipilimumab (n = 40, 13)	12 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,16; 0,44) <0,0001	8,54 (0,54; 134,99) 0,026	11,84 (0,65; 215,22) 0,026	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-183: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Veränderung der Haarfarbe – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse für PT Veränderung der Haarfarbe (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	36 (17,06%)	0 (0%)	0,17 (0,12; 0,22) <0,0001	30,99 (1,92; 499,44) <0,0001	37,23 (2,26; 613,65) <0,0001	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	22 (17,6%)	0 (0%)	0,18 (0,11; 0,24) <0,0001	20,00 (1,23; 323,90) 0,000	24,13 (1,44; 405,40) 0,000	NK
Weiblich (n = 120, 56)	26 (21,67%)	0 (0%)	0,22 (0,14; 0,29) <0,0001	24,97 (1,55; 402,47) <0,0001	31,69 (1,89; 530,15) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	33 (26,19%)	0 (0%)	0,26 (0,19; 0,34) <0,0001	26,91 (1,68; 430,86) <0,0001	36,19 (2,17; 603,09) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	15 (12,61%)	0 (0%)	0,13 (0,07; 0,19) <0,0001	16,02 (0,97; 263,24) 0,003	18,24 (1,07; 310,32) 0,003	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	46 (24,08%)	0 (0%)	0,24 (0,18; 0,30) <0,0001	39,72 (2,48; 636,81) <0,0001	52,09 (3,17; 856,55) <0,0001	NK
1 (n = 49, 28)	2 (4,08%)	0 (0%)	0,04 (-0,01; 0,10) 0,149	2,90 (0,14; 58,35) 0,531	3,00 (0,14; 64,74) 0,531	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	42 (21,76%)	0 (0%)	0,22 (0,16; 0,28) <0,0001	39,43 (2,45; 633,61) <0,0001	50,21 (3,05; 826,04) <0,0001	NK
> ULN (n = 51, 22)	6 (11,76%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	5,75 (0,34; 97,85) 0,169	6,43 (0,35; 119,25) 0,169	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	39 (24,68%)	0 (0%)	0,25 (0,18; 0,31) <0,0001	35,28 (2,20; 565,92) <0,0001	46,61 (2,82; 770,14) <0,0001	NK
> ULN (n = 87, 41)	9 (10,34%)	0 (0%)	0,10 (0,04; 0,17) 0,002	9,07 (0,54; 152,13) 0,057	10,04 (0,57; 176,92) 0,057	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	3 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,02; 0,58) 0,038	2,55 (0,17; 39,16) 0,528	3,27 (0,13; 82,04) 0,528	NK
Nein (n = 235, 108)	45 (19,15%)	0 (0%)	0,19 (0,14; 0,24) <0,0001	42,03 (2,61; 675,95) <0,0001	51,83 (3,16; 849,76) <0,0001	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	35 (25,74%)	0 (0%)	0,26 (0,18; 0,33) <0,0001	32,65 (2,04; 523,80) <0,0001	43,72 (2,63; 725,48) <0,0001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	12 (13,48%)	0 (0%)	0,13 (0,06; 0,21) 0,000	11,39 (0,69; 187,75) 0,018	13,06 (0,75; 226,35) 0,018	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	0 (0%)	0,05 (-0,05; 0,15) 0,305	1,43 (0,06; 32,05) 1,000	1,46 (0,05; 39,36) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	15 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,10; 0,26) <0,0001	16,58 (1,02; 270,86) 0,001	20,01 (1,17; 342,70) 0,001	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	33 (20,62%)	0 (0%)	0,21 (0,14; 0,27) <0,0001	27,88 (1,73; 448,46) <0,0001	34,95 (2,11; 579,37) <0,0001	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	31 (16,06%)	0 (0%)	0,16 (0,11; 0,21) <0,0001	29,88 (1,85; 482,87) <0,0001	35,47 (2,15; 586,57) <0,0001	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	15 (37,5%)	0 (0%)	0,38 (0,22; 0,53) <0,0001	10,59 (0,68; 165,59) 0,011	16,41 (0,91; 296,03) 0,011	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-185: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Vitiligo – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,334
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,693
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,088
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,429
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,289
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,682
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,465
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,891
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,370
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse für PT Vitiligo (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	40 (18,96%)	4 (4,49%)	0,14 (0,08; 0,21) <0,0001	4,22 (1,56; 11,44) 0,001	4,95 (1,71; 19,67) 0,001	3,47 (1,24; 9,72) 0,018
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	22 (17,6%)	1 (1,82%)	0,16 (0,08; 0,23) <0,0001	9,68 (1,34; 70,02) 0,003	11,44 (1,75; 483,65) 0,003	7,79 (1,05; 58,08) 0,045
Weiblich (n = 120, 56)	18 (15%)	3 (5,36%)	0,10 (0,01; 0,18) 0,030	2,80 (0,86; 9,12) 0,082	3,10 (0,85; 17,17) 0,082	2,35 (0,69; 7,99) 0,172
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	17 (13,49%)	1 (2%)	0,11 (0,04; 0,19) 0,002	6,75 (0,92; 49,35) 0,026	7,59 (1,13; 325,34) 0,026	4,69 (0,62; 35,55) 0,135
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	23 (19,33%)	3 (4,92%)	0,14 (0,05; 0,23) 0,002	3,93 (1,23; 12,57) 0,012	4,60 (1,30; 24,98) 0,012	3,53 (1,06; 11,79) 0,040
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	28 (14,66%)	3 (3,7%)	0,11 (0,04; 0,17) 0,001	3,96 (1,24; 12,65) 0,011	4,45 (1,31; 23,55) 0,011	3,14 (0,95; 10,38) 0,061
1 (n = 49, 28)	12 (24,49%)	0 (0%)	0,24 (0,12; 0,37) <0,0001	14,50 (0,89; 235,94) 0,003	19,00 (1,08; 334,57) 0,003	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	35 (18,13%)	3 (3,37%)	0,15 (0,08; 0,21) <0,0001	5,38 (1,70; 17,03) 0,001	6,32 (1,91; 33,05) 0,001	4,46 (1,37; 14,55) 0,013
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8%)	1 (4,55%)	0,05 (-0,07; 0,17) 0,388	2,16 (0,27; 17,40) 0,661	2,26 (0,23; 112,97) 0,661	1,76 (0,20; 15,07) 0,607
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	31 (19,62%)	2 (2,86%)	0,17 (0,09; 0,24) <0,0001	6,87 (1,69; 27,90) 0,000	8,25 (1,99; 73,11) 0,000	5,66 (1,35; 23,75) 0,018
> ULN (n = 87, 41)	9 (10,34%)	2 (4,88%)	0,05 (-0,04; 0,15) 0,244	2,12 (0,48; 9,38) 0,501	2,24 (0,43; 22,27) 0,501	1,75 (0,38; 8,11) 0,477
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	39 (16,6%)	4 (3,7%)	0,13 (0,07; 0,19) <0,0001	4,48 (1,64; 12,22) 0,000	5,16 (1,79; 20,40) 0,000	3,59 (1,28; 10,09) 0,015
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	25 (18,38%)	2 (3,23%)	0,15 (0,07; 0,23) 0,000	5,70 (1,39; 23,31) 0,003	6,71 (1,58; 60,45) 0,003	4,40 (1,04; 18,69) 0,044
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	12 (13,48%)	2 (5%)	0,08 (-0,01; 0,18) 0,090	2,70 (0,63; 11,49) 0,223	2,94 (0,61; 28,38) 0,223	2,23 (0,50; 10,01) 0,295
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15%)	0 (0%)	0,15 (-0,01; 0,31) 0,060	3,33 (0,19; 58,55) 0,532	3,80 (0,18; 81,59) 0,532	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	14 (16,47%)	2 (4,44%)	0,12 (0,02; 0,22) 0,018	3,71 (0,88; 15,59) 0,053	4,20 (0,90; 39,89) 0,053	2,92 (0,66; 12,91) 0,158
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	26 (16,25%)	2 (3,03%)	0,13 (0,06; 0,20) 0,000	5,36 (1,31; 21,95) 0,007	6,17 (1,47; 55,25) 0,007	4,52 (1,07; 19,09) 0,040
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	29 (15,03%)	4 (4,4%)	0,11 (0,04; 0,17) 0,002	3,42 (1,24; 9,43) 0,009	3,83 (1,29; 15,48) 0,009	2,74 (0,96; 7,82) 0,059
Ipilimumab (n = 40, 13)	11 (27,5%)	0 (0%)	0,28 (0,14; 0,41) <0,0001	7,85 (0,49; 124,79) 0,047	10,53 (0,58; 192,02) 0,047	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-187: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,999
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,536
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,825
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,731
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,083
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,004
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,321
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,514
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,757
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,125
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	117 (55,45%)	15 (16,85%)	0,39 (0,28; 0,49) <0,0001	3,29 (2,04; 5,30) <0,0001	6,10 (3,22; 12,22) <0,0001	4,33 (2,52; 7,42) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	61 (48,8%)	8 (14,55%)	0,34 (0,21; 0,47) <0,0001	3,36 (1,72; 6,53) <0,0001	5,55 (2,35; 14,74) <0,0001	4,29 (2,05; 8,98) 0,000
Weiblich (n = 120, 56)	70 (58,33%)	7 (12,5%)	0,46 (0,33; 0,58) <0,0001	4,67 (2,30; 9,48) <0,0001	9,67 (3,93; 27,43) <0,0001	6,30 (2,89; 13,73) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	66 (52,38%)	6 (12%)	0,40 (0,28; 0,53) <0,0001	4,37 (2,02; 9,42) <0,0001	7,98 (3,09; 24,57) <0,0001	5,80 (2,51; 13,41) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	65 (54,62%)	9 (14,75%)	0,40 (0,27; 0,52) <0,0001	3,70 (1,98; 6,92) <0,0001	6,88 (3,01; 17,36) <0,0001	4,83 (2,40; 9,71) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	104 (54,45%)	12 (14,81%)	0,40 (0,29; 0,50) <0,0001	3,68 (2,15; 6,29) <0,0001	6,83 (3,39; 14,77) <0,0001	4,84 (2,66; 8,81) <0,0001
1 (n = 49, 28)	23 (46,94%)	3 (10,71%)	0,36 (0,18; 0,54) <0,0001	4,38 (1,44; 13,29) 0,001	7,20 (1,83; 42,07) 0,001	5,58 (1,67; 18,60) 0,005

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	99 (51,3%)	14 (15,73%)	0,36 (0,25; 0,46) <0,0001	3,26 (1,98; 5,38) <0,0001	5,61 (2,90; 11,51) <0,0001	4,18 (2,38; 7,32) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	31 (60,78%)	1 (4,55%)	0,56 (0,40; 0,72) <0,0001	13,37 (1,95; 91,90) <0,0001	31,20 (4,35; 1377,93) <0,0001	18,87 (2,57; 138,46) 0,004
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	76 (48,1%)	13 (18,57%)	0,30 (0,18; 0,42) <0,0001	2,59 (1,55; 4,34) <0,0001	4,04 (1,99; 8,71) <0,0001	3,14 (1,74; 5,67) 0,000
> ULN (n = 87, 41)	55 (63,22%)	2 (4,88%)	0,58 (0,46; 0,70) <0,0001	12,96 (3,32; 50,55) <0,0001	32,65 (7,60; 294,74) <0,0001	19,63 (4,78; 80,62) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	6 (60%)	0 (0%)	0,60 (0,30; 0,90) 0,000	4,73 (0,34; 66,18) 0,192	10,11 (0,41; 247,49) 0,192	NK
Nein (n = 235, 108)	125 (53,19%)	15 (13,89%)	0,39 (0,30; 0,48) <0,0001	3,83 (2,36; 6,22) <0,0001	7,01 (3,77; 13,81) <0,0001	4,97 (2,91; 8,51) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	72 (52,94%)	10 (16,13%)	0,37 (0,24; 0,49) <0,0001	3,28 (1,82; 5,92) <0,0001	5,80 (2,64; 13,89) <0,0001	4,33 (2,23; 8,41) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	45 (50,56%)	3 (7,5%)	0,43 (0,30; 0,56) <0,0001	6,74 (2,23; 20,41) <0,0001	12,40 (3,53; 67,30) <0,0001	8,23 (2,55; 26,53) 0,000
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	14 (70%)	2 (22,22%)	0,48 (0,14; 0,82) 0,006	3,15 (0,90; 11,05) 0,041	7,52 (1,03; 95,27) 0,041	11,14 (1,45; 85,66) 0,021

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	59 (69,41%)	8 (17,78%)	0,52 (0,37; 0,66) <0,0001	3,90 (2,05; 7,43) <0,0001	10,28 (4,03; 29,25) <0,0001	5,72 (2,73; 12,01) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	72 (45%)	7 (10,61%)	0,34 (0,24; 0,45) <0,0001	4,24 (2,06; 8,73) <0,0001	6,85 (2,88; 18,87) <0,0001	5,33 (2,45; 11,60) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	6 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,22; 0,78) 0,001	8,00 (0,52; 123,68) 0,044	15,00 (0,70; 320,64) 0,044	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	96 (49,74%)	14 (15,38%)	0,34 (0,24; 0,45) <0,0001	3,23 (1,96; 5,34) <0,0001	5,41 (2,80; 11,09) <0,0001	4,05 (2,31; 7,11) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	29 (72,5%)	1 (7,69%)	0,65 (0,45; 0,85) <0,0001	9,43 (1,42; 62,56) <0,0001	29,47 (3,62; 1385,69) <0,0001	16,17 (2,19; 119,62) 0,006
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie. Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar. b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-189: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypertonie – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,076
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,481
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,752
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,939
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,039
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,670
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,286
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,044
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,415
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für PT Hypertonie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	83 (39,34%)	3 (3,37%)	0,36 (0,28; 0,44) <0,0001	11,67 (3,79; 35,94) <0,0001	18,47 (5,80; 94,34) <0,0001	14,32 (4,52; 45,34) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	41 (32,8%)	0 (0%)	0,33 (0,25; 0,41) <0,0001	36,89 (2,31; 589,07) <0,0001	54,51 (3,29; 904,58) <0,0001	NK
Weiblich (n = 120, 56)	54 (45%)	3 (5,36%)	0,40 (0,29; 0,50) <0,0001	8,40 (2,74; 25,71) <0,0001	14,28 (4,25; 75,37) <0,0001	10,89 (3,40; 34,87) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	49 (38,89%)	2 (4%)	0,35 (0,25; 0,45) <0,0001	9,72 (2,46; 38,47) <0,0001	15,10 (3,67; 134,31) <0,0001	12,06 (2,93; 49,65) 0,001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	46 (38,66%)	1 (1,64%)	0,37 (0,28; 0,46) <0,0001	23,58 (3,33; 166,89) <0,0001	37,33 (5,99; 1538,59) <0,0001	28,72 (3,96; 208,36) 0,001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	75 (39,27%)	2 (2,47%)	0,37 (0,29; 0,45) <0,0001	15,90 (4,00; 63,21) <0,0001	25,34 (6,44; 218,32) <0,0001	19,42 (4,77; 79,14) <0,0001
1 (n = 49, 28)	17 (34,69%)	1 (3,57%)	0,31 (0,16; 0,46) <0,0001	9,71 (1,36; 69,15) 0,002	13,98 (1,94; 619,30) 0,002	11,67 (1,55; 87,75) 0,017

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	66 (34,2%)	2 (2,25%)	0,32 (0,25; 0,39) <0,0001	15,22 (3,81; 60,74) <0,0001	22,45 (5,70; 193,66) <0,0001	18,21 (4,46; 74,37) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	28 (54,9%)	1 (4,55%)	0,50 (0,34; 0,67) <0,0001	12,08 (1,75; 83,30) <0,0001	24,65 (3,45; 1087,83) <0,0001	16,18 (2,20; 119,07) 0,006
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	52 (32,91%)	3 (4,29%)	0,29 (0,20; 0,37) <0,0001	7,68 (2,48; 23,75) <0,0001	10,87 (3,31; 56,60) <0,0001	8,92 (2,78; 28,58) 0,000
> ULN (n = 87, 41)	43 (49,43%)	0 (0%)	0,49 (0,39; 0,60) <0,0001	41,52 (2,62; 658,25) <0,0001	81,13 (4,84; 1360,71) <0,0001	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	4 (40%)	0 (0%)	0,40 (0,10; 0,70) 0,010	3,27 (0,22; 48,13) 0,497	4,85 (0,20; 118,62) 0,497	NK
Nein (n = 235, 108)	91 (38,72%)	3 (2,78%)	0,36 (0,29; 0,43) <0,0001	13,94 (4,52; 43,04) <0,0001	21,98 (6,98; 111,78) <0,0001	17,08 (5,40; 53,97) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	49 (36,03%)	2 (3,23%)	0,33 (0,24; 0,42) <0,0001	11,17 (2,81; 44,47) <0,0001	16,74 (4,11; 147,29) <0,0001	13,58 (3,30; 55,85) 0,000
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	33 (37,08%)	0 (0%)	0,37 (0,27; 0,47) <0,0001	30,52 (1,92; 486,07) <0,0001	48,03 (2,86; 806,92) <0,0001	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	13 (65%)	1 (11,11%)	0,54 (0,25; 0,83) 0,000	5,85 (0,90; 38,17) 0,014	13,48 (1,36; 705,30) 0,014	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	38 (44,71%)	0 (0%)	0,45 (0,34; 0,55) <0,0001	41,19 (2,59; 655,09) <0,0001	73,76 (4,40; 1236,52) <0,0001	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	57 (35,62%)	3 (4,55%)	0,31 (0,22; 0,40) <0,0001	7,84 (2,54; 24,14) <0,0001	11,53 (3,51; 59,99) <0,0001	9,17 (2,87; 29,30) 0,000
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	0 (0%)	0,42 (0,14; 0,70) 0,003	6,77 (0,43; 106,72) 0,106	11,00 (0,51; 236,24) 0,106	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	68 (35,23%)	3 (3,3%)	0,32 (0,24; 0,40) <0,0001	10,69 (3,46; 33,05) <0,0001	15,84 (4,94; 81,24) <0,0001	12,70 (3,99; 40,38) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	22 (55%)	0 (0%)	0,55 (0,40; 0,70) <0,0001	15,37 (1,00; 237,02) 0,000	32,84 (1,83; 590,25) 0,000	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-191: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautrötung – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,279
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,105
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,376
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,572
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,186
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,816
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,445
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,538
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,916
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-192: Subgruppenanalyse für PT Hautrötung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	25 (11,85%)	1 (1,12%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	10,55 (1,45; 76,63) 0,001	11,77 (1,86; 490,03) 0,001	10,47 (1,42; 77,36) 0,021
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	14 (11,2%)	1 (1,82%)	0,09 (0,03; 0,16) 0,005	6,16 (0,83; 45,69) 0,040	6,76 (0,98; 292,86) 0,040	6,40 (0,84; 48,69) 0,073
Weiblich (n = 120, 56)	11 (9,17%)	0 (0%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,001	10,83 (0,65; 180,66) 0,018	11,87 (0,69; 205,09) 0,018	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	8 (6,35%)	1 (2%)	0,04 (-0,01; 0,10) 0,139	3,17 (0,41; 24,73) 0,449	3,30 (0,42; 150,28) 0,449	3,21 (0,40; 25,68) 0,271
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	17 (14,29%)	0 (0%)	0,14 (0,08; 0,21) <0,0001	18,08 (1,11; 295,70) 0,001	21,00 (1,24; 355,46) 0,001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	17 (8,9%)	1 (1,23%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,001	7,21 (0,98; 53,27) 0,017	7,78 (1,18; 330,21) 0,017	7,14 (0,95; 53,69) 0,056
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	21 (10,88%)	1 (1,12%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	9,68 (1,32; 70,86) 0,003	10,69 (1,66; 448,43) 0,003	9,50 (1,28; 70,73) 0,028
> ULN (n = 51, 22)	4 (7,84%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 0,15) 0,037	3,98 (0,22; 70,93) 0,308	4,26 (0,22; 82,64) 0,308	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	11 (6,96%)	1 (1,43%)	0,06 (0,01; 0,10) 0,025	4,87 (0,64; 37,02) 0,111	5,14 (0,72; 225,20) 0,111	4,70 (0,61; 36,52) 0,139
> ULN (n = 87, 41)	14 (16,09%)	0 (0%)	0,16 (0,08; 0,24) <0,0001	13,84 (0,85; 226,50) 0,005	16,37 (0,95; 281,61) 0,005	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	24 (10,21%)	1 (0,93%)	0,09 (0,05; 0,14) <0,0001	11,03 (1,51; 80,48) 0,001	12,12 (1,92; 504,00) 0,001	10,83 (1,46; 80,19) 0,020
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	11 (8,09%)	1 (1,61%)	0,06 (0,01; 0,12) 0,022	5,01 (0,66; 37,99) 0,108	5,34 (0,74; 234,55) 0,108	4,86 (0,63; 37,72) 0,131
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	11 (12,36%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,19) 0,000	10,48 (0,63; 173,55) 0,017	11,87 (0,68; 206,53) 0,017	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15%)	0 (0%)	0,15 (-0,01; 0,31) 0,060	3,33 (0,19; 58,55) 0,532	3,80 (0,18; 81,59) 0,532	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	19 (22,35%)	1 (2,22%)	0,20 (0,10; 0,30) <0,0001	10,06 (1,39; 72,72) 0,002	12,51 (1,85; 536,72) 0,002	10,58 (1,42; 79,14) 0,022
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	6 (3,75%)	0 (0%)	0,04 (0,01; 0,07) 0,013	5,41 (0,31; 94,68) 0,184	5,60 (0,31; 100,76) 0,184	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	22 (11,4%)	1 (1,1%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	10,37 (1,42; 75,77) 0,002	11,52 (1,80; 482,09) 0,002	10,25 (1,38; 76,16) 0,023
Ipilimumab (n = 40, 13)	3 (7,5%)	0 (0%)	0,08 (-0,01; 0,16) 0,072	2,39 (0,13; 43,46) 0,567	2,52 (0,12; 52,04) 0,567	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 , aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Tabelle 4-193: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,712
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,052
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,141
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,150
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,548
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,731
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,623
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,352
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,585
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

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

Tabelle 4-194: Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	18 (8,53%)	1 (1,12%)	0,07 (0,03; 0,12) 0,001	7,59 (1,03; 56,01) 0,017	8,17 (1,25; 345,28) 0,017	7,51 (1,00; 56,30) 0,050
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	8 (6,4%)	1 (1,82%)	0,05 (-0,01; 0,10) 0,106	3,52 (0,45; 27,47) 0,279	3,67 (0,47; 166,71) 0,279	3,36 (0,42; 26,93) 0,253
Weiblich (n = 120, 56)	13 (10,83%)	1 (1,79%)	0,09 (0,02; 0,16) 0,007	6,07 (0,81; 45,24) 0,040	6,64 (0,95; 288,70) 0,040	6,30 (0,82; 48,15) 0,076
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	8 (6,35%)	2 (4%)	0,02 (-0,05; 0,09) 0,505	1,59 (0,35; 7,22) 0,727	1,62 (0,31; 16,24) 0,727	1,56 (0,33; 7,36) 0,572
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	13 (10,92%)	0 (0%)	0,11 (0,05; 0,17) 0,000	13,95 (0,84; 230,78) 0,005	15,59 (0,91; 266,89) 0,005	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	14 (7,33%)	2 (2,47%)	0,05 (0,00; 0,10) 0,057	2,97 (0,69; 12,77) 0,161	3,11 (0,69; 28,89) 0,161	3,03 (0,69; 13,34) 0,142
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	12 (6,22%)	2 (2,25%)	0,04 (-0,01; 0,09) 0,090	2,77 (0,63; 12,10) 0,238	2,88 (0,62; 27,01) 0,238	2,79 (0,62; 12,46) 0,179
> ULN (n = 51, 22)	9 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	8,40 (0,51; 138,36) 0,050	10,06 (0,56; 180,89) 0,050	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	6 (3,8%)	1 (1,43%)	0,02 (-0,02; 0,06) 0,255	2,66 (0,33; 21,67) 0,679	2,71 (0,32; 127,00) 0,679	2,71 (0,33; 22,49) 0,357
> ULN (n = 87, 41)	15 (17,24%)	1 (2,44%)	0,15 (0,06; 0,24) 0,002	7,07 (0,97; 51,71) 0,020	8,24 (1,18; 358,86) 0,020	6,96 (0,92; 52,74) 0,060
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	20 (8,51%)	2 (1,85%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,003	4,60 (1,09; 19,31) 0,018	4,91 (1,16; 44,15) 0,018	4,59 (1,07; 19,63) 0,040
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	6 (4,41%)	1 (1,61%)	0,03 (-0,02; 0,07) 0,239	2,74 (0,34; 22,24) 0,437	2,80 (0,33; 131,52) 0,437	2,69 (0,32; 22,37) 0,359
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	11 (12,36%)	1 (2,5%)	0,10 (0,01; 0,18) 0,021	4,94 (0,66; 37,00) 0,103	5,45 (0,74; 242,45) 0,103	5,22 (0,67; 40,43) 0,114
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	4 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,02; 0,38) 0,025	4,29 (0,25; 72,12) 0,280	5,18 (0,25; 107,13) 0,280	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	3 (3,53%)	0 (0%)	0,04 (0,00; 0,07) 0,078	3,74 (0,20; 70,93) 0,551	3,86 (0,20; 76,41) 0,551	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	18 (11,25%)	2 (3,03%)	0,08 (0,02; 0,15) 0,012	3,71 (0,89; 15,55) 0,069	4,04 (0,92; 36,90) 0,069	3,77 (0,87; 16,25) 0,075
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	13 (6,74%)	1 (1,1%)	0,06 (0,02; 0,10) 0,008	6,13 (0,81; 46,14) 0,042	6,47 (0,94; 278,93) 0,042	6,10 (0,80; 46,66) 0,081
Ipilimumab (n = 40, 13)	6 (15%)	1 (7,69%)	0,07 (-0,11; 0,26) 0,432	1,95 (0,26; 14,74) 0,667	2,09 (0,22; 105,36) 0,667	2,17 (0,26; 18,04) 0,474
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-195: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-196: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	34 (16,11%)	0 (0%)	0,16 (0,11; 0,21) <0,0001	29,29 (1,82; 472,60) <0,0001	34,79 (2,11; 574,09) <0,0001	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	24 (19,2%)	0 (0%)	0,19 (0,12; 0,26) <0,0001	21,78 (1,35; 351,81) <0,0001	26,79 (1,60; 449,08) <0,0001	NK
Weiblich (n = 120, 56)	25 (20,83%)	0 (0%)	0,21 (0,14; 0,28) <0,0001	24,02 (1,49; 387,68) <0,0001	30,17 (1,80; 505,28) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	27 (21,43%)	0 (0%)	0,21 (0,14; 0,29) <0,0001	22,09 (1,37; 355,29) <0,0001	27,91 (1,67; 467,09) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	22 (18,49%)	0 (0%)	0,18 (0,12; 0,25) <0,0001	23,25 (1,43; 376,88) <0,0001	28,38 (1,69; 476,49) <0,0001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	42 (21,99%)	0 (0%)	0,22 (0,16; 0,28) <0,0001	36,30 (2,26; 582,85) <0,0001	46,34 (2,81; 762,88) <0,0001	NK
1 (n = 49, 28)	7 (14,29%)	0 (0%)	0,14 (0,04; 0,24) 0,004	8,70 (0,52; 146,83) 0,044	10,06 (0,55; 183,14) 0,044	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	40 (20,73%)	0 (0%)	0,21 (0,15; 0,26) <0,0001	37,58 (2,34; 604,28) <0,0001	47,23 (2,87; 777,48) <0,0001	NK
> ULN (n = 51, 22)	9 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	8,40 (0,51; 138,36) 0,050	10,06 (0,56; 180,89) 0,050	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	39 (24,68%)	0 (0%)	0,25 (0,18; 0,31) <0,0001	35,28 (2,20; 565,92) <0,0001	46,61 (2,82; 770,14) <0,0001	NK
> ULN (n = 87, 41)	10 (11,49%)	0 (0%)	0,11 (0,05; 0,18) 0,001	10,02 (0,60; 167,00) 0,030	11,25 (0,64; 196,76) 0,030	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	48 (20,43%)	0 (0%)	0,20 (0,15; 0,26) <0,0001	44,80 (2,79; 719,84) <0,0001	56,13 (3,43; 919,48) <0,0001	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	36 (26,47%)	0 (0%)	0,26 (0,19; 0,34) <0,0001	33,57 (2,09; 538,26) <0,0001	45,40 (2,74; 752,99) <0,0001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	10 (11,24%)	0 (0%)	0,11 (0,05; 0,18) 0,001	9,57 (0,57; 159,36) 0,031	10,70 (0,61; 187,22) 0,031	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15%)	0 (0%)	0,15 (-0,01; 0,31) 0,060	3,33 (0,19; 58,55) 0,532	3,80 (0,18; 81,59) 0,532	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	17 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,11; 0,29) <0,0001	18,72 (1,15; 304,26) 0,001	23,25 (1,36; 396,35) 0,001	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	32 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,14; 0,26) <0,0001	27,05 (1,68; 435,35) <0,0001	33,64 (2,03; 558,03) <0,0001	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	7 (58,33%)	0 (0%)	0,58 (0,30; 0,86) <0,0001	9,23 (0,61; 140,67) 0,017	20,45 (0,95; 439,28) 0,017	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	30 (15,54%)	0 (0%)	0,16 (0,10; 0,21) <0,0001	28,93 (1,79; 467,88) <0,0001	34,14 (2,06; 564,86) <0,0001	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	12 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,16; 0,44) <0,0001	8,54 (0,54; 134,99) 0,026	11,84 (0,65; 215,22) 0,026	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-197: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-198: Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	17 (8,06%)	0 (0%)	0,08 (0,04; 0,12) <0,0001	14,86 (0,90; 244,41) 0,004	16,11 (0,96; 270,82) 0,004	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	7 (5,6%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,10) 0,006	6,67 (0,39; 114,72) 0,102	7,03 (0,39; 125,21) 0,102	NK
Weiblich (n = 120, 56)	16 (13,33%)	0 (0%)	0,13 (0,07; 0,19) <0,0001	15,55 (0,95; 254,57) 0,003	17,84 (1,05; 302,98) 0,003	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	13 (10,32%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,16) 0,000	10,84 (0,66; 179,00) 0,021	12,01 (0,70; 206,05) 0,021	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	10,85 (0,65; 182,11) 0,017	11,79 (0,68; 204,76) 0,017	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	20 (10,47%)	0 (0%)	0,10 (0,06; 0,15) <0,0001	17,51 (1,07; 286,08) 0,001	19,48 (1,16; 326,17) 0,001	NK
1 (n = 49, 28)	3 (6,12%)	0 (0%)	0,06 (-0,01; 0,13) 0,074	4,06 (0,22; 75,86) 0,297	4,29 (0,21; 86,15) 0,297	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	18 (9,33%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,13) <0,0001	17,16 (1,05; 281,67) 0,001	18,87 (1,12; 316,74) 0,001	NK
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,18) 0,019	4,87 (0,28; 84,38) 0,314	5,32 (0,28; 100,53) 0,314	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	19 (12,03%)	0 (0%)	0,12 (0,07; 0,17) <0,0001	17,42 (1,07; 284,43) 0,001	19,71 (1,17; 331,24) 0,001	NK
> ULN (n = 87, 41)	4 (4,6%)	0 (0%)	0,05 (0,00; 0,09) 0,041	4,30 (0,24; 77,95) 0,305	4,47 (0,24; 85,07) 0,305	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	22 (9,36%)	0 (0%)	0,09 (0,06; 0,13) <0,0001	20,78 (1,27; 339,48) 0,000	22,87 (1,37; 380,61) 0,000	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	19 (13,97%)	0 (0%)	0,14 (0,08; 0,20) <0,0001	17,93 (1,10; 292,34) 0,001	20,74 (1,23; 349,39) 0,001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	3 (3,37%)	0 (0%)	0,03 (0,00; 0,07) 0,078	3,19 (0,17; 60,33) 0,552	3,28 (0,17; 64,96) 0,552	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	0 (0%)	0,05 (-0,05; 0,15) 0,305	1,43 (0,06; 32,05) 1,000	1,46 (0,05; 39,36) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	6 (7,06%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,13) 0,011	6,95 (0,40; 120,70) 0,092	7,44 (0,41; 135,15) 0,092	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	17 (10,62%)	0 (0%)	0,11 (0,06; 0,15) <0,0001	14,57 (0,89; 238,72) 0,004	16,22 (0,96; 273,80) 0,004	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	16 (8,29%)	0 (0%)	0,08 (0,04; 0,12) <0,0001	15,65 (0,95; 258,00) 0,002	17,01 (1,01; 286,78) 0,002	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	5 (12,5%)	0 (0%)	0,13 (0,02; 0,23) 0,017	3,76 (0,22; 63,70) 0,317	4,18 (0,22; 80,90) 0,317	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-199: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-200: Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	12 (5,69%)	0 (0%)	0,06 (0,03; 0,09) 0,000	10,61 (0,64; 177,33) 0,021	11,22 (0,66; 191,53) 0,021	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	13 (10,4%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,16) 0,000	12,00 (0,73; 198,34) 0,010	13,32 (0,78; 228,20) 0,010	NK
Weiblich (n = 120, 56)	8 (6,67%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,003	8,01 (0,47; 136,35) 0,057	8,54 (0,48; 150,59) 0,057	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	14 (11,11%)	0 (0%)	0,11 (0,06; 0,17) <0,0001	11,65 (0,71; 191,59) 0,011	13,02 (0,76; 222,53) 0,011	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	7 (5,88%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,10) 0,006	7,75 (0,45; 133,48) 0,097	8,20 (0,46; 146,02) 0,097	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	18 (9,42%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,14) <0,0001	15,80 (0,96; 259,10) 0,002	17,38 (1,03; 291,99) 0,002	NK
1 (n = 49, 28)	3 (6,12%)	0 (0%)	0,06 (-0,01; 0,13) 0,074	4,06 (0,22; 75,86) 0,297	4,29 (0,21; 86,15) 0,297	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	20 (10,36%)	0 (0%)	0,10 (0,06; 0,15) <0,0001	19,02 (1,16; 310,99) 0,001	21,15 (1,26; 353,78) 0,001	NK
> ULN (n = 51, 22)	1 (1,96%)	0 (0%)	0,02 (-0,02; 0,06) 0,313	1,33 (0,06; 31,36) 1,000	1,34 (0,05; 34,09) 1,000	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	16 (10,13%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	14,74 (0,90; 242,22) 0,004	16,33 (0,97; 276,10) 0,004	NK
> ULN (n = 87, 41)	5 (5,75%)	0 (0%)	0,06 (0,01; 0,11) 0,021	5,25 (0,30; 92,75) 0,176	5,53 (0,30; 102,50) 0,176	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	21 (8,94%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,13) <0,0001	19,86 (1,21; 324,85) 0,000	21,75 (1,31; 362,50) 0,000	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	14 (10,29%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	13,34 (0,81; 220,04) 0,006	14,80 (0,87; 252,15) 0,006	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	5 (5,62%)	0 (0%)	0,06 (0,01; 0,10) 0,021	5,01 (0,28; 88,51) 0,323	5,27 (0,28; 97,68) 0,323	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	12 (14,12%)	0 (0%)	0,14 (0,07; 0,22) 0,000	13,37 (0,81; 220,77) 0,008	15,48 (0,89; 267,77) 0,008	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	9 (5,62%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,09) 0,002	7,91 (0,47; 133,92) 0,062	8,34 (0,48; 145,40) 0,062	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	13 (6,74%)	0 (0%)	0,07 (0,03; 0,10) 0,000	12,80 (0,77; 213,05) 0,011	13,69 (0,80; 232,84) 0,011	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	4 (10%)	0 (0%)	0,10 (0,01; 0,19) 0,035	3,07 (0,18; 53,56) 0,561	3,33 (0,17; 66,05) 0,561	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-201: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Pruritus – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-202: Subgruppenanalyse für PT Pruritus (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	10 (4,74%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,08) 0,001	8,92 (0,53; 150,51) 0,037	9,33 (0,54; 160,93) 0,037	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	3 (2,4%)	0 (0%)	0,02 (0,00; 0,05) 0,080	3,11 (0,16; 59,23) 0,554	3,17 (0,16; 62,45) 0,554	NK
Weiblich (n = 120, 56)	8 (6,67%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,003	8,01 (0,47; 136,35) 0,057	8,54 (0,48; 150,59) 0,057	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	4 (3,17%)	0 (0%)	0,03 (0,00; 0,06) 0,042	3,61 (0,20; 65,92) 0,579	3,71 (0,20; 70,19) 0,579	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	7 (5,88%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,10) 0,006	7,75 (0,45; 133,48) 0,097	8,20 (0,46; 146,02) 0,097	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	9 (4,71%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,08) 0,002	8,11 (0,48; 137,79) 0,062	8,48 (0,49; 147,54) 0,062	NK
1 (n = 49, 28)	2 (4,08%)	0 (0%)	0,04 (-0,01; 0,10) 0,149	2,90 (0,14; 58,35) 0,531	3,00 (0,14; 64,74) 0,531	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	7 (3,63%)	0 (0%)	0,04 (0,01; 0,06) 0,007	6,96 (0,40; 120,52) 0,102	7,20 (0,41; 127,45) 0,102	NK
> ULN (n = 51, 22)	4 (7,84%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 0,15) 0,037	3,98 (0,22; 70,93) 0,308	4,26 (0,22; 82,64) 0,308	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	9 (5,7%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,09) 0,002	8,48 (0,50; 143,77) 0,060	8,96 (0,51; 156,13) 0,060	NK
> ULN (n = 87, 41)	2 (2,3%)	0 (0%)	0,02 (-0,01; 0,05) 0,153	2,39 (0,12; 48,61) 1,000	2,43 (0,11; 51,71) 1,000	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	11 (4,68%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,07) 0,001	10,62 (0,63; 178,63) 0,020	11,12 (0,65; 190,40) 0,020	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	9 (6,62%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,002	8,74 (0,52; 147,78) 0,059	9,31 (0,53; 162,62) 0,059	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	2 (2,25%)	0 (0%)	0,02 (-0,01; 0,05) 0,153	2,28 (0,11; 46,39) 1,000	2,31 (0,11; 49,32) 1,000	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	4 (4,71%)	0 (0%)	0,05 (0,00; 0,09) 0,040	4,81 (0,26; 87,47) 0,298	5,02 (0,26; 95,45) 0,298	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	7 (4,38%)	0 (0%)	0,04 (0,01; 0,08) 0,007	6,24 (0,36; 107,75) 0,109	6,50 (0,37; 115,44) 0,109	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	5 (2,59%)	0 (0%)	0,03 (0,00; 0,05) 0,023	5,22 (0,29; 93,34) 0,180	5,34 (0,29; 97,61) 0,180	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	4 (10%)	0 (0%)	0,10 (0,01; 0,19) 0,035	3,07 (0,18; 53,56) 0,561	3,33 (0,17; 66,05) 0,561	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-203: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,444
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,161
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,219
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,266
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,041
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,713
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,744
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,595
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,608
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.	

Tabelle 4-204: Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	24 (11,37%)	3 (3,37%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,006	3,37 (1,04; 10,92) 0,027	3,67 (1,07; 19,53) 0,027	3,10 (0,93; 10,34) 0,065
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	13 (10,4%)	2 (3,64%)	0,07 (-0,01; 0,14) 0,069	2,86 (0,67; 12,25) 0,155	3,06 (0,66; 28,91) 0,155	2,56 (0,57; 11,46) 0,218
Weiblich (n = 120, 56)	15 (12,5%)	1 (1,79%)	0,11 (0,04; 0,18) 0,002	7,00 (0,95; 51,68) 0,023	7,80 (1,14; 336,19) 0,023	6,80 (0,90; 51,59) 0,064
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	11 (8,73%)	0 (0%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,001	9,24 (0,55; 153,83) 0,035	10,06 (0,58; 173,98) 0,035	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	17 (14,29%)	3 (4,92%)	0,09 (0,01; 0,18) 0,027	2,90 (0,89; 9,53) 0,079	3,20 (0,87; 17,78) 0,079	2,65 (0,77; 9,07) 0,121
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	21 (10,99%)	3 (3,7%)	0,07 (0,01; 0,13) 0,018	2,97 (0,91; 9,68) 0,062	3,20 (0,92; 17,25) 0,062	2,87 (0,85; 9,64) 0,089
1 (n = 49, 28)	5 (10,2%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,19) 0,018	6,38 (0,37; 111,26) 0,152	7,04 (0,38; 132,34) 0,152	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	23 (11,92%)	3 (3,37%)	0,09 (0,03; 0,14) 0,005	3,54 (1,09; 11,47) 0,025	3,86 (1,12; 20,66) 0,025	3,29 (0,98; 11,02) 0,053
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,18) 0,019	4,87 (0,28; 84,38) 0,314	5,32 (0,28; 100,53) 0,314	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	15 (9,49%)	3 (4,29%)	0,05 (-0,01; 0,12) 0,121	2,22 (0,66; 7,41) 0,286	2,34 (0,63; 13,01) 0,286	1,94 (0,56; 6,76) 0,299
> ULN (n = 87, 41)	13 (14,94%)	0 (0%)	0,15 (0,07; 0,22) <0,0001	12,89 (0,78; 211,62) 0,009	15,04 (0,87; 259,53) 0,009	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	27 (11,49%)	3 (2,78%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,001	4,14 (1,28; 13,34) 0,007	4,53 (1,35; 23,86) 0,007	3,86 (1,17; 12,75) 0,027
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	15 (11,03%)	2 (3,23%)	0,08 (0,01; 0,15) 0,026	3,42 (0,81; 14,50) 0,099	3,70 (0,82; 34,40) 0,099	3,00 (0,68; 13,23) 0,147
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	11 (12,36%)	1 (2,5%)	0,10 (0,01; 0,18) 0,021	4,94 (0,66; 37,00) 0,103	5,45 (0,74; 242,45) 0,103	4,98 (0,64; 38,59) 0,125
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	13 (15,29%)	2 (4,44%)	0,11 (0,01; 0,21) 0,029	3,44 (0,81; 14,59) 0,085	3,85 (0,81; 36,74) 0,085	3,00 (0,67; 13,41) 0,149
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	15 (9,38%)	1 (1,52%)	0,08 (0,02; 0,13) 0,004	6,19 (0,83; 45,90) 0,044	6,69 (0,99; 287,01) 0,044	6,33 (0,84; 47,91) 0,074
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	22 (11,4%)	3 (3,3%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,006	3,46 (1,06; 11,26) 0,025	3,76 (1,09; 20,15) 0,025	3,23 (0,96; 10,81) 0,058
Ipilimumab (n = 40, 13)	5 (12,5%)	0 (0%)	0,13 (0,02; 0,23) 0,017	3,76 (0,22; 63,70) 0,317	4,18 (0,22; 80,90) 0,317	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 2 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Tabelle 4-205: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-206: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	12 (5,69%)	0 (0%)	0,06 (0,03; 0,09) 0,000	10,61 (0,64; 177,33) 0,021	11,22 (0,66; 191,53) 0,021	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	11 (8,8%)	0 (0%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,001	10,22 (0,61; 170,45) 0,019	11,15 (0,65; 192,65) 0,019	NK
Weiblich (n = 120, 56)	14 (11,67%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,17) <0,0001	13,66 (0,83; 225,00) 0,005	15,38 (0,90; 262,71) 0,005	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	15 (11,9%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,18) <0,0001	12,45 (0,76; 204,18) 0,007	14,04 (0,82; 239,30) 0,007	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	10,85 (0,65; 182,11) 0,017	11,79 (0,68; 204,76) 0,017	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	19 (9,95%)	0 (0%)	0,10 (0,06; 0,14) <0,0001	16,66 (1,02; 272,59) 0,001	18,43 (1,10; 308,98) 0,001	NK
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	18 (9,33%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,13) <0,0001	17,16 (1,05; 281,67) 0,001	18,87 (1,12; 316,74) 0,001	NK
> ULN (n = 51, 22)	7 (13,73%)	0 (0%)	0,14 (0,04; 0,23) 0,004	6,63 (0,40; 111,34) 0,094	7,58 (0,41; 138,85) 0,094	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	12 (7,59%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,000	11,16 (0,67; 185,95) 0,020	12,03 (0,70; 206,12) 0,020	NK
> ULN (n = 87, 41)	13 (14,94%)	0 (0%)	0,15 (0,07; 0,22) <0,0001	12,89 (0,78; 211,62) 0,009	15,04 (0,87; 259,53) 0,009	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	25 (10,64%)	0 (0%)	0,11 (0,07; 0,15) <0,0001	23,56 (1,45; 383,36) <0,0001	26,29 (1,59; 435,96) <0,0001	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	14 (10,29%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	13,34 (0,81; 220,04) 0,006	14,80 (0,87; 252,15) 0,006	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	9 (10,11%)	0 (0%)	0,10 (0,04; 0,16) 0,002	8,66 (0,52; 145,17) 0,056	9,56 (0,54; 168,39) 0,056	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18%)	0 (0%)	0,01 (-0,01; 0,03) 0,314	1,60 (0,07; 38,61) 1,000	1,62 (0,06; 40,47) 1,000	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	24 (15%)	0 (0%)	0,15 (0,09; 0,21) <0,0001	20,39 (1,26; 330,47) 0,000	23,87 (1,43; 398,62) 0,000	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	14 (7,25%)	0 (0%)	0,07 (0,04; 0,11) 0,000	13,75 (0,83; 228,03) 0,006	14,78 (0,87; 250,62) 0,006	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	7 (17,5%)	0 (0%)	0,18 (0,06; 0,29) 0,004	5,12 (0,31; 84,03) 0,174	6,04 (0,32; 113,39) 0,174	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Tabelle 4-207: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-208: Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	11 (5,21%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,08) 0,001	9,76 (0,58; 163,92) 0,038	10,27 (0,60; 176,15) 0,038	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	10 (8%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	9,33 (0,56; 156,51) 0,033	10,09 (0,58; 175,34) 0,033	NK
Weiblich (n = 120, 56)	14 (11,67%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,17) <0,0001	13,66 (0,83; 225,00) 0,005	15,38 (0,90; 262,71) 0,005	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	14 (11,11%)	0 (0%)	0,11 (0,06; 0,17) <0,0001	11,65 (0,71; 191,59) 0,011	13,02 (0,76; 222,53) 0,011	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	10,85 (0,65; 182,11) 0,017	11,79 (0,68; 204,76) 0,017	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	18 (9,42%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,14) <0,0001	15,80 (0,96; 259,10) 0,002	17,38 (1,03; 291,99) 0,002	NK
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	17 (8,81%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,13) <0,0001	16,24 (0,99; 267,01) 0,002	17,75 (1,06; 298,55) 0,002	NK
> ULN (n = 51, 22)	7 (13,73%)	0 (0%)	0,14 (0,04; 0,23) 0,004	6,63 (0,40; 111,34) 0,094	7,58 (0,41; 138,85) 0,094	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	11 (6,96%)	0 (0%)	0,07 (0,03; 0,11) 0,001	10,27 (0,61; 171,89) 0,020	10,99 (0,64; 189,23) 0,020	NK
> ULN (n = 87, 41)	13 (14,94%)	0 (0%)	0,15 (0,07; 0,22) <0,0001	12,89 (0,78; 211,62) 0,009	15,04 (0,87; 259,53) 0,009	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	24 (10,21%)	0 (0%)	0,10 (0,06; 0,14) <0,0001	22,63 (1,39; 368,73) 0,000	25,14 (1,51; 417,34) 0,000	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	13 (9,56%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) 0,000	12,42 (0,75; 205,58) 0,010	13,66 (0,80; 233,65) 0,010	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	9 (10,11%)	0 (0%)	0,10 (0,04; 0,16) 0,002	8,66 (0,52; 145,17) 0,056	9,56 (0,54; 168,39) 0,056	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18%)	0 (0%)	0,01 (-0,01; 0,03) 0,314	1,60 (0,07; 38,61) 1,000	1,62 (0,06; 40,47) 1,000	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	23 (14,37%)	0 (0%)	0,14 (0,09; 0,20) <0,0001	19,56 (1,21; 317,36) 0,000	22,73 (1,36; 380,00) 0,000	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	13 (6,74%)	0 (0%)	0,07 (0,03; 0,10) 0,000	12,80 (0,77; 213,05) 0,011	13,69 (0,80; 232,84) 0,011	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	7 (17,5%)	0 (0%)	0,18 (0,06; 0,29) 0,004	5,12 (0,31; 84,03) 0,174	6,04 (0,32; 113,39) 0,174	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

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

Tabelle 4-209: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,683
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,057
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,326
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,121
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,700
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,910
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,785
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	1,000
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-210: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	3 (1,42%)	4 (4,49%)	-0,03 (-0,08; 0,02) 0,190	0,32 (0,07; 1,38) 0,202	0,31 (0,04; 1,86) 0,202	0,26 (0,06; 1,18) 0,082
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	2 (1,6%)	4 (7,27%)	-0,06 (-0,13; 0,02) 0,123	0,22 (0,04; 1,17) 0,072	0,21 (0,02; 1,51) 0,072	0,17 (0,03; 0,94) 0,042
Weiblich (n = 120, 56)	2 (1,67%)	2 (3,57%)	-0,02 (-0,07; 0,03) 0,487	0,47 (0,07; 3,23) 0,593	0,46 (0,03; 6,50) 0,593	0,47 (0,07; 3,34) 0,451
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	2 (1,59%)	4 (8%)	-0,06 (-0,14; 0,01) 0,108	0,20 (0,04; 1,05) 0,055	0,19 (0,02; 1,36) 0,055	0,18 (0,03; 0,98) 0,047
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	2 (1,68%)	2 (3,28%)	-0,02 (-0,07; 0,03) 0,534	0,51 (0,07; 3,55) 0,605	0,51 (0,04; 7,15) 0,605	0,45 (0,06; 3,22) 0,427
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	4 (2,09%)	5 (6,17%)	-0,04 (-0,10; 0,02) 0,155	0,34 (0,09; 1,23) 0,132	0,33 (0,06; 1,56) 0,132	0,30 (0,08; 1,13) 0,076
1 (n = 49, 28)	0 (0%)	1 (3,57%)	-0,04 (-0,10; 0,03) 0,309	0,19 (0,01; 4,59) 0,364	0,19 (0,01; 4,70) 0,364	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	1 (0,52%)	5 (5,62%)	-0,05 (-0,10; 0,00) 0,041	0,09 (0,01; 0,78) 0,013	0,09 (0,00; 0,81) 0,013	0,08 (0,01; 0,70) 0,022
> ULN (n = 51, 22)	3 (5,88%)	1 (4,55%)	0,01 (-0,10; 0,12) 0,809	1,29 (0,14; 11,76) 1,000	1,31 (0,10; 72,11) 1,000	1,09 (0,11; 10,51) 0,943
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	1 (0,63%)	4 (5,71%)	-0,05 (-0,11; 0,00) 0,074	0,11 (0,01; 0,97) 0,032	0,11 (0,00; 1,10) 0,032	0,10 (0,01; 0,87) 0,037
> ULN (n = 87, 41)	3 (3,45%)	2 (4,88%)	-0,01 (-0,09; 0,06) 0,713	0,71 (0,12; 4,07) 0,655	0,70 (0,08; 8,68) 0,655	0,64 (0,11; 3,82) 0,620
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	4 (1,7%)	6 (5,56%)	-0,04 (-0,08; 0,01) 0,103	0,31 (0,09; 1,06) 0,078	0,30 (0,06; 1,28) 0,078	0,27 (0,08; 0,96) 0,043
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	1 (0,74%)	2 (3,23%)	-0,02 (-0,07; 0,02) 0,291	0,23 (0,02; 2,47) 0,232	0,22 (0,00; 4,38) 0,232	0,20 (0,02; 2,25) 0,193
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	2 (2,25%)	3 (7,5%)	-0,05 (-0,14; 0,03) 0,238	0,30 (0,05; 1,72) 0,173	0,29 (0,02; 2,61) 0,173	0,27 (0,04; 1,60) 0,148
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	1 (11,11%)	-0,06 (-0,29; 0,17) 0,597	0,45 (0,03; 6,42) 0,532	0,44 (0,01; 37,15) 0,532	0,45 (0,03; 7,18) 0,570

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	0 (0%)	2 (4,44%)	-0,04 (-0,10; 0,02) 0,148	0,11 (0,01; 2,18) 0,118	0,10 (0,00; 2,17) 0,118	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	4 (2,5%)	4 (6,06%)	-0,04 (-0,10; 0,03) 0,264	0,41 (0,11; 1,60) 0,236	0,40 (0,07; 2,21) 0,236	0,39 (0,10; 1,56) 0,183
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	2 (1,04%)	4 (4,4%)	-0,03 (-0,08; 0,01) 0,139	0,24 (0,04; 1,26) 0,086	0,23 (0,02; 1,63) 0,086	0,23 (0,04; 1,24) 0,087
Ipilimumab (n = 40, 13)	2 (5%)	2 (15,38%)	-0,10 (-0,31; 0,10) 0,326	0,33 (0,05; 2,08) 0,249	0,30 (0,02; 4,55) 0,249	0,33 (0,05; 2,37) 0,273
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

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

Tabelle 4-211: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält. NK: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.	

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

Tabelle 4-212: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	6 (2,84%)	0 (0%)	0,03 (0,01; 0,05) 0,013	5,52 (0,31; 96,93) 0,184	5,66 (0,32; 101,59) 0,184	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	8 (6,4%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,11) 0,003	7,56 (0,44; 128,64) 0,109	8,03 (0,46; 141,63) 0,109	NK
Weiblich (n = 120, 56)	6 (5%)	0 (0%)	0,05 (0,01; 0,09) 0,012	6,12 (0,35; 106,84) 0,179	6,41 (0,36; 115,90) 0,179	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	10 (7,94%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	8,43 (0,50; 141,25) 0,064	9,10 (0,52; 158,36) 0,064	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	4 (3,36%)	0 (0%)	0,03 (0,00; 0,07) 0,042	4,65 (0,25; 84,99) 0,301	4,79 (0,25; 90,48) 0,301	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	10 (5,24%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,08) 0,001	8,97 (0,53; 151,26) 0,036	9,43 (0,55; 162,87) 0,036	NK
1 (n = 49, 28)	4 (8,16%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 0,16) 0,037	5,22 (0,29; 93,52) 0,290	5,64 (0,29; 108,69) 0,290	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	12 (6,22%)	0 (0%)	0,06 (0,03; 0,10) 0,000	11,60 (0,69; 193,73) 0,011	12,33 (0,72; 210,59) 0,011	NK
> ULN (n = 51, 22)	2 (3,92%)	0 (0%)	0,04 (-0,01; 0,09) 0,149	2,21 (0,11; 44,26) 1,000	2,27 (0,10; 49,30) 1,000	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	9 (5,7%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,09) 0,002	8,48 (0,50; 143,77) 0,060	8,96 (0,51; 156,13) 0,060	NK
> ULN (n = 87, 41)	5 (5,75%)	0 (0%)	0,06 (0,01; 0,11) 0,021	5,25 (0,30; 92,75) 0,176	5,53 (0,30; 102,50) 0,176	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	14 (5,96%)	0 (0%)	0,06 (0,03; 0,09) 0,000	13,39 (0,81; 222,48) 0,006	14,21 (0,84; 240,38) 0,006	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	9 (6,62%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,002	8,74 (0,52; 147,78) 0,059	9,31 (0,53; 162,62) 0,059	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	5 (5,62%)	0 (0%)	0,06 (0,01; 0,10) 0,021	5,01 (0,28; 88,51) 0,323	5,27 (0,28; 97,68) 0,323	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	2 (2,35%)	0 (0%)	0,02 (-0,01; 0,06) 0,152	2,67 (0,13; 54,54) 0,544	2,72 (0,13; 57,98) 0,544	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	12 (7,5%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,000	10,40 (0,62; 173,20) 0,020	11,20 (0,65; 191,91) 0,020	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	0 (0%)	0,42 (0,14; 0,70) 0,003	6,77 (0,43; 106,72) 0,106	11,00 (0,51; 236,24) 0,106	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	9 (4,66%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,08) 0,002	9,01 (0,53; 153,14) 0,062	9,42 (0,54; 163,70) 0,062	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Datenschnitt Mai/Juni 2021 (gepoolte ISS-Analyse aus den Studien 100-01, 100-102 und 100-202; nicht präspezifiziert) sowie Datenschnitt August 2021 (Nachreichung von Time-to-event-Analysen nach mündlicher Anhörung; nicht präspezifiziert)

Es wurden im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme und mündlichen Anhörung durch den pU basierend auf dem Datenschnitt vom 12. August 2021 weitere Subgruppenanalysen nach den demographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Herkunft, Region), nach Krankheitsmerkmalen (Therapielinie, Baseline-ECOG-Performance-Status, vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, größte Leberläsion) und nach laborbasierten Merkmalen (Baseline) (Nierenfunktion, LDH, ALP, Lymphozytenzahl) für den Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit (AESIs CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhungen/Hepatotoxizität) durchgeführt. Diese sind in Modul 5 beigefügt (M4A_ISS Analysis, Seiten 925 bis 978). Es ist zu beobachten, dass die Anzahl der AESIs in den Subgruppen niedriger war, insbesondere AESIs des Grades ≥ 3 .

Für die vorgenannten Subgruppen, wurden ebenfalls Time-to-event-Analysen für die AESIs durchgeführt. Diese sind in Modul 5 beigefügt (M4A_ISS Analysis, Seiten 979 bis 1058). Aus diesen lässt sich erkennen, dass die AESIs in den ersten Wochen der Behandlung mit Tebentafusp auftraten und im weiteren Behandlungsverlauf in der Häufigkeit abnahmen.

3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Im Folgenden werden die Subgruppenanalysen zu den folgenden unerwünschten Ereignissen dargestellt, welche die oben sowie in Abschnitt 4.1.3.3.4 beschriebenen Ergebnisse bestätigen:

- Jegliches UE (Tabelle 4-214)
- Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Tabelle 4-216)
- Jegliches SUE (Tabelle 4-218)
- Jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Tabelle 4-220)
- Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Tabelle 4-222)
- Zytokin-Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Tabelle 4-224)
- Schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (Tabelle 4-226)
- Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Tabelle 4-228)
- Hautausschlag (Tabelle 4-230)
- Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Tabelle 4-232)
- Schwerwiegender Hautausschlag (Tabelle 4-234)
- Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte (keine Ereignisse)
- LFT-Erhöhung (Tabelle 4-237)
- LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Tabelle 4-239)
- Schwerwiegende LFT-Erhöhung (Tabelle 4-241)
- LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Tabelle 4-243).
- Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT):
 - o die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (ab Tabelle 4-245)
 - o des Grades ≥ 3 , die bei ≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (ab Tabelle 4-327)
 - o SUEs, die bei ≥ 2 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (ab Tabelle 4-339).

Kaplan-Meier-Kurven zu den oben angegebenen unerwünschten Ereignissen finden sich in Anhang 4-G.

Jegliches UE

Tabelle 4-213: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	0,16
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	0,46
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	0,43
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,74
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	0,89
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	0,50
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	0,58
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	0,21
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	0,42
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,74
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-214: Subgruppenanalyse für jegliches UE (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100,0)	3 (75,0)	0,25 (-0,17; 0,67); 0,25	1,25 (0,63; 2,47); 1,00	3,00 (0,09; 102,06); 1,00	NK (0; NK); 1,00
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	211 (100,0)	86 (96,63)	0,03 (-0,004; 0,07); 0,08	1,04 (0,10; 1,08); 0,03	17,12 (0,87; 334,88); 0,02	4,12 (3,09; 5,50); < 0,01
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	125 (100,0)	53 (96,36)	0,04 (-0,01; 0,09); 0,15	1,04 (0,99; 1,10); 0,09	11,73 (0,55; 248,46); 0,09	3,88 (2,71; 5,57); < 0,01
Weiblich (n = 120, 56)	120 (100,0)	54 (96,43)	0,04 (-0,01; 0,08); 0,15	1,04 (0,98; 1,10); 0,10	11,06 (0,52; 234,19); 0,1	6,01 (3,87; 9,33); < 0,01
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	126 (100,0)	48 (96,0)	0,04 (-0,01; 0,09); 0,15	1,05 (0,98; 1,12); 0,08	13,04 (0,61; 276,59); 0,08	3,88 (2,66; 5,66); < 0,01
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	119 (100,0)	59 (96,72)	0,03 (-0,01; 0,08); 0,15	1,04 (0,98; 1,09); 0,11	10,04 (0,47; 212,53); 0,11	5,70 (3,79; 8,57); < 0,01
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	192 (100,0)	78 (96,3)	0,04 (-0,004; 0,08); 0,08	1,04 (0,10; 1,09); 0,03	17,17 (0,88; 336,22); 0,03	4,27 (3,16; 5,77); < 0,01
1 (n = 49, 28)	49 (100,0)	27 (96,43)	0,04 (-0,03; 0,10); 0,31	1,04 (0,95; 1,14); 0,36	5,40 (0,21; 137,12); 0,36	5,70 (2,95; 11,01); < 0,01

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	193 (100,0)	85 (95,51)	0,04 (0,002; 0,09); 0,04	1,05 (1,00; 1,10); 0,01	20,37 (1,08; 382,55); 0,01	4,35 (3,24; 5,84); < 0,01
> ULN (n = 51, 22)	51 (100,0)	22 (100,0)	NK	NK	NK	5,60 (2,83; 11,09); < 0,01
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	158 (100,0)	66 (94,29)	0,06 (0,002; 0,11); 0,04	1,06 (1,00; 1,13); 0,01	21,45 (1,14; 404,06); 0,01	4,67 (3,35; 6,51); < 0,01
> ULN (n = 87, 41)	87 (100,0)	41 (100,0)	NK	NK	NK	4,21 (2,67; 6,66); < 0,01
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	10 (100,0)	3 (100,0)	NK	NK	NK	6,66 (0,81; 54,59); 0,08
Nein (n = 235, 108)	235 (100,0)	104 (96,3)	0,04 (0,001; 0,07); 0,04	1,04 (1,00; 1,08); 0,01	20,28 (1,08; 380,17); 0,01	4,47 (3,40; 5,86); < 0,01
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	136 (100,0)	59 (95,16)	0,05 (-0,01; 0,10); 0,08	1,05 (0,99; 1,12); 0,03	16,06 (0,82; 315,80); 0,03	3,57 (2,55; 5,00); < 0,01
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	89 (100,0)	39 (97,5)	0,03 (-0,02; 0,07); 0,31	1,03 (0,97; 1,10); 0,31	6,80 (0,27; 170,55); 0,31	8,67 (4,88; 15,41); < 0,01
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	20 (100,0)	9 (100,0)	NK	NK	NK	3,28 (1,19; 9,04); 0,02

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	85 (100,0)	42 (93,33)	0,07 (-0,01; 0,14); 0,07	1,08 (0,99; 1,17); 0,04	14,08 (0,71; 278,92); 0,04	5,78 (3,57; 9,35); < 0,01
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	160 (100,0)	65 (98,48)	0,02 (-0,01; 0,04); 0,31	1,02 (0,98; 1,06); 0,292	7,35 (0,30; 182,80); 0,29	4,09 (2,93; 5,69); < 0,01
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	12 (100,0)	7 (100,0)	NK	NK	NK	5,09 (1,47; 17,53); 0,01
Pembrolizumab (n = 193, 91)	193 (100,0)	87 (95,6)	0,04 (0,002; 0,09); 0,04	1,05 (1,00; 1,10); 0,01	19,90 (1,06; 373,74); 0,01	4,49 (3,34; 6,03); < 0,01
Ipilimumab (n = 40, 13)	40 (100,0)	13 (100,0)	NK	NK	NK	6,03 (2,42; 15,07); < 0,01
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Tabelle 4-215: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,97	0,82
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,79	0,69
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,67	0,80
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,25	0,49
Alkalische Phosphatase (Baseline) (\leq ULN vs. $>$ ULN)	0,11	0,27
LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	0,75	0,51
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,63	0,49
Größte metastatische Läsion (Baseline) ($\leq 3,0$ cm vs. 3,1-8,0 cm vs. $\geq 8,1$ cm)	0,64	0,62
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,13	0,11
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,81	0,85
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-216: Subgruppenanalyse für jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33)	1 (25,0)	0,08 (-0,60; 0,76); 0,81	1,33 (0,13; 13,74); 1,00	1,41 (0,01; 156,23); 1,00	1,63 (0,10; 26,48); 0,73
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	125 (59,24)	33 (37,08)	0,22 (0,10; 0,34); < 0,01	1,60 (1,19; 2,14); < 0,01	2,46 (1,44; 4,26); < 0,01	1,89 (1,28; 2,78); < 0,01
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	73 (58,4)	21 (38,18)	0,20 (0,05; 0,36); 0,01	1,53 (1,06; 2,21); 0,02	2,26 (1,13; 4,61); 0,02	1,79 (1,10; 2,93); 0,02
Weiblich (n = 120, 56)	75 (62,5)	22 (39,29)	0,23 (0,08; 0,39); < 0,01	1,59 (1,12; 2,27); 0,01	2,56 (1,28; 5,22); 0,01	2,09 (1,30; 3,36); < 0,01
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	76 (60,32)	18 (36,0)	0,24 (0,09; 0,40); < 0,01	1,68 (1,13; 2,49); < 0,01	2,69 (1,30; 5,68); < 0,01	2,08 (1,24; 3,50); 0,01
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	72 (60,5)	25 (40,98)	0,20 (0,04; 0,35); 0,01	1,48 (1,06; 2,06); 0,02	2,20 (1,12; 4,35); 0,02	1,82 (1,15; 2,87); 0,01
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	116 (60,42)	29 (35,8)	0,25 (0,12; 0,37); < 0,01	1,69 (1,23; 2,31); < 0,01	2,73 (1,55; 4,88); < 0,01	2,03 (1,35; 3,07); < 0,01
1 (n = 49, 28)	29 (59,18)	14 (50,0)	0,09 (-0,14; 0,32); 0,44	1,18 (0,76; 1,83); 0,48	1,44 (0,51; 4,09); 0,48	1,56 (0,82; 2,96); 0,17

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	116 (60,1)	30 (33,71)	0,26 (0,14; 0,38); < 0,01	1,78 (1,30; 2,44); < 0,01	2,95 (1,70; 5,21); < 0,01	2,14; (1,43; 3,20); < 0,01
> ULN (n = 51, 22)	32 (62,75)	13 (59,09)	0,04 (-0,21; 0,28); 0,77	1,06 (0,71; 1,60); 0,80	1,16 (0,36; 3,62); 0,80	1,51 (0,79; 2,89); 0,21
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	91 (57,59)	26 (37,14)	0,20 (0,07; 0,34); < 0,01	1,55 (1,11; 2,16); < 0,01	2,29 (1,24; 4,29); < 0,01	1,83 (1,18; 2,84); < 0,01
> ULN (n = 87, 41)	57 (65,52)	17 (41,46)	0,24 (0,06; 0,42); < 0,01	1,58 (1,07; 2,34); 0,01	2,66 (1,17; 6,18); 0,01	2,22 (1,29; 3,83); < 0,01
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	7 (70,0)	1 (33,33)	0,37 (-0,24; 0,97); 0,23	2,1 (0,40; 10,94); 0,51	4,09 (0,16; 312,88); 0,51	3,67 (0,44; 30,42); 0,23
Nein (n = 235, 108)	141 (60,0)	42 (38,89)	0,21 (0,10; 0,32); < 0,01	1,54 (1,19; 2,00); < 0,01	2,35 (1,41; 3,87); < 0,01	1,88 (1,33; 2,67); < 0,01
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	76 (55,88)	24 (38,71)	0,17 (0,02; 0,32); 0,02	1,44 (1,02; 2,04); 0,03	2,00 (1,04; 3,89); 0,03	1,71 (1,07; 2,71); 0,02
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	57 (64,04)	15 (37,50)	0,27 (0,09; 0,45); < 0,01	1,71 (1,11; 2,62); < 0,01	2,94 (1,28; 6,95); < 0,01	2,13 (1,20; 3,78); 0,01
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	15 (75,0)	4 (44,44)	0,31 (-0,07; 0,68); 0,11	1,69 (0,78; 3,66); 0,20	3,56 (0,53; 26,79); 0,20	2,75 (0,90; 8,38); 0,07

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	56 (65,88)	15 (33,33)	0,33 (0,15; 0,50); < 0,01	1,98 (1,27; 3,07); < 0,01	3,82 (1,69; 8,97); < 0,01	2,77 (1,56; 4,92); < 0,01
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	92 (57,5)	28 (42,42)	0,15 (0,01; 0,29); 0,04	1,36 (0,99; 1,85); 0,04	1,83 (0,99; 3,43); 0,04	1,54 (1,01; 2,37); 0,05
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	9 (75,0)	5 (71,43)	0,04 (-0,38; 0,45); 0,87	1,05 (0,59; 1,86); 1,00	1,19 (0,07; 14,63); 1,00	1,66 (0,55; 4,99); 0,37
Pembrolizumab (n = 193, 91)	115 (59,59)	32 (35,16)	0,24 (0,12; 0,36); < 0,01	1,69 (1,25; 2,29); < 0,01	2,71 (1,57; 4,73); < 0,01	2,05 (1,38; 3,04); < 0,01
Ipilimumab (n = 40, 13)	24 (60,0)	6 (46,15)	0,14 (-0,17; 0,45); 0,38	1,30 (0,69; 2,46); 0,52	1,73 (0,41; 7,54); 0,52	1,75 (0,71; 4,29); 0,22
<p>ALP: alkalische Phosphatase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Jegliches SUE

Tabelle 4-217: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches SUE – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	0,22
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,93	0,88
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,57	0,54
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,58
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,26	0,35
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,86	0,86
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	0,53
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,56	0,65
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,40	0,43
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,37	0,47
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-218: Subgruppenanalyse für jegliches SUE (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33)	0 (0,0)	0,33 (-0,20; 0,87); 0,22	3,75 (0,20; 69,40); 0,43	5,4 (0,15; 188,84); 0,43	NK (NK; NK); NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	58 (27,49)	19 (21,35)	0,06 (-0,04; 0,17); 0,25	1,29 (0,82; 2,03); 0,31	1,40 (0,75; 2,67); 0,31	1,16 (0,69; 1,96); 0,58
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	40 (32,0)	12 (21,82)	0,10 (-0,03; 0,24); 0,14	1,47 (0,84; 2,57); 0,21	1,68 (0,77; 3,90) 0,21171	1,43 (0,75; 2,74); 0,28
Weiblich (n = 120, 56)	39 (32,5)	12 (21,43)	0,11 (-0,03; 0,25); 0,11	1,52 (0,86; 2,67); 0,16	1,76 (0,80; 4,08); 0,16	1,51 (0,78; 2,88); 0,22
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	40 (31,75)	12 (24,0)	0,08 (-0,07; 0,22); 0,29	1,32 (0,76; 2,31); 0,36	1,47 (0,66; 3,43); 0,36	1,33 (0,70; 2,56); 0,39
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	39 (32,77)	12 (19,67)	0,13 (0,0004; 0,26); 0,05	1,67 (0,94; 2,94); 0,08	1,98 (0,91; 4,58); 0,08	1,62 (0,84; 3,10); 0,15
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	59 (30,73)	14 (17,28)	0,13 (0,03; 0,24); 0,01	1,78 (1,06; 3,00); 0,02	2,12 (1,07; 4,41); 0,02	1,67 (0,93; 3,01); 0,09
1 (n = 49, 28)	20 (40,82)	10 (35,71)	0,05 (-0,17; 0,28); 0,66	1,14 (0,63; 2,08); 0,81	1,24 (0,43; 3,67); 0,81	1,26 (0,59; 2,72); 0,55

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	55 (28,5)	14 (15,73)	0,13 (0,03; 0,23); 0,01	1,81 (1,07; 3,08); 0,02	2,13 (1,08; 4,43); 0,02	1,66 (0,92; 3,01); 0,09
> ULN (n = 51, 22)	24 (47,06)	10 (45,45)	0,02 (-0,23; 0,27); 0,90	1,04 (0,60; 1,78); 1,00	1,07 (0,35; 3,31); 1,00	1,17 (0,56; 2,45); 0,68
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	38 (24,05)	10 (14,29)	0,10 (-0,01; 0,20); 0,07	1,68 (0,89; 3,18); 0,11	1,90 (0,85; 4,56); 0,11	1,46 (0,72; 2,96); 0,29
> ULN (n = 87, 41)	41 (47,13)	14 (34,15)	0,13 (-0,05; 0,31); 0,16	1,38 (0,85; 2,23); 0,19	1,71 (0,75; 4,04); 0,19	1,56 (0,85; 2,87); 0,15
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10)	0 (0,0)	0,10 (-0,09; 0,29); 0,29	1,09 (0,05; 21,67); 1,00	1,11 (0,04; 34,03); 1,00	NK (NK; NK); NK
Nein (n = 235, 108)	78 (33,19)	24 (22,22)	0,11 (0,01; 0,21); 0,03	1,49 (1,00; 2,22); 0,04	1,74 (1,00; 3,09); 0,04	1,46 (0,92; 2,32); 0,11
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	36 (26,47)	11 (17,74)	0,09 (-0,03; 0,21); 0,16	1,49 (0,81; 2,73); 0,21	1,66 (0,75; 3,94); 0,21	1,39 (0,70; 2,75); 0,34
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	35 (39,33)	9 (22,50)	0,17 (0,004; 0,33); 0,04	1,75 (0,93; 3,28); 0,07	2,22 (0,89; 5,96); 0,07	1,77 (0,85; 3,72); 0,13
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	8 (40,0)	4 (44,44)	-0,04 (-0,43; 0,34); 0,82	0,90 (0,36; 2,23); 1,00	0,84 (0,13; 5,64); 1,00	0,88 (0,26; 2,93); 0,83

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	15 (17,65)	7 (15,56)	0,02 (-0,11; 0,15); 0,76	1,13 (0,50; 2,58); 0,81	1,16 (0,40; 3,67); 0,81	0,91 (0,36; 2,27); 0,84
Nicht-Nordamerika (n = 160, 66)	64 (40,0)	17 (25,76)	0,14 (0,01; 0,27); 0,03	1,55 (0,99; 2,44); 0,05	1,92 (0,98; 3,88); 0,05	1,63 (0,95; 2,80); 0,07
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	8 (66,67)	3 (42,86)	0,24 (-0,22; 0,69); 0,30	1,56 (0,61; 4,00); 0,38	2,53 (0,27; 27,33); 0,38	2,52 (0,66; 9,58); 0,18
Pembrolizumab (n = 193, 91)	57 (29,53)	16 (17,58)	0,12 (0,02; 0,22); 0,02	1,68 (1,02; 2,76); 0,04	1,96 (1,02; 3,92); 0,04	1,56 (0,89; 2,73); 0,12
Ipilimumab (n = 40, 13)	14 (35,0)	5 (38,46)	-0,03 (-0,34; 0,27); 0,82	0,91 (0,41; 2,04); 1,00	0,86 (0,20; 4,03); 1,00	1,01 (0,36; 2,82); 0,98
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie. Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte

Tabelle 4-219: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	1,00
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,87	0,90
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,61	0,51
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,17
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,86	0,73
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,09	0,06
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	1,00
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	0,048
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,92	0,91
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,96
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Für den Effektmodifikator Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm) zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm (p = 0,048). Für die Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) ≤ 3,0 cm beträgt das HR 0,11 [(95 %-KI: 0,02; 0,55); p = 0,01; siehe Abbildung 43]. Für die Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) 3,1-8,0 cm beträgt das HR 1,15 [(95 %-KI: 0,23; 5,78); p = 0,87; siehe Abbildung 44]. Für die Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) ≥ 8,1 cm ließ sich aufgrund der geringen Anzahl der Ereignisse kein HR berechnen.

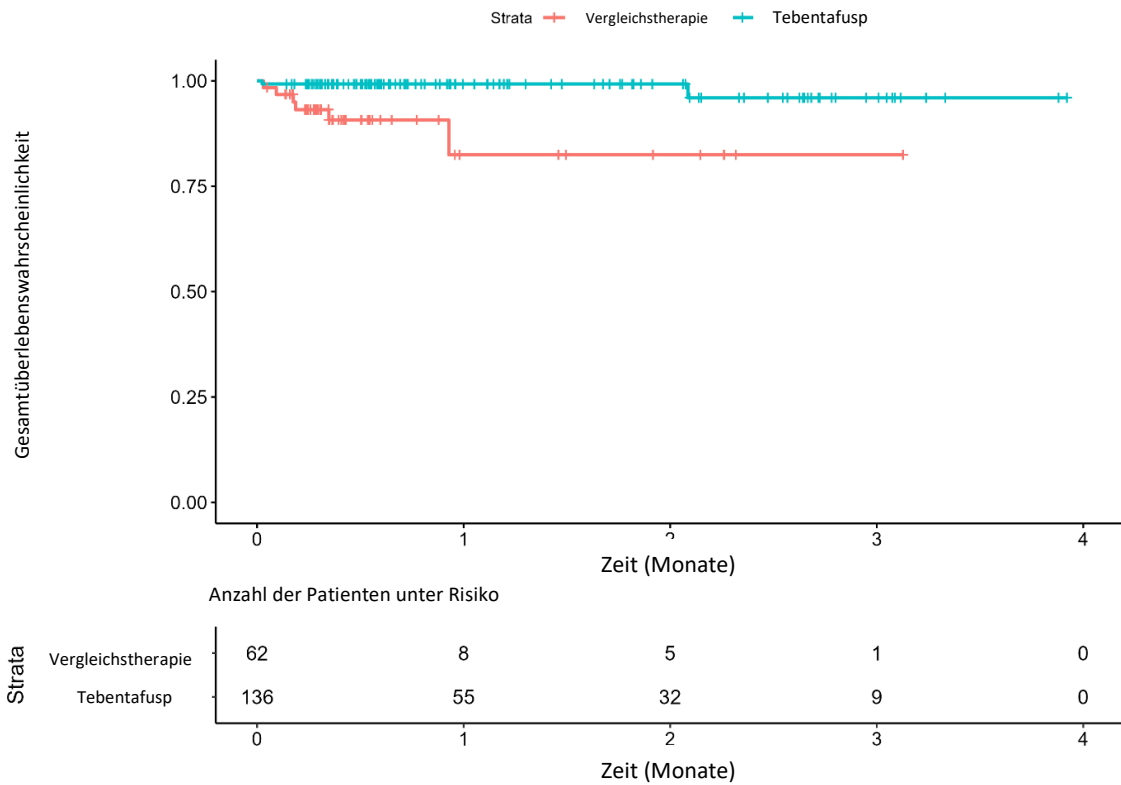


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) $\leq 3,0$ cm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

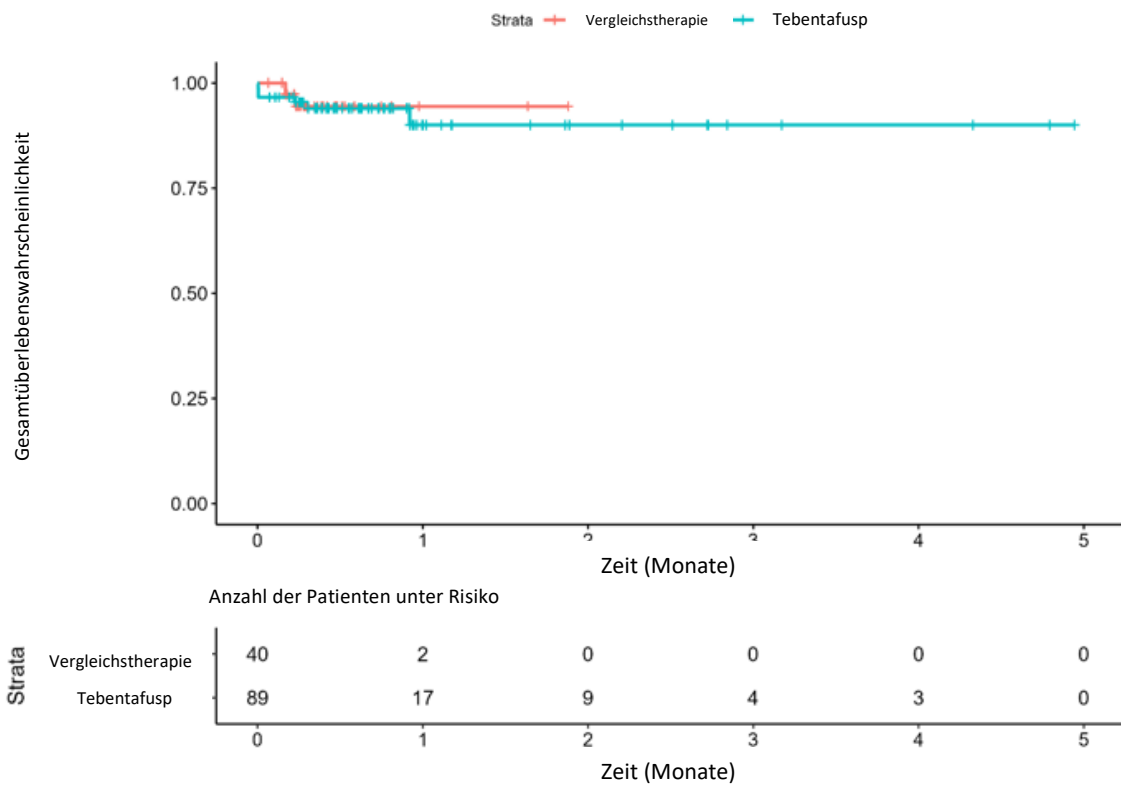


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte, für Subgruppe Größte metastatische Läsion (Baseline) 3,1-8,0 cm (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Tabelle 4-220: Subgruppenanalyse für jegliches UE, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0,0)	0 (0,0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	9 (4,27)	8 (8,99)	-0,05 (-0,11; 0,02); 0,16	0,47 (0,19; 1,19); 0,17	0,45 (0,15; 1,40); 0,17	0,37 (0,14; 0,98); 0,05
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	5 (4)	4 (7,27)	-0,03 (-0,11; 0,04); 0,40	0,55 (0,15; 1,97); 0,46	0,53 (0,11; 2,80); 0,46	0,36 (0,09; 1,41); 0,14
Weiblich (n = 120, 56)	4 (3,33)	4 (7,14)	-0,04 (-0,11; 0,04); 0,32	0,47 (0,12; 1,80); 0,27	0,45 (0,08; 2,52); 0,27	0,42 (0,11; 1,70); 0,22
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	4 (3,17)	4 (8)	-0,05 (-0,13; 0,03); 0,24	0,40 (0,10; 1,53); 0,23	0,38 (0,07; 2,13); 0,23	0,34 (0,08; 1,36); 0,13
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	5 (4,2)	4 (6,56)	-0,02 (-0,10; 0,05); 0,52	0,64 (0,18; 2,30); 0,49	0,63 (0,13; 3,28); 0,49	0,52 (0,14; 1,96); 0,33
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	5 (2,6)	6 (7,41)	-0,05 (-0,11; 0,01); 0,12	0,35 (0,11; 1,12); 0,09	0,34 (0,08; 1,36); 0,09	0,23 (0,07; 0,78); 0,02
1 (n = 49, 28)	4 (8,16)	2 (7,14)	0,01 (-0,11; 0,13); 0,87	1,14 (0,22; 5,85); 1,00	1,15 (0,15; 13,58); 1,00	1,15 (0,21; 6,28); 0,87

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	5 (2,59)	5 (5,62)	-0,03 (-0,08; 0,02); 0,26	0,46 (0,14; 1,55); 0,30	0,45 (0,10; 2,00); 0,30	0,31 (0,09; 1,10); 0,07
> ULN (n = 51, 22)	4 (7,84)	3 (13,64)	-0,06 (-0,22; 0,10); 0,48	0,58 (0,14; 2,36); 0,42	0,54 (0,08; 4,07); 0,42	0,55 (0,12; 2,46); 0,43
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	2 (1,27)	5 (7,14)	-0,06 (-0,12; 0,00); 0,07	0,18 (0,04; 0,89); 0,03	0,17 (0,02; 1,06); 0,03	0,12 (0,02; 0,68); 0,01
> ULN (n = 87, 41)	7 (8,05)	3 (7,32)	0,01 (-0,09; 0,11); 0,88	1,10 (0,30; 4,04); 1	1,11 (0,24; 7,00); 1	0,88 (0,22; 3,51); 0,85
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	9 (3,83)	8 (7,41)	-0,04 (-0,09; 0,02); 0,20	0,52 (0,21; 1,30); 0,18	0,50 (0,17; 1,53); 0,18	0,41 (0,16; 1,08); 0,07
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	2 (1,47)	6 (9,68)	-0,08 (-0,16; -0,01); 0,04	0,15 (0,03; 0,73); 0,01	0,14 (0,01; 0,82); 0,01	0,11 (0,02; 0,55); 0,01
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	6 (6,74)	2 (5)	0,02 (-0,07; 0,10); 0,69	1,35 (0,28; 6,39); 1	1,37 (0,23; 14,49); 1	1,15 (0,23; 5,78); 0,87
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5)	0 (0)	0,05 (-0,05; 0,15); 0,30	1,43 (0,06; 32,05); 1	1,46 (0,05; 39,36); 1	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	2 (2,35)	2 (4,44)	-0,02 (-0,09; 0,05); 0,55	0,53 (0,08; 3,63); 0,61	0,52 (0,04; 7,42); 0,61	0,35 (0,05; 2,60); 0,30
Nicht-Nord- Amerika (n = 160, 66)	7 (4,38)	6 (9,09)	-0,05 (-0,12; 0,03); 0,23	0,48 (0,17; 1,38); 0,21	0,46 (0,13; 1,73); 0,21	0,39 (0,13; 1,18); 0,09
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33)	1 (14,29)	-0,06 (-0,36; 0,24); 0,70	0,58 (0,04; 7,94); 1	0,56 (0,01; 49,89); 1	0,54 (0,03; 8,65); 0,66
Pembrolizumab (n = 193, 91)	6 (3,11)	6 (6,59)	-0,03 (-0,09; 0,02); 0,23	0,47 (0,16; 1,42); 0,21	0,46 (0,12; 1,76); 0,21	0,35 (0,11; 1,10); 0,07
Ipilimumab (n = 40, 13)	2 (5)	1 (7,69)	-0,03 (-0,19; 0,13); 0,74	0,65 (0,06; 6,60); 1	0,64 (0,03; 40,33); 1	0,67 (0,06; 7,42); 0,75
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS)

Tabelle 4-221: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-222: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33)	0 (0)	0,33 (-0,20; 0,87); 0,22	3,75 (0,20; 69,40); 0,43	5,4 (0,15; 188,84); 0,43	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	36 (17,06)	0 (0)	0,17 (0,12; 0,22); < 0,01	30,99 (1,92; 499,44); < 0,01	37,23 (2,26; 613,65); < 0,01	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	20 (16)	0 (0)	0,16 (0,10; 0,22); < 0,01	18,22 (1,12; 295,99); < 0,01	21,57 (1,28; 363,39); < 0,01	NK
Weiblich (n = 120, 56)	31 (25,83)	0 (0)	0,26 (0,18; 0,34); < 0,01	29,68 (1,85; 476,43); < 0,01	39,77 (2,39; 662,94); < 0,01	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	28 (22,22)	0 (0)	0,22 (0,15; 0,29); < 0,01	22,89 (1,42; 367,88); < 0,01	29,22 (1,75; 488,60); < 0,01	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	23 (19,33)	0 (0)	0,19 (0,12; 0,26); < 0,01	24,28 (1,50; 393,12); < 0,01	29,95 (1,79; 502,22); < 0,01	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	38 (19,79)	0 (0)	0,20 (0,14; 0,25); < 0,01	32,72 (2,03; 526,15); < 0,01	40,62 (2,46; 669,74); < 0,01	NK
1 (n = 49, 28)	10 (20,41)	0 (0)	0,20 (0,09; 0,32); < 0,01	12,18 (0,74; 200,28); 0,01	15,15 (0,85; 269,30); 0,01	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	39 (20,21)	0 (0)	0,20 (0,15; 0,26); < 0,01	36,65 (2,28; 589,62); < 0,01	45,76 (2,78; 753,68); < 0,01	NK
> ULN (n = 51, 22)	12 (23,53)	0 (0)	0,24 (0,12; 0,35); < 0,01	11,06 (0,68; 178,91); 0,01	14,24 (0,80; 252,11); 0,01	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	28 (17,72)	0 (0)	0,17 (0,12; 0,24); < 0,01	25,45 (1,58; 411,09); < 0,01	30,79 (1,85; 512,00); < 0,01	NK
> ULN (n = 87, 41)	23 (26,44)	0 (0)	0,26 (0,17; 0,36); < 0,01	22,43 (1,40; 360,47); < 0,01	30,24 (1,79; 511,52); < 0,01	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	51 (21,7)	0 (0)	0,22 (0,16; 0,27); < 0,01	47,57 (2,96; 763,73); < 0,01	60,57 (3,70; 991,47); < 0,01	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	21 (15,44)	0 (0)	0,15 (0,09; 0,22); < 0,01	19,77 (1,22; 321,27); 0,01	23,27 (1,39; 390,66); < 0,01	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	24 (26,97)	0 (0)	0,27 (0,18; 0,36); < 0,01	22,32 (1,39; 358,19); < 0,01	30,30 (1,79; 512,01); < 0,01	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30)	0 (0)	0,3 (0,10; 0,50); 0,01	6,19 (0,39; 99,40); 0,14	8,52 (0,43; 169,47); 0,14	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	11 (12,94)	0 (0)	0,13 (0,06; 0,20); < 0,01	12,30 (0,74; 204,07); 0,02	14,05 (0,81; 244,15); 0,02	NK
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	40 (25)	0 (0)	0,25 (0,18; 0,32); < 0,01	33,71 (2,10; 540,24); < 0,01	44,70 (2,70; 738,74); < 0,01	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67)	0 (0)	0,42 (0,14; 0,70); < 0,01	6,77 (0,43; 106,72); 0,11	11 (0,51; 236,24); 0,11	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	35 (18,13)	0 (0)	0,18 (0,13; 0,24); < 0,01	33,67 (2,09; 542,84); < 0,01	40,99 (2,48; 676,15); < 0,01	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	11 (27,5)	0 (0)	0,28 (0,14; 0,41); < 0,01	7,85 (0,49; 124,79); 0,05	10,53 (0,58; 192,02); 0,05	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Zytokin-Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 Tabelle 4-223: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS) mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	NA
LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) ($\leq 3,0$ cm vs. 3,1-8,0 cm vs. $\geq 8,1$ cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-224: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	2 (0,95)	0 (0)	0,01 (< -0,01; 0,02); 0,16	2,12 (0,10; 43,77); 1	2,14 (0,10; 44,95); 1	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Weiblich (n = 120, 56)	3 (2,5)	0 (0)	0,03 (< -0,01; 0,05); 0,08	3,30 (0,17; 62,78); 0,55	3,37 (0,17; 66,28); 0,55	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	3 (2,52)	0 (0)	0,03 (< -0,01; 0,05); 0,08	3,62 (0,19; 68,91); 0,55	3,70 (0,19; 72,70); 0,55	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	2 (1,04)	0 (0)	0,01 (< -0,01; 0,02); 0,15	2,12 (0,10; 43,76); 1	2,14 (0,10; 45,05); 1	NK
1 (n = 49, 28)	1 (2,04)	0 (0)	0,02 (-0,02; 0,06); 0,31	1,74 (0,07; 41,33); 1	1,76 (0,07; 44,74); 1	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	2 (1,04)	0 (0)	0,01 (< -0,01; 0,02); 0,15	2,32 (0,11; 47,82); 1	2,34 (0,11; 49,18); 1	NK
> ULN (n = 51, 22)	1 (1,96)	0 (0)	0,02 (-0,02; 0,06); 0,31	1,33 (0,06; 31,36); 1	1,33 (0,05; 34,09); 1	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	2 (1,27)	0 (0)	0,01 (< -0,01; 0,03); 0,15	2,23 (0,11; 45,91); 1	2,25 (0,11; 47,53); 1	NK
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15)	0 (0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,43 (0,06; 34,41); 1	1,44 (0,06; 36,10); 1	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	3 (1,28)	0 (0)	0,01 (< -0,01; 0,03); 0,08	3,23 (0,17; 62,05); 0,55	3,27 (0,17; 63,80); 0,55	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	1 (0,74)	0 (0)	0,01 (-0,01; 0,02); 0,32	1,38 (0,06; 33,40); 1	1,38 (0,06; 34,45); 1	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	2 (2,25)	0 (0)	0,02 (-0,01; 0,05); 0,15	2,28 (0,11; 46,39); 1	2,31 (0,11; 49,32); 1	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	1 (1,18)	0 (0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,60 (0,07; 38,61); 1	1,62 (0,06; 40,47); 1	NK
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	2 (1,25)	0 (0)	0,01 (< -0,01; 0,03); 0,15	2,08 (0,10; 42,76); 1	2,10 (0,10; 44,29); 1	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	1 (0,52)	0 (0)	0,01 (< -0,01; 0,02); 0,32	1,42 (0,06; 34,59); 1	1,43 (0,06; 35,35); 1	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	2 (5)	0 (0)	0,05 (-0,02; 0,12); 0,15	1,71 (0,09; 33,45); 1	1,75 (0,08; 38,88); 1	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom

Tabelle 4-225: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-226: Subgruppenanalyse für schwerwiegendes Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33)	0 (0)	0,33 (-0,20; 0,87); 0,22	3,75 (0,20; 69,40); 0,43	5,4 (0,15; 188,84); 0,43	NK
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	11 (5,21)	0 (0)	0,05 (0,02; 0,08); < 0,01	9,76 (0,58; 163,92); 0,04	10,27 (0,60; 176,15); 0,04	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	10 (8)	0 (0)	0,08 (0,03; 0,13); < 0,01	9,33 (0,56; 156,51); 0,03	10,09 (0,58; 175,34); 0,03	NK
Weiblich (n = 120, 56)	14 (11,67)	0 (0)	0,12 (0,06; 0,17); < 0,01	13,66 (0,83; 225,00); 0,01	15,38 (0,90; 262,71); < 0,01	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	14 (11,11)	0 (0)	0,11 (0,06; 0,17); < 0,01	11,65 (0,71; 191,59); 0,01	13,02 (0,76; 222,53); 0,01	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4)	0 (0)	0,08 (0,03; 0,13); < 0,01	10,85 (0,65; 182,11); 0,02	11,79 (0,68; 204,76); 0,02	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	18 (9,38)	0 (0)	0,09 (0,05; 0,13); < 0,01	15,72 (0,96; 257,77); < 0,01	17,28 (1,03; 290,31); < 0,01	NK
1 (n = 49, 28)	6 (12,24)	0 (0)	0,12 (0,03; 0,21); < 0,01	7,54 (0,44; 129,03); 0,08	8,52 (0,46; 157,14); 0,08	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	17 (8,81)	0 (0)	0,09 (0,05; 0,13); < 0,01	16,24 (0,99; 267,01); < 0,01	17,75 (1,06; 298,55); < 0,01	NK
> ULN (n = 51, 22)	7 (13,73)	0 (0)	0,14 (0,04; 0,23); < 0,01	6,63 (0,40; 111,34); 0,09	7,58 (0,41; 138,85); 0,09	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	11 (6,96)	0 (0)	0,07 (0,03; 0,11); 0,01	10,27 (0,61; 171,89); 0,02	10,99 (0,64; 189,23); 0,02	NK
> ULN (n = 87, 41)	13 (14,94)	0 (0)	0,15 (0,07; 0,22); < 0,01	12,89 (0,78; 211,62); < 0,01	15,04 (0,87; 259,53); < 0,01	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	24 (10,21)	0 (0)	0,10 (0,06; 0,14); < 0,01	22,63 (1,39; 368,73); < 0,01	25,14 (1,51; 417,34); < 0,01	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	13 (9,56)	0 (0)	0,10 (0,05; 0,15); < 0,01	12,42 (0,75; 205,58); 0,01	13,66 (0,80; 233,65); 0,01	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	9 (10,11)	0 (0)	0,10 (0,04; 0,16); < 0,01	8,66 (0,52; 145,17); 0,06	9,56 (0,54; 168,39); 0,06	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10)	0 (0)	0,1 (-0,03; 0,23); 0,14	2,38 (0,13; 45,11); 1	2,57 (0,11; 59,06); 1	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	1 (1,18)	0 (0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,60 (0,07; 38,61); 1	1,62 (0,06; 40,47); 1	NK
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	23 (14,37)	0 (0)	0,14 (0,09; 0,20); < 0,01	19,56 (1,21; 317,36); < 0,01	22,73 (1,36; 380,00); < 0,01	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33)	0 (0)	0,33 (0,07; 0,60); 0,01	5,54 (0,34; 89,80); 0,25	7,94 (0,36; 173,20); 0,25	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	13 (6,74)	0 (0)	0,07 (0,03; 0,10); < 0,01	12,80 (0,77; 213,05); 0,01	13,69 (0,80; 232,84); 0,01	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	7 (17,5)	0 (0)	0,18 (0,06; 0,29); < 0,01	5,12 (0,31; 84,03); 0,17	6,04 (0,32; 113,39); 0,17	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte

Tabelle 4-227: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

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

Tabelle 4-228: Subgruppenanalyse für Zytokin-Freisetzungssyndrom, das zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	1 (0,47)	0 (0)	< 0,01 (< -0,01; 0,01); 0,32	1,27 (0,05; 30,97); 1	1,28 (0,05; 31,61); 1	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Weiblich (n = 120, 56)	1 (0,83)	0 (0)	0,01 (-0,01; 0,02); 0,32	1,27 (0,05; 30,97); 1	1,42 (0,06; 35,37); 1	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	1 (0,84)	0 (0)	0,01 (< -0,01; 0,02); 0,32	1,55 (0,06; 37,49); 1	1,56 (0,06; 38,79); 1	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
1 (n = 49, 28)	1 (2,04)	0 (0)	0,02 (-0,02; 0,06); 0,31	1,74 (0,07; 41,33); 1	1,76 (0,07; 44,74); 1	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
> ULN (n = 51, 22)	1 (1,96)	0 (0)	0,02 (-0,02; 0,06); 0,31	1,33 (0,06; 31,36); 1	1,34 (0,05; 34,09); 1	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15)	0 (0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,43 (0,06; 34,41); 1	1,44 (0,06; 36,10); 1	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	1 (0,43)	0 (0)	< 0,01 (< -0,01; 0,01); 0,32	1,39 (0,06; 33,74); 1	1,39 (0,06; 34,35); 1	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	1 (1,12)	0 (0)	0,01 (-0,01; 0,03); 0,31	1,37 (0,06; 32,84); 1	1,37 (0,05; 34,44); 1	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	1 (0,62)	0 (0)	< 0,01 (< -0,01; 0,02); 0,32	< 0,01 (< -0,01; 0,02); 0,32	1,25 (0,05; 30,26); 1	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	1 (2,5)	0 (0)	0,03 (-0,02; 0,07); 0,31	0,03 (-0,02; 0,07); 0,31	1,02 (0,04; 23,73); 1	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Hautausschlag

Tabelle 4-229: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	0,18
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,15	0,13
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,50	0,72
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,56
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,76	0,48
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,51	0,86
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	0,04
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,23	0,50
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,56	0,11
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,21
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Für den Effektmodifikator Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein) zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm ($p = 0,04$). Für die Subgruppe Vorherige systemische Therapie Ja beträgt das HR 1,84 [(95 %-KI: 0,48; 7,07); $p = 0,38$; siehe Abbildung 45]. Für die Subgruppe Vorherige systemische Therapie nein beträgt das HR 6,53 [(95 %-KI: 4,44; 9,60); $p < 0,01$; siehe Abbildung 46].

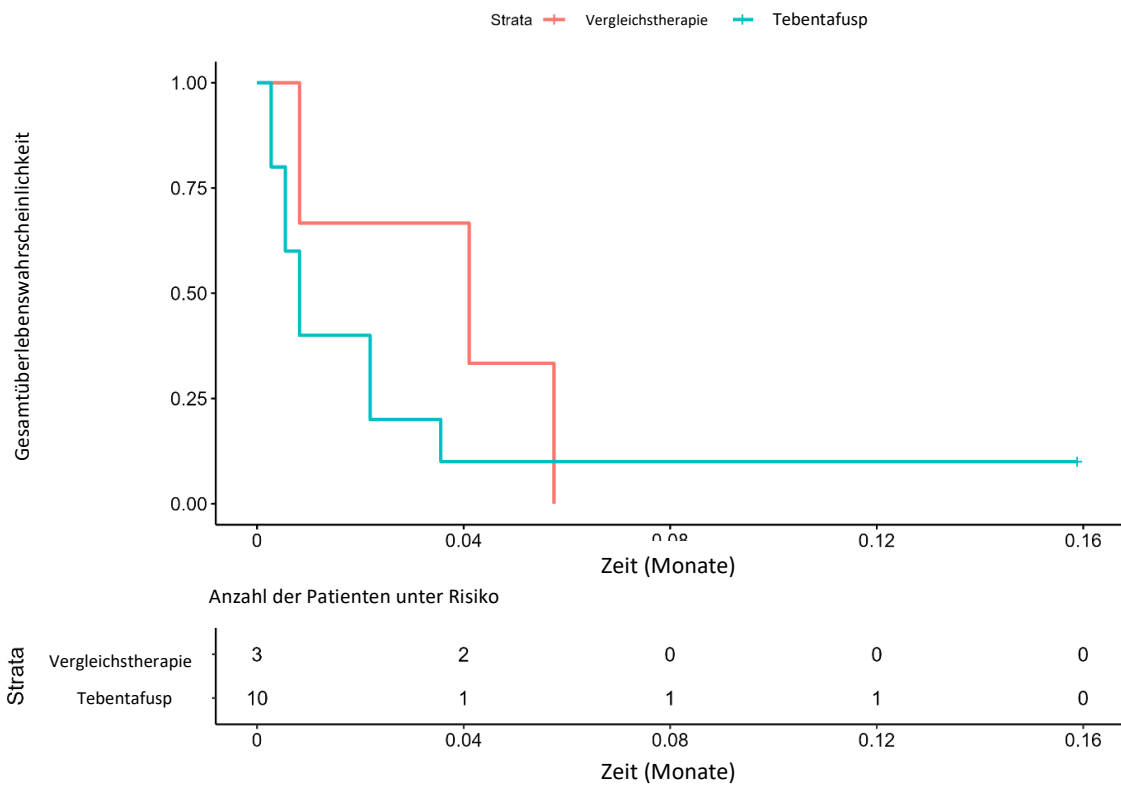


Abbildung 45: Kaplan-Meier-Kurven für Hautausschlag für Subgruppe Vorherige systemische Therapie Ja (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

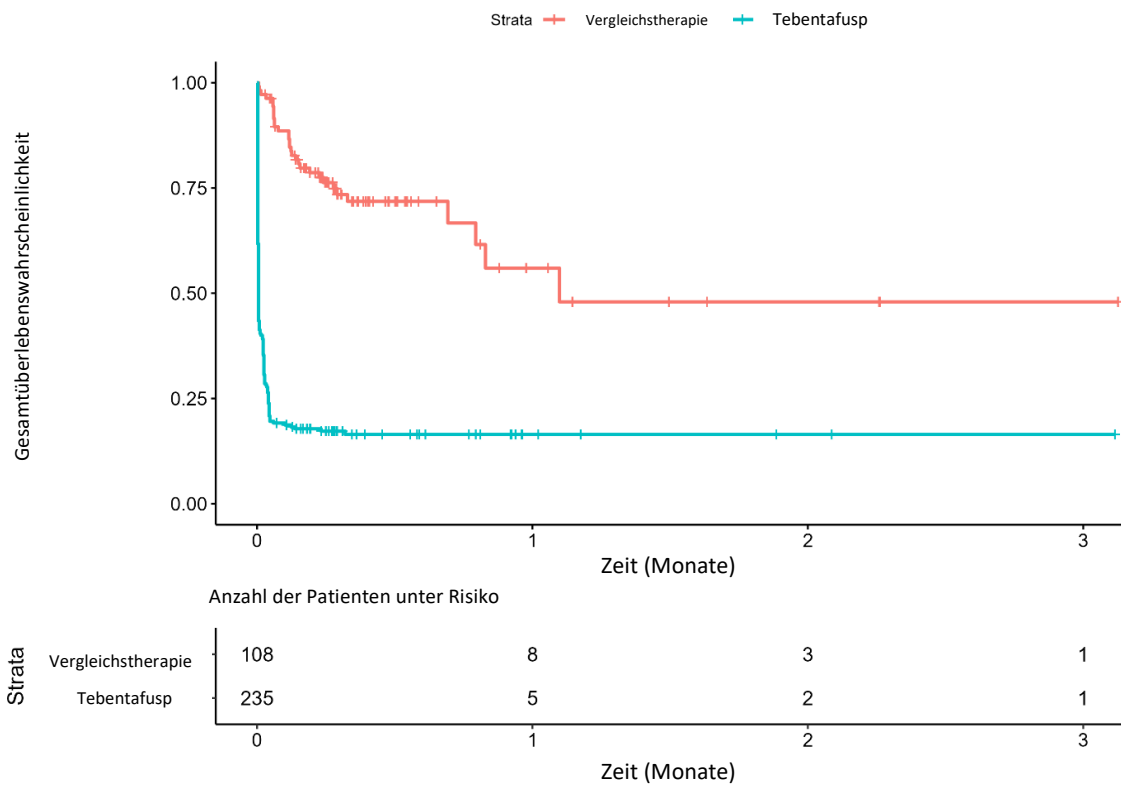


Abbildung 46: Kaplan-Meier-Kurven für Hautausschlag für Subgruppe Vorherige systemische Therapie nein (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Tabelle 4-230: Subgruppenanalyse für Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67)	0 (0)	0,67 (0,13; 1,20); 0,01	6,25 (0,40; 96,50); 0,14	15 (0,43; 524,56); 0,14	NK
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	173 (81,99)	33 (37,08)	0,45 (0,34; 0,56); < 0,01	2,21 (1,67; 2,92); < 0,01	7,66 (4,27; 13,99); < 0,01	4,79 (3,29; 7,00); < 0,01
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	102 (81,6)	20 (36,36)	0,45 (0,31; 0,60); < 0,01	2,24 (1,57; 3,21); < 0,01	7,65 (3,60; 16,84); < 0,01	4,99 (3,06; 8,12); < 0,01
Weiblich (n = 120, 56)	102 (85)	14 (25)	0,6 (0,47; 0,73); < 0,01	3,4 (2,15; 5,38); < 0,01	16,61 (7,27; 40,39) < 0,01	7,81 (4,42; 13,80); < 0,01
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	109 (86,51)	16 (32)	0,55 (0,40; 0,69); < 0,01	2,70 (1,79; 4,07); < 0,01	13,33 (5,82; 32,21); < 0,01	6,34 (3,72; 10,81); < 0,01
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	95 (79,83)	18 (29,51)	0,50 (0,37; 0,64); < 0,01	2,71 (1,82; 4,03); < 0,01	9,31 (4,40; 20,50); < 0,01	5,96 (3,57; 9,96); < 0,01
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	167 (86,98)	26 (32,1)	0,55 (0,44; 0,66); < 0,01	2,71 (1,96; 3,74); < 0,01	13,93 (7,21; 27,80); < 0,01	6,59 (4,33; 10,05); < 0,01
1 (n = 49, 28)	34 (69,39)	7 (25)	0,44 (0,24; 0,64); < 0,01	2,78 (1,42; 5,41); < 0,01	6,61 (2,15; 22,71); < 0,01	5,04 (2,22; 11,45); < 0,01

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	167 (86,53)	31 (34,83)	0,52 (0,41; 0,63); < 0,01	2,48 (1,86; 3,32); < 0,01	11,87 (6,33; 22,93); < 0,01	6,11 (4,13; 9,04); < 0,01
> ULN (n = 51, 22)	36 (70,59)	3 (13,64)	0,57 (0,38; 0,76); < 0,01	5,18 (1,78; 15,04); < 0,01	14,56 (3,55; 88,14); < 0,01	9,08 (2,77; 29,66); < 0,01
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	142 (89,87)	26 (37,14)	0,53 (0,40; 0,65); < 0,01	2,42 (1,78; 3,30); < 0,01	14,76 (7,01; 32,63); < 0,01	6,60 (4,29; 10,14); < 0,01
> ULN (n = 87, 41)	62 (71,26)	8 (19,51)	0,52 (0,36; 0,67); < 0,01	3,65 (1,93; 6,90); < 0,01	10,02 (3,88; 28,77); < 0,01	6,36 (3,03; 13,33); < 0,01
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	9 (90)	3 (100)	-0,1 (-0,29; 0,09); 0,29	0,99 (0,64; 1,53); 1	0,90 (0,03; 27,86); 1	1,84 (0,48; 7,07); 0,38
Nein (n = 235, 108)	195 (82,98)	31 (28,7)	0,54 (0,44; 0,64); < 0,01	2,89 (2,14; 3,91); < 0,01	11,99 (6,84; 21,52); < 0,01	6,53 (4,44; 9,60) < 0,01
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	124 (91,18)	21 (33,87)	0,57 (0,45; 0,70); < 0,01	2,69 (1,89; 3,83); < 0,01	19,72 (8,58; 48,57); < 0,01	7,60 (4,72; 12,23); < 0,01
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	66 (74,16)	11 (27,5)	0,47 (0,30; 0,63); < 0,01	2,70 (1,61; 4,53); < 0,01	7,43 (3,04; 19,34); < 0,01	5,23 (2,74; 9,97); < 0,01
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	14 (70)	2 (22,22)	0,48 (0,14; 0,82); 0,01	3,15 (0,90; 11,05); 0,04	7,52 (1,03; 95,27); 0,04	10,22 (1,34; 78,17); 0,03

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	78 (91,76)	22 (48,89)	0,43 (0,27; 0,59); < 0,01	1,88 (1,38; 2,55); < 0,01	11,37 (4,08; 35,78); < 0,01	5,64 (3,44; 9,24); < 0,01
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	126 (78,75)	12 (18,18)	0,60 (0,49; 0,72); < 0,01	4,33 (2,58; 7,27); < 0,01	16,40 (7,65; 37,70); < 0,01	8,85 (4,87; 16,08); < 0,01
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	12 (100)	1 (14,29)	0,86 (0,60; 1,12); < 0,01	5,13 (1,21; 21,79); < 0,01	108,33 (3,85; 3051,13); < 0,01	NK (0; NK); 0,10
Pembrolizumab (n = 193, 91)	154 (79,79)	24 (26,37)	0,53 (0,43; 0,64); < 0,01	3,03 (2,13; 4,30); < 0,01	10,90 (5,92; 20,67); < 0,01	6,24 (4,04; 9,65); < 0,01
Ipilimumab (n = 40, 13)	38 (95)	9 (69,23)	0,26 (-0,02; 0,52); 0,05	1,37 (0,95; 1,99); 0,03	7,99 (0,98; 101,42); 0,03	5,68 (2,58; 12,51); < 0,01
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 Tabelle 4-231: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	NA
LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) ($\leq 3,0$ cm vs. 3,1-8,0 cm vs. $\geq 8,1$ cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-232: Subgruppenanalyse für Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	31 (14,69)	0 (0)	0,15 (0,10; 0,19); < 0,01	26,75 (1,65; 432,32); < 0,01	31,24 (1,89; 516,40); < 0,01	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	24 (19,2)	0 (0)	0,19 (0,12; 0,26); < 0,01	21,78 (1,35; 351,81); < 0,01	26,79 (1,60; 449,08); < 0,01	NK
Weiblich (n = 120, 56)	22 (18,33)	0 (0)	0,18 (0,11; 0,25); < 0,01	21,20 (1,31; 343,30); < 0,01	25,81 (1,54; 433,70); < 0,01	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	28 (22,22)	0 (0)	0,22 (0,15; 0,29); < 0,01	22,89 (1,42; 367,88); < 0,01	29,22 (1,75; 488,60); < 0,01	NK
\geq 65 Jahre (n = 119, 61)	18 (15,13)	0 (0)	0,15 (0,09; 0,22); < 0,01	19,12 (1,17; 311,94); < 0,01	22,42 (1,33; 378,71); < 0,01	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	39 (20,31)	0 (0)	0,20 (0,15; 0,26); < 0,01	33,56 (2,09; 539,57); < 0,01	41,94 (2,54; 691,32); < 0,01	NK
1 (n = 49, 28)	7 (14,29)	0 (0)	0,14 (0,04; 0,24); < 0,01	8,7 (0,52; 146,83); 0,04	10,06 (0,55; 183,14); 0,04	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	39 (20,21)	0 (0)	0,20 (0,15; 0,26); < 0,01	36,65 (2,28; 589,62); < 0,01	45,76 (2,78; 753,68); < 0,01	NK
> ULN (n = 51, 22)	7 (13,73)	0 (0)	0,14 (0,04; 0,23); < 0,01	6,63 (0,40; 111,34); 0,09	7,58 (0,41; 138,85); 0,09	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	37 (23,42)	0 (0)	0,23 (0,17; 0,30); < 0,01	33,49 (2,09; 537,77); < 0,01	43,52 (2,63; 719,71); < 0,01	NK
> ULN (n = 87, 41)	9 (10,34)	0 (0)	0,10 (0,04; 0,17); < 0,01	9,07 (0,54; 152,13); 0,06	10,04 (0,57; 176,92); 0,06	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10)	0 (0)	0,1 (-0,09; 0,29); 0,29	1,09 (0,05; 21,67); 1	1,11 (0,04; 34,03); 1	NK
Nein (n = 235, 108)	45 (19,15)	0 (0)	0,19 (0,14; 0,24); < 0,01	42,03 (2,61; 675,95); < 0,01	51,83 (3,16; 849,76); < 0,01	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	34 (25)	0 (0)	0,25 (0,18; 0,32); < 0,01	31,73 (1,98; 509,33); < 0,01	42,07 (2,53; 698,51); < 0,01	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	9 (10,11)	0 (0)	0,10 (0,04; 0,16); < 0,01	8,66 (0,52; 145,17); 0,06	9,56 (0,54; 168,39); 0,06	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15)	0 (0)	0,15 (-0,01; 0,31); 0,06	3,33 (0,19; 58,55); 0,53	3,8 (0,18; 81,59); 0,53	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	18 (21,18)	0 (0)	0,21 (0,13; 0,30); < 0,01	19,79 (1,22; 320,96); < 0,01	24,94 (1,47; 424,37); < 0,01	NK
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	28 (17,5)	0 (0)	0,18 (0,12; 0,23); < 0,01	23,72 (1,47; 382,91); < 0,01	28,61 (1,72; 475,90); < 0,01	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	6 (50)	0 (0)	0,5 (0,21; 0,78); < 0,01	8 (0,52; 123,68); 0,04	15 (0,70; 320,64); 0,04	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	30 (15,54)	0 (0)	0,16 (0,10; 0,21); < 0,01	28,93 (1,79; 467,88); < 0,01	34,14 (2,06; 564,86); < 0,01	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	10 (25)	0 (0)	0,25 (0,12; 0,38); < 0,01	7,17 (0,45; 114,60); 0,10	9,30 (0,51; 170,38); 0,10	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Schwerwiegender Hautausschlag

Tabelle 4-233: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegender Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-234: Subgruppenanalyse für schwerwiegender Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	6 (2,84)	0 (0)	0,03 (< 0,01; 0,05); 0,01	5,52 (0,31; 96,93); 0,18	5,66 (0,32; 101,59); 0,18	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	8 (6,4)	0 (0)	0,06 (0,02; 0,11); < 0,01	7,56 (0,44; 128,64); 0,11	8,03 (0,46; 141,63); 0,11	NK
Weiblich (n = 120, 56)	5 (4,17)	0 (0)	0,04 (< 0,01; 0,08); 0,02	5,18 (0,29; 92,12); 0,18	5,38 (0,29; 99,03); 0,18	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	9 (7,14)	0 (0)	0,07 (0,03; 0,12); < 0,01	7,63 (0,45; 128,67); 0,06	8,17 (0,47; 143,01); 0,06	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	4 (3,36)	0 (0)	0,03 (< 0,01; 0,07); 0,04	4,65 (0,25; 84,99); 0,30	4,79 (0,25; 90,48); 0,30	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	10 (5,21)	0 (0)	0,05 (0,02; 0,08); < 0,01	8,92 (0,53; 150,48); 0,04	9,38 (0,54; 161,98); 0,04	NK
1 (n = 49, 28)	3 (6,12)	0 (0)	0,06 (< -0,01; 0,13); 0,07	4,06 (0,22; 75,86); 0,30	4,29 (0,21; 86,15); 0,30	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	10 (5,18)	0 (0)	0,05 (0,02; 0,08); < 0,01	9,74 (0,58; 164,43); 0,03	10,24 (0,59; 176,77); 0,03	NK
> ULN (n = 51, 22)	3 (5,88)	0 (0)	0,06 (< -0,01; 0,12); 0,07	3,10 (0,17; 57,54); 0,55	3,25 (0,16; 65,56); 0,55	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	7 (4,43)	0 (0)	0,04 (0,01; 0,08); 0,01	6,70 (0,39; 115,68); 0,10	6,98 (0,39; 123,93); 0,10	NK
> ULN (n = 87, 41)	6 (6,9)	0 (0)	0,07 (0,02; 0,12); 0,01	6,20 (0,36; 107,57); 0,18	6,62 (0,36; 120,39); 0,18	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	13 (5,53)	0 (0)	0,06 (0,03; 0,08); < 0,01	12,47 (0,75; 207,86); 0,01	13,17 (0,78; 223,56); 0,01	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	8 (5,88)	0 (0)	0,06 (0,02; 0,10); < 0,01	7,81 (0,46; 133,34); 0,06	8,27 (0,47; 145,57); 0,06	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	5 (5,62)	0 (0)	0,06 (0,01; 0,10); 0,02	5,01 (0,28; 88,56); 0,32	5,27 (0,28; 97,68); 0,32	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	2 (2,35)	0 (0)	0,02 (-0,01; 0,06); 0,15	2,67 (0,13; 54,54); 0,54	2,72 (0,13; 57,98); 0,54	NK
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	11 (6,88)	0 (0)	0,07 (0,03; 0,11); < 0,01	9,57 (0,57; 160,11); 0,04	10,23 (0,59; 176,19); 0,04	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33)	0 (0)	0,33 (0,07; 0,60); 0,01	5,54 (0,34; 89,80); 0,25	7,94 (0,36; 173,20); 0,25	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	9 (4,66)	0 (0)	0,05 (0,02; 0,08); < 0,01	9,01 (0,53; 153,14); 0,06	9,42 (0,54; 163,67); 0,06	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte

Tabelle 4-235: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	NA
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	NA
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	NA
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	NA
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	NA
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	NA
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	NA
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	NA
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	NA
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Bei der Subgruppenanalyse für Hautausschlag, der zum Absetzen des Studienmedikaments führte, gab es in beiden Behandlungsarmen keine Ereignisse, weshalb auf die Darstellung einer Ergebnistabelle sowie einer KM-Kurve verzichtet wird.

LFT-Erhöhung

Tabelle 4-236: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	0,76
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,13	0,10
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,89	0,85
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,31	0,24
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,40	0,45
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,92	0,99
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	0,38
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,78	0,74
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,001	0,001
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,31	0,24
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Für den Effektmodifikator Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika) zeigt sich ein signifikanter Interaktionsterm ($p = 0,001$). Für die Subgruppe Nordamerika beträgt das HR 4,80 [(95 %-KI: 1,89; 12,18); $p < 0,01$; siehe Abbildung 47]. Für die Subgruppe Nicht-Nordamerika beträgt das HR 1,01 [(95 %-KI: 0,64; 1,58); $p = 0,98$; siehe Abbildung 48].

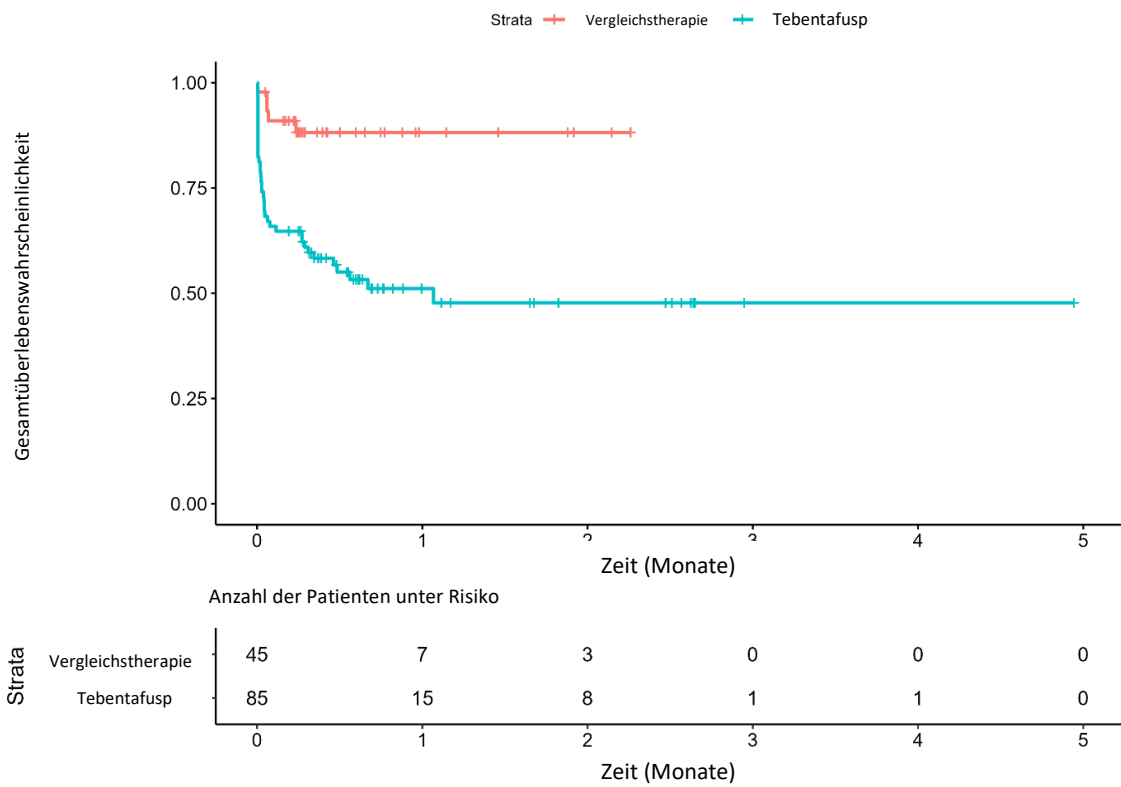


Abbildung 47: Kaplan-Meier-Kurven für LFT-Erhöpfung für Subgruppe Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

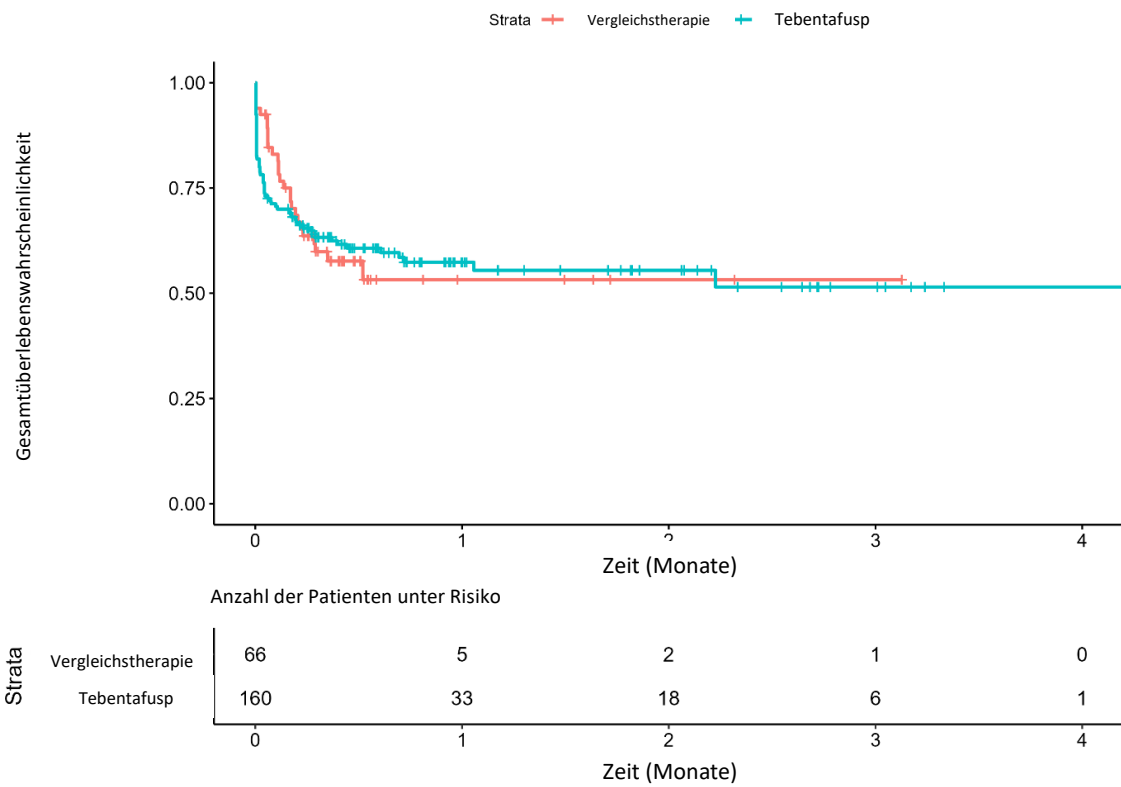


Abbildung 48: Kaplan-Meier-Kurven für LFT-Erhöpfung für Subgruppe Nicht-Nordamerika (ITT-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Tabelle 4-237: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100)	3 (75)	0,25 (-0,17; 0,67); 0,25	1,25 (0,71; 2,20); 1	3 (0,09; 102,06); 1	1,70 (0,33; 8,62); 0,52
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	85 (40,28)	18 (20,22)	0,20 (0,09; 0,31); < 0,01	1,99 (1,28; 3,11); 0,001	2,65 (1,44; 5,08); 0,001	2,13 (1,28; 3,55); < 0,01
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	51 (40,8)	83,187 (19)	0,06 (-0,09; 0,21); 0,42	1,18 (0,78; 1,80); 0,51	1,30 (0,64; 2,69); 0,51	1,13 (0,66; 1,92); 0,65
Weiblich (n = 120, 56)	55 (45,83)	78,867 (13)	0,23 (0,08; 0,37); < 0,01	1,97 (1,18; 3,30); < 0,01	2,78 (1,31; 6,24); 0,005	2,28 (1,25; 4,18); 0,01
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	55 (43,65)	15 (30)	0,14 (-0,02; 0,29); 0,08	1,46 (0,91; 2,32); 0,12	1,80 (0,86; 3,93); 0,12	1,59 (0,90; 2,82); 0,11
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	51 (42,86)	17 (27,87)	0,15 (< 0,01; 0,29); 0,04	1,54 (0,98; 2,42); 0,05	1,93 (0,95; 4,05); 0,05	1,61 (0,93; 2,78); 0,09
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	83 (43,23)	26 (32,1)	0,11 (-0,01; 0,23); 0,08	1,35 (0,94; 1,92); 0,10	1,61 (0,90; 2,91); 0,10	1,39 (0,89; 2,16); 0,14
1 (n = 49, 28)	22 (44,9)	6 (21,43)	0,23 (0,03; 0,44); 0,03	2,09 (0,97; 4,54); 0,05	2,95 (0,94; 10,49); 0,05	2,41 (0,98; 5,97); 0,06

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	70 (36,27)	22 (24,72)	0,12 (< 0,01; 0,23); 0,04	1,47 (0,98; 2,21); 0,06	1,73 (0,96; 3,21); 0,06	1,48 (0,91; 2,39); 0,11
> ULN (n = 51, 22)	36 (70,59)	10 (45,45)	0,25 (0,01; 0,49); 0,04	1,55 (0,95; 2,54); 0,06	2,84 (0,91; 9,18); 0,06	2,00 (0,99; 4,05); 0,05
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	56 (35,44)	15 (21,43)	0,14 (0,02; 0,26); 0,02	1,65 (1,01; 2,71); 0,04	2,01 (1,01; 4,19); 0,04	1,65 (0,93; 2,93); 0,08
> ULN (n = 87, 41)	50 (57,47)	17 (41,46)	0,16 (-0,02; 0,34); 0,09	1,39 (0,92; 2,08); 0,13	1,90 (0,84; 4,36); 0,13	1,64 (0,94; 2,84); 0,08
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20)	0 (0)	0,2 (-0,05; 0,45); 0,11	1,82 (0,11; 30,27); 1	2,06 (0,08; 54,81); 1	NK
Nein (n = 235, 108)	104 (44,26)	32 (29,63)	0,15 (0,04; 0,25); 0,01	1,49 (1,08; 2,07); 0,01	1,88 (1,13; 3,18); 0,01	1,59 (1,07; 2,36); 0,02
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	47 (34,56)	15 (24,19)	0,10 (-0,03; 0,24); 0,13	1,43 (0,87; 2,35); 0,19	1,65 (0,80; 3,52); 0,19	1,37 (0,77; 2,46); 0,29
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	47 (52,81)	14 (35)	0,18 (< -0,01; 0,36); 0,05	1,51 (0,95; 2,40); 0,09	2,07 (0,90; 4,89); 0,09	1,84 (1,01; 3,35); 0,05
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	12 (60)	3 (33,33)	0,27 (-0,11; 0,64); 0,16	1,8 (0,67; 4,85); 0,25	2,88 (0,45; 23,28); 0,25	1,89 (0,53; 6,72); 0,32

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	40 (47,06)	5 (11,11)	0,36 (0,22; 0,50); < 0,01	4,23 (1,80; 9,97); < 0,01	7,01 (2,44; 25,00); < 0,01	4,80 (1,89; 12,18); < 0,01
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	66 (41,25)	27 (40,91)	< 0,01 (-0,14; 0,14); 0,96	1,01 (0,71; 1,42); 1	1,01 (0,55; 1,90); 1	1,01 (0,64; 1,58); 0,98
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33)	4 (57,14)	-0,24 (-0,69; 0,22); 0,30	0,58 (0,21; 1,63); 0,38	0,40 (0,04; 3,67); 0,38	0,57 (0,14; 2,31); 0,43
Pembrolizumab (n = 193, 91)	82 (42,49)	25 (27,47)	0,15 (0,03; 0,27); 0,01	1,55 (1,07; 2,24); 0,02	1,95 (1,10; 3,50); 0,02	1,59 (1,01; 2,49); 0,04
Ipilimumab (n = 40, 13)	20 (50)	3 (23,08)	0,27 (< -0,01; 0,55); 0,06	2,17 (0,77; 6,13); 0,12	3,26 (0,70; 21,19); 0,12	2,87 (0,85; 9,67); 0,09
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 Tabelle 4-238: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	1,00
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,42	0,41
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,29	0,26
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,35
Alkalische Phosphatase (Baseline) (\leq ULN vs. $>$ ULN)	0,92	0,95
LDH (\leq ULN vs. $>$ ULN)	0,69	0,60
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	1,00
Größte metastatische Läsion (Baseline) ($\leq 3,0$ cm vs. 3,1-8,0 cm vs. $\geq 8,1$ cm)	0,38	0,32
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,76	0,72
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,45
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-239: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung mit CTCAE-Grad ≥ 3 (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	31 (14,69)	6 (6,74)	0,08 (< 0,01; 0,15); 0,03	2,18 (0,94; 5,04); 0,06	2,38 (0,93; 7,24); 0,06	1,98 (0,82; 4,78); 0,13
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	19 (15,2)	3 (5,45)	0,10 (0,01; 0,18); 0,03	2,78 (0,86; 9,03); 0,08	3,09 (0,85; 17,04); 0,08	2,62 (0,77; 8,90); 0,12
Weiblich (n = 120, 56)	16 (13,33)	5 (8,93)	0,04 (-0,05; 0,14); 0,37	1,49 (0,58; 3,87); 0,46	1,57 (0,51; 5,77); 0,46	1,31 (0,48; 3,63); 0,60
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	17 (13,49)	5 (10)	0,03 (-0,07; 0,14); 0,50	1,35 (0,53; 3,46); 0,62	1,40 (0,46; 5,15); 0,62	1,15 (0,42; 3,17); 0,79
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	18 (15,13)	3 (4,92)	0,10 (0,02; 0,19); 0,02	2,34 (0,72; 7,65); 0,05	3,43 (0,94; 18,92); 0,05	2,98 (0,87; 10,14); 0,08
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	23 (11,98)	6 (7,41)	0,05 (-0,03; 0,12); 0,22	1,61 (0,68; 3,82); 0,29	1,70 (0,64; 5,31); 0,29	1,42 (0,57; 3,52); 0,45
1 (n = 49, 28)	11 (22,45)	2 (7,14)	0,15 (< 0,01; 0,30); 0,04	3,14 (0,75; 13,18); 0,12	3,71 (0,72; 37,21); 0,12	3,27 (0,72; 14,80); 0,12

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	15 (7,77)	3 (3,37)	0,04 (< -0,01; 0,10); 0,11	2,31 (0,69; 7,76); 0,20	2,41 (0,66; 13,33); 0,20	1,77 (0,50; 6,20); 0,38
> ULN (n = 51, 22)	20 (39,22)	5 (22,73)	0,16 (-0,06; 0,39); 0,14	1,73 (0,74; 4,00); 0,19	2,17 (0,63; 8,75); 0,19	1,97 (0,74; 5,26); 0,18
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	16 (10,13)	4 (5,71)	0,04 (-0,03; 0,12); 0,23	1,77 (0,61; 5,11); 0,32	1,85 (0,57; 7,92); 0,32	1,46 (0,48; 4,42); 0,50
> ULN (n = 87, 41)	19 (21,84)	4 (9,76)	0,12 (< -0,01; 0,25); 0,06	2,24 (0,81; 6,16); 0,14	2,57 (0,77; 11,15); 0,14	2,32 (0,79; 6,83); 0,13
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	35 (14,89)	8 (7,41)	0,07 (< 0,01; 0,14); 0,03	2,01 (0,97; 4,19); 0,05	2,18 (0,95; 5,66); 0,05	1,86 (0,86; 4,03); 0,12
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	13 (9,56)	5 (8,06)	0,01 (-0,07; 0,10); 0,73	1,19 (0,44; 3,18); 1	1,20 (0,38; 4,52); 1	0,97 (0,34; 2,75); 0,95
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	16 (17,98)	2 (5)	0,13 (0,03; 0,23); 0,01	3,60 (0,87; 14,90); 0,07	4,13 (0,90; 38,90); 0,06	3,49 (0,80; 15,27); 0,10
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30)	1 (11,11)	0,19 (-0,10; 0,48); 0,20	2,7 (0,38; 19,27); 0,38	3,30 (0,31; 176,92); 0,38	3,04 (0,37; 25,27); 0,30

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	13 (15,29)	3 (6,67)	0,09 (-0,02; 0,19); 0,11	2,29 (0,69; 7,63); 0,26	2,51 (0,64; 14,53); 0,26	2,09 (0,59; 7,43); 0,25
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	22 (13,75)	5 (7,58)	0,06 (-0,02; 0,14); 0,15	1,82 (0,72; 4,59); 0,26	1,94 (0,67; 6,87); 0,26	1,67 (0,63; 4,45); 0,30
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67)	0 (0)	0,17 (-0,04; 0,38); 0,12	3,08 (0,17; 56,25); 0,51	3,57 (0,15; 85,69); 0,51	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	24 (12,44)	7 (7,69)	0,05 (-0,02; 0,12); 0,20	1,62 (0,72; 3,61); 0,31	1,70 (0,68; 4,87); 0,31	1,42 (0,61; 3,31); 0,42
Ipilimumab (n = 40, 13)	9 (22,5)	1 (7,69)	0,15 (-0,05; 0,34); 0,14	2,93 (0,41; 20,95); 0,42	3,42 (0,39; 165,10); 0,42	3,23 (0,41; 25,50); 0,27
<p>ALP: alkalische Phosphatase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Event; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Schwerwiegende LFT-Erhöhung

Tabelle 4-240: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für schwerwiegende LFT-Erhöhung – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	1,00
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,91	0,95
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,35	0,38
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	0,87
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	0,11
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	0,14
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	1,00
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,73	0,76
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,65	0,60
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	0,55
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-241: Subgruppenanalyse für schwerwiegende LFT-Erhöhung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	6 (2,84)	2 (2,25)	0,01 (-0,03; 0,04); 0,76	1,27 (0,26; 6,15); 1	1,27 (0,22; 13,13); 1	1,04 (0,21; 5,27); 0,96
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	5 (4)	2 (3,64)	< 0,01 (-0,06; 0,06); 0,91	1,1 (0,22; 5,50); 1	1,10 (0,17; 11,94); 1	0,95 (0,18; 5,03); 0,96
Weiblich (n = 120, 56)	2 (1,67)	1 (1,79)	< -0,01 (-0,04; 0,04); 0,96	0,93 (0,09; 10,08); 1	0,93 (0,05; 55,97); 1	0,77 (0,07; 8,65); 0,83
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	5 (3,97)	1 (2)	0,02 (-0,03; 0,07); 0,46	1,98 (0,24; 16,56); 0,68	2,02 (0,22; 97,65); 0,68	1,66 (0,19; 14,58); 0,65
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	2 (1,68)	2 (3,28)	-0,02 (-0,07; 0,03); 0,53	0,51 (0,07; 3,55); 0,61	0,51 (0,04; 7,15); 0,61	0,42 (0,06; 3,06); 0,39
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	5 (2,6)	2 (2,47)	< 0,01 (-0,04; 0,04); 0,95	1,05 (0,21; 5,32); 1	1,06 (0,17; 11,31); 1	0,93 (0,18; 4,89); 0,93
1 (n = 49, 28)	2 (4,08)	1 (3,57)	< 0,01 (-0,08; 0,09); 0,91	1,14 (0,11; 12,05); 1	1,15 (0,06; 70,23); 1	1,13 (0,10; 12,47); 0,92

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	3 (1,55)	0 (0)	0,02 (< -0,01; 0,03); 0,08	3,25 (0,17; 62,21); 0,55	3,29 (0,17; 64,35); 0,55	NK
> ULN (n = 51, 22)	4 (7,84)	3 (13,64)	-0,06 (-0,22; 0,10); 0,48	0,58 (0,14; 2,36); 0,42	0,54 (0,08; 4,07); 0,42	0,54 (0,12; 2,41); 0,42
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	3 (1,9)	0 (0)	0,02 (< -0,01; 0,04); 0,08	3,13 (0,16; 59,72); 0,55	3,17 (0,16; 62,27); 0,55	NK
> ULN (n = 87, 41)	4 (4,6)	3 (7,32)	-0,03 (-0,12; 0,06); 0,56	0,63 (0,15; 2,68); 0,68	0,61 (0,10; 4,39); 0,68	0,61 (0,14; 2,74); 0,52
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	7 (2,98)	3 (2,78)	< 0,01 (-0,04; 0,04); 0,91	1,07 (0,28; 4,07); 1	1,07 (0,24; 6,56); 1	0,91 (0,23; 3,58); 0,89
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	4 (2,94)	1 (1,61)	0,01 (-0,03; 0,06); 0,54	1,82 (0,21; 15,98); 1	1,84 (0,18; 92,47); 1	1,30 (0,14; 12,05); 0,82
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	1 (1,12)	1 (2,5)	-0,01 (-0,07; 0,04); 0,61	0,45 (0,03; 7,01); 0,53	0,45 (0,006; 35,67); 0,53	0,45 (0,03; 7,26); 0,58
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10)	1 (11,11)	-0,01 (-0,25; 0,23); 0,93	0,5 (0,09; 8,69); 1	0,89 (0,04; 58,90); 1	0,81 (0,07; 8,95); 0,86

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	3 (3,53)	1 (2,22)	0,01 (-0,05; 0,07); 0,66	1,59 (0,17; 14,83); 1	1,60 (0,12; 86,36); 1	1,41 (0,15; 13,73); 0,76
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	4 (2,5)	2 (3,03)	< -0,01 (-0,05; 0,04); 0,83	0,83 (0,15; 4,40); 1	0,82 (0,11; 9,29) 1	0,69 (0,12; 3,88); 0,67
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	5 (2,59)	3 (3,3)	< -0,01 (-0,05; 0,04); 0,75	0,79 (0,19; 3,22); 0,71	0,78 (0,15; 5,14); 0,71	0,64 (0,15; 2,74); 0,55
Ipilimumab (n = 40, 13)	2 (5)	0 (0)	0,05 (-0,02; 0,12); 0,15	1,70 (0,09; 33,45); 1	1,75 (0,08; 38,88); 1	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte

Tabelle 4-242: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a	p-Wert ^b
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NA	1,00
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NA	1,00
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NA	1,00
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NA	1,00
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NA	1,00
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NA	1,00
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NA	1,00
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NA	1,00
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NA	1,00
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NA	1,00
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NA: nicht anwendbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit der Ergebnisvariable 1 = Patient hat mindestens ein UE und 0 = Patient hat nicht mindestens ein UE unter Verwendung der proc logistic-Prozedur in SAS zu berechnen, die den Behandlungsterm, die Subgruppe und den Behandlung-nach-Subgruppe-Interaktionsterm enthält.</p> <p>NA (nicht anwendbar): Es besteht die Möglichkeit einer quasi vollständigen Trennung der Datenpunkte, und die Maximum-Likelihood-Schätzung existiert möglicherweise nicht. Die Validität der Modellanpassung ist fraglich und wird daher nicht berichtet.</p> <p>b: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist</p>		

Tabelle 4-243: Subgruppenanalyse für LFT-Erhöhung, die zum Absetzen des Studienmedikaments führte (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nicht-hispanisch (n = 211, 89)	1 (0,47)	1 (1,12)	< -0,01 (-0,03; 0,02); 0,59	0,42 (0,03; 6,67); 0,51	0,42 (0,005; 33,26); 0,51	0,42 (0,03; 6,65); 0,53
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Weiblich (n = 120, 56)	1 (0,83)	1 (1,79)	< -0,01 (-0,05; 0,03); 0,63	0,47 (0,03; 7,33); 0,54	0,46 (0,006; 36,93); 0,54	0,45 (0,03; 7,27); 0,58
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	1 (0,84)	1 (1,64)	< -0,01 (-0,04; 0,03); 0,66	0,51 (0,03; 8,06) 1	0,51 (0,006; 40,57); 1	0,51 (0,03; 8,09); 0,63
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 192, 81)	1 (0,52)	1 (1,23)	< -0,01 (-0,03; 0,02); 0,59	0,42 (0,03; 6,66); 0,51	0,42 (0,005; 33,29); 0,51	0,42 (0,03; 6,70); 0,54
1 (n = 49, 28)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
> ULN (n = 51, 22)	1 (1,96)	1 (4,55)	-0,03 (-0,12; 0,07); 0,59	0,43 (0,03; 6,59); 0,51	0,43 (<0,005; 34,52); 0,51	0,41 (0,03; 6,57); 0,53
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15)	1 (2,44)	-0,01 (-0,07; 0,04); 0,63	0,47 (0,03; 7,35); 0,54	0,47 (0,006; 37,41); 0,54	0,46 (0,03; 7,28); 0,58
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	1 (0,43)	1 (0,93)	< -0,01 (-0,02; 0,01); 0,62	0,46 (0,03; 7,29); 0,53	0,46 (0,006; 36,23); 0,53	0,45 (0,03; 7,22); 0,57
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	1 (1,12)	1 (2,5)	-0,01 (-0,07; 0,04); 0,61	0,45 (0,03; 7,01); 0,53	0,45 (0,006; 35,67); 0,53	0,45 (0,03; 7,25); 0,58
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie Effektschätzer (95%-KI) p-Wert ^a			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichstherapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nord-Amerika (n = 85, 45)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Nicht-Nord-Amerika (n = 160, 66)	1 (0,62)	1 (1,52)	< -0,01 (-0,04; 0,02); 0,58	0,41 (0,03; 6,50); 0,50	0,41 (0,005; 32,58) 0,50	0,40 (0,03; 6,46); 0,52
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	1 (0,52)	1 (1,1)	< -0,01 (-0,03; 0,02); 0,63	0,47 (0,03; 7,45); 0,54	0,47 (0,006; 37,20); 0,54	0,47 (0,03; 7,46); 0,59
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0)	0 (0)	NK	NK	NK	NK
<p>ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; LFT: Leberfunktionstest; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.</p> <p>Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.</p> <p>b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.</p>						

Subgruppenanalysen der UEs nach PT/SOC

Für den PT „Lungenembolie“ in der SOC „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ werden keine Ergebnisse einer Subgruppenanalyse berichtet. Der Grund dafür ist, dass es in beiden Behandlungsarmen zusammen < 10 Lungenembolie-Ereignisse gab. Dies ist zwar kein Kriterium für den Ausschluss des PT „Lungenembolie“ aus der Subgruppenanalyse, bedeutet aber, dass es für keine Subgruppe möglich ist, das folgende Kriterium für diesen PT zu erfüllen: "Mindestens 10 Ereignisse traten in mindestens einer Subgruppenebene für beide Behandlungsarme zusammen auf".

Für die weiteren UEs nach bevorzugtem Begriff (PT) und Systemorganklasse (SOC), bei denen die HRs (oder RRs, wenn keine HRs verfügbar waren) statistisch signifikant waren, werden im Folgenden Subgruppenanalysen dargestellt.

Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Tabelle 4-244: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Lymphopenie– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,441
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,441
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,966
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,255
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,019
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,347
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,166
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,179
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,791
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-245: Subgruppenanalyse für PT Lymphopenie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	22 (10,43%)	2 (2,25%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,002	4,64 (1,11; 19,31) 0,018	5,04 (1,20; 45,22) 0,018	4,14 (0,97; 17,68) 0,055
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	12 (9,6%)	2 (3,64%)	0,06 (-0,01; 0,13) 0,102	2,64 (0,61; 11,40) 0,233	2,80 (0,59; 26,65) 0,233	2,20 (0,48; 9,97) 0,307
Weiblich (n = 120, 56)	14 (11,67%)	1 (1,79%)	0,10 (0,03; 0,17) 0,004	6,53 (0,88; 48,46) 0,039	7,21 (1,04; 312,22) 0,039	6,05 (0,79; 46,08) 0,082
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	11 (8,73%)	1 (2%)	0,07 (0,00; 0,13) 0,035	4,37 (0,58; 32,93) 0,183	4,66 (0,64; 205,62) 0,183	3,91 (0,50; 30,49) 0,194
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	15 (12,61%)	2 (3,28%)	0,09 (0,02; 0,17) 0,014	3,84 (0,91; 16,27) 0,058	4,23 (0,93; 39,39) 0,058	3,45 (0,79; 15,17) 0,100
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	22 (11,46%)	3 (3,7%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,013	3,09 (0,95; 10,05) 0,063	3,35 (0,96; 18,01) 0,063	2,65 (0,79; 8,93) 0,115
1 (n = 49, 28)	4 (8,16%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 0,16) 0,037	5,22 (0,29; 93,52) 0,290	5,64 (0,29; 108,69) 0,290	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
> ULN (n = 51, 22)	22 (10,43%)	2 (2,25%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,002	4,64 (1,11; 19,31) 0,018	5,04 (1,20; 45,22) 0,018	4,14 (0,97; 17,68) 0,055
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	12 (9,6%)	2 (3,64%)	0,06 (-0,01; 0,13) 0,102	2,64 (0,61; 11,40) 0,233	2,80 (0,59; 26,65) 0,233	2,20 (0,48; 9,97) 0,307
> ULN (n = 87, 41)	14 (11,67%)	1 (1,79%)	0,10 (0,03; 0,17) 0,004	6,53 (0,88; 48,46) 0,039	7,21 (1,04; 312,22) 0,039	6,05 (0,79; 46,08) 0,082
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	11 (8,73%)	1 (2%)	0,07 (0,00; 0,13) 0,035	4,37 (0,58; 32,93) 0,183	4,66 (0,64; 205,62) 0,183	3,91 (0,50; 30,49) 0,194
Nein (n = 235, 108)	15 (12,61%)	2 (3,28%)	0,09 (0,02; 0,17) 0,014	3,84 (0,91; 16,27) 0,058	4,23 (0,93; 39,39) 0,058	3,45 (0,79; 15,17) 0,100
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	22 (11,46%)	3 (3,7%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,013	3,09 (0,95; 10,05) 0,063	3,35 (0,96; 18,01) 0,063	2,65 (0,79; 8,93) 0,115
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	4 (8,16%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 0,16) 0,037	5,22 (0,29; 93,52) 0,290	5,64 (0,29; 108,69) 0,290	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	6 (7,06%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,13) 0,011	6,95 (0,40; 120,70) 0,092	7,44 (0,41; 135,15) 0,092	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	20 (12,5%)	3 (4,55%)	0,08 (0,01; 0,15) 0,030	2,75 (0,85; 8,94) 0,091	2,99 (0,84; 16,27) 0,091	2,40 (0,71; 8,15) 0,160
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	23 (11,92%)	3 (3,3%)	0,09 (0,03; 0,14) 0,004	3,61 (1,11; 11,73) 0,025	3,95 (1,15; 21,13) 0,025	3,24 (0,97; 10,84) 0,056
Ipilimumab (n = 40, 13)	3 (7,5%)	0 (0%)	0,08 (-0,01; 0,16) 0,072	2,39 (0,13; 43,46) 0,567	2,52 (0,12; 52,04) 0,567	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-246: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Endokrine Erkrankungen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,478
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,860
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,309
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,497
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,354
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,480
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,510
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,193
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,797
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-247: Subgruppenanalyse für SOC Endokrine Erkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	3 (75%)	-0,75 (-1,17; -0,33) 0,001	0,18 (0,01; 2,54) 0,143	0,06 (0,00; 2,08) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	4 (1,9%)	16 (17,98%)	-0,16 (-0,24; -0,08) 0,000	0,11 (0,04; 0,31) <0,0001	0,09 (0,02; 0,29) <0,0001	0,07 (0,02; 0,22) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	2 (1,6%)	10 (18,18%)	-0,17 (-0,27; -0,06) 0,002	0,09 (0,02; 0,39) 0,000	0,07 (0,01; 0,37) 0,000	0,06 (0,01; 0,30) 0,000
Weiblich (n = 120, 56)	3 (2,5%)	14 (25%)	-0,23 (-0,34; -0,11) 0,000	0,10 (0,03; 0,33) <0,0001	0,08 (0,01; 0,30) <0,0001	0,07 (0,02; 0,24) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	1 (0,79%)	9 (18%)	-0,17 (-0,28; -0,06) 0,002	0,04 (0,01; 0,34) <0,0001	0,04 (0,00; 0,28) <0,0001	0,03 (0,00; 0,24) 0,001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	4 (3,36%)	15 (24,59%)	-0,21 (-0,33; -0,10) 0,000	0,14 (0,05; 0,39) <0,0001	0,11 (0,02; 0,36) <0,0001	0,10 (0,03; 0,31) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	3 (1,56%)	20 (24,69%)	-0,23 (-0,33; -0,14) <0,0001	0,06 (0,02; 0,21) <0,0001	0,05 (0,01; 0,17) <0,0001	0,04 (0,01; 0,15) <0,0001
1 (n = 49, 28)	1 (2,04%)	4 (14,29%)	-0,12 (-0,26; 0,01) 0,077	0,14 (0,02; 1,22) 0,056	0,13 (0,00; 1,39) 0,056	0,10 (0,01; 0,94) 0,044

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	5 (2,59%)	22 (24,72%)	-0,22 (-0,31; -0,13) <0,0001	0,10 (0,04; 0,27) <0,0001	0,08 (0,02; 0,23) <0,0001	0,07 (0,03; 0,19) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	0 (0%)	2 (9,09%)	-0,09 (-0,21; 0,03) 0,138	0,09 (0,00; 1,77) 0,088	0,08 (0,00; 1,73) 0,088	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	4 (2,53%)	15 (21,43%)	-0,19 (-0,29; -0,09) 0,000	0,12 (0,04; 0,34) <0,0001	0,10 (0,02; 0,32) <0,0001	0,08 (0,03; 0,25) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15%)	9 (21,95%)	-0,21 (-0,34; -0,08) 0,002	0,05 (0,01; 0,40) 0,000	0,04 (0,00; 0,33) 0,000	0,04 (0,01; 0,32) 0,002
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	5 (2,13%)	24 (22,22%)	-0,20 (-0,28; -0,12) <0,0001	0,10 (0,04; 0,24) <0,0001	0,08 (0,02; 0,21) <0,0001	0,07 (0,02; 0,17) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	4 (2,94%)	13 (20,97%)	-0,18 (-0,29; -0,08) 0,001	0,14 (0,05; 0,41) <0,0001	0,12 (0,03; 0,40) <0,0001	0,09 (0,03; 0,28) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	1 (1,12%)	10 (25%)	-0,24 (-0,37; -0,10) 0,001	0,04 (0,01; 0,34) <0,0001	0,04 (0,00; 0,26) <0,0001	0,04 (0,00; 0,29) 0,002
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	1 (11,11%)	-0,11 (-0,32; 0,09) 0,289	0,16 (0,01; 3,56) 0,310	0,14 (0,01; 3,74) 0,310	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	2 (2,35%)	5 (11,11%)	-0,09 (-0,18; 0,01) 0,078	0,21 (0,04; 1,05) 0,048	0,20 (0,02; 1,26) 0,048	0,16 (0,03; 0,82) 0,029
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	3 (1,88%)	19 (28,79%)	-0,27 (-0,38; -0,16) <0,0001	0,07 (0,02; 0,21) <0,0001	0,05 (0,01; 0,17) <0,0001	0,04 (0,01; 0,14) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	5 (2,59%)	23 (25,27%)	-0,23 (-0,32; -0,13) <0,0001	0,10 (0,04; 0,26) <0,0001	0,08 (0,02; 0,22) <0,0001	0,07 (0,03; 0,19) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0%)	1 (7,69%)	-0,08 (-0,22; 0,07) 0,298	0,11 (0,00; 2,64) 0,245	0,10 (0,00; 2,69) 0,245	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-248: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypothyreose Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,763
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,904
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,793
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,427
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,516
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,969
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,863
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,496
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	1,000
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-249: Subgruppenanalyse für PT Hypothyreose (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	1 (25%)	-0,25 (-0,67; 0,17) 0,248	0,42 (0,02; 7,71) 1,000	0,33 (0,01; 11,34) 1,000	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	2 (0,95%)	11 (12,36%)	-0,11 (-0,18; -0,04) 0,001	0,08 (0,02; 0,34) <0,0001	0,07 (0,01; 0,32) <0,0001	0,06 (0,01; 0,26) 0,000
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	1 (0,8%)	4 (7,27%)	-0,06 (-0,14; 0,01) 0,071	0,11 (0,01; 0,96) 0,031	0,10 (0,00; 1,09) 0,031	0,10 (0,01; 0,89) 0,039
Weiblich (n = 120, 56)	2 (1,67%)	10 (17,86%)	-0,16 (-0,26; -0,06) 0,002	0,09 (0,02; 0,41) 0,000	0,08 (0,01; 0,39) 0,000	0,06 (0,01; 0,28) 0,000
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	1 (0,79%)	3 (6%)	-0,05 (-0,12; 0,02) 0,131	0,13 (0,01; 1,24) 0,070	0,13 (0,00; 1,63) 0,070	0,05 (0,00; 0,54) 0,014
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	2 (1,68%)	11 (18,03%)	-0,16 (-0,26; -0,06) 0,001	0,09 (0,02; 0,41) 0,000	0,08 (0,01; 0,38) 0,000	0,08 (0,02; 0,34) 0,001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	2 (1,04%)	11 (13,58%)	-0,13 (-0,20; -0,05) 0,001	0,08 (0,02; 0,34) <0,0001	0,07 (0,01; 0,32) <0,0001	0,05 (0,01; 0,25) 0,000
1 (n = 49, 28)	0 (0%)	3 (10,71%)	-0,11 (-0,22; 0,01) 0,067	0,08 (0,00; 1,55) 0,045	0,07 (0,00; 1,48) 0,045	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	3 (1,55%)	13 (14,61%)	-0,13 (-0,21; -0,06) 0,001	0,11 (0,03; 0,36) <0,0001	0,09 (0,02; 0,35) <0,0001	0,08 (0,02; 0,27) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	0 (0%)	1 (4,55%)	-0,05 (-0,13; 0,04) 0,306	0,15 (0,01; 3,48) 0,301	0,14 (0,01; 3,55) 0,301	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	2 (1,27%)	9 (12,86%)	-0,12 (-0,20; -0,04) 0,005	0,10 (0,02; 0,44) 0,001	0,09 (0,01; 0,44) 0,001	0,07 (0,02; 0,34) 0,001
> ULN (n = 87, 41)	1 (1,15%)	5 (12,2%)	-0,11 (-0,21; -0,01) 0,035	0,09 (0,01; 0,78) 0,013	0,09 (0,00; 0,80) 0,013	0,07 (0,01; 0,60) 0,015
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	3 (1,28%)	14 (12,96%)	-0,12 (-0,18; -0,05) 0,000	0,10 (0,03; 0,34) <0,0001	0,09 (0,02; 0,32) <0,0001	0,07 (0,02; 0,24) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	2 (1,47%)	7 (11,29%)	-0,10 (-0,18; -0,02) 0,018	0,13 (0,03; 0,61) 0,005	0,12 (0,01; 0,65) 0,005	0,09 (0,02; 0,44) 0,003
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	1 (1,12%)	7 (17,5%)	-0,16 (-0,28; -0,04) 0,007	0,06 (0,01; 0,50) 0,001	0,05 (0,00; 0,45) 0,001	0,05 (0,01; 0,41) 0,005
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18%)	3 (6,67%)	-0,05 (-0,13; 0,02) 0,159	0,18 (0,02; 1,65) 0,119	0,17 (0,00; 2,18) 0,119	0,13 (0,01; 1,23) 0,075
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	2 (1,25%)	11 (16,67%)	-0,15 (-0,25; -0,06) 0,001	0,08 (0,02; 0,33) <0,0001	0,06 (0,01; 0,31) <0,0001	0,05 (0,01; 0,22) 0,000
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	3 (1,55%)	14 (15,38%)	-0,14 (-0,21; -0,06) 0,000	0,10 (0,03; 0,34) <0,0001	0,09 (0,02; 0,33) <0,0001	0,07 (0,02; 0,25) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-250: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hyperthyreose Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,570
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,884
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,831
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,483
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,381
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,175
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,216
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,495
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	1,000
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-251: Subgruppenanalyse für PT Hyperthyreose (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	3 (75%)	-0,75 (-1,17; -0,33) 0,001	0,18 (0,01; 2,54) 0,143	0,06 (0,00; 2,08) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	1 (0,47%)	5 (5,62%)	-0,05 (-0,10; 0,00) 0,039	0,08 (0,01; 0,71) 0,010	0,08 (0,00; 0,74) 0,010	0,06 (0,01; 0,56) 0,013
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	1 (0,8%)	5 (9,09%)	-0,08 (-0,16; -0,01) 0,036	0,09 (0,01; 0,74) 0,011	0,08 (0,00; 0,76) 0,011	0,06 (0,01; 0,56) 0,013
Weiblich (n = 120, 56)	1 (0,83%)	7 (12,5%)	-0,12 (-0,20; -0,03) 0,009	0,07 (0,01; 0,53) 0,002	0,06 (0,00; 0,48) 0,002	0,06 (0,01; 0,46) 0,007
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	1 (0,79%)	6 (12%)	-0,11 (-0,20; -0,02) 0,016	0,07 (0,01; 0,54) 0,002	0,06 (0,00; 0,51) 0,002	0,05 (0,01; 0,44) 0,006
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	1 (0,84%)	6 (9,84%)	-0,09 (-0,17; -0,01) 0,021	0,09 (0,01; 0,69) 0,007	0,08 (0,00; 0,67) 0,007	0,07 (0,01; 0,60) 0,015
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	2 (1,04%)	10 (12,35%)	-0,11 (-0,19; -0,04) 0,002	0,08 (0,02; 0,38) 0,000	0,08 (0,01; 0,37) 0,000	0,06 (0,01; 0,30) 0,000
1 (n = 49, 28)	0 (0%)	2 (7,14%)	-0,07 (-0,17; 0,02) 0,142	0,12 (0,01; 2,33) 0,129	0,11 (0,00; 2,31) 0,129	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	2 (1,04%)	10 (11,24%)	-0,10 (-0,17; -0,03) 0,003	0,09 (0,02; 0,41) 0,000	0,08 (0,01; 0,40) 0,000	0,07 (0,02; 0,34) 0,001
> ULN (n = 51, 22)	0 (0%)	2 (9,09%)	-0,09 (-0,21; 0,03) 0,138	0,09 (0,00; 1,77) 0,088	0,08 (0,00; 1,73) 0,088	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	2 (1,27%)	7 (10%)	-0,09 (-0,16; -0,01) 0,018	0,13 (0,03; 0,59) 0,004	0,12 (0,01; 0,63) 0,004	0,09 (0,02; 0,47) 0,004
> ULN (n = 87, 41)	0 (0%)	5 (12,2%)	-0,12 (-0,22; -0,02) 0,017	0,04 (0,00; 0,77) 0,003	0,04 (0,00; 0,70) 0,003	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	2 (0,85%)	12 (11,11%)	-0,10 (-0,16; -0,04) 0,001	0,08 (0,02; 0,34) <0,0001	0,07 (0,01; 0,32) <0,0001	0,06 (0,01; 0,27) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	2 (1,47%)	5 (8,06%)	-0,07 (-0,14; 0,00) 0,068	0,18 (0,04; 0,91) 0,032	0,17 (0,02; 1,09) 0,032	0,13 (0,02; 0,68) 0,016
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	0 (0%)	6 (15%)	-0,15 (-0,26; -0,04) 0,008	0,04 (0,00; 0,61) 0,001	0,03 (0,00; 0,54) 0,001	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	1 (11,11%)	-0,11 (-0,32; 0,09) 0,289	0,16 (0,01; 3,56) 0,310	0,14 (0,01; 3,74) 0,310	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	0 (0%)	2 (4,44%)	-0,04 (-0,10; 0,02) 0,148	0,11 (0,01; 2,18) 0,118	0,10 (0,00; 2,17) 0,118	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	2 (1,25%)	10 (15,15%)	-0,14 (-0,23; -0,05) 0,002	0,08 (0,02; 0,37) 0,000	0,07 (0,01; 0,35) 0,000	0,06 (0,01; 0,27) 0,000
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	2 (1,04%)	12 (13,19%)	-0,12 (-0,19; -0,05) 0,001	0,08 (0,02; 0,34) <0,0001	0,07 (0,01; 0,32) <0,0001	0,06 (0,01; 0,28) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-252: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Augenerkrankungen– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,273
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,420
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,122
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,549
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,057
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,495
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,106
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,725
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,881
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,829
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-253: Subgruppenanalyse für SOC Augenerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	1 (25%)	0,42 (-0,26; 1,10) 0,231	2,67 (0,41; 17,42) 0,486	4,45 (0,11; 467,00) 0,486	3,19 (0,29; 35,46) 0,345
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	75 (35,55%)	15 (16,85%)	0,19 (0,09; 0,29) 0,000	2,11 (1,28; 3,46) 0,001	2,71 (1,42; 5,45) 0,001	2,12 (1,21; 3,70) 0,008
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	38 (30,4%)	8 (14,55%)	0,16 (0,04; 0,28) 0,012	2,09 (1,04; 4,18) 0,027	2,55 (1,06; 6,87) 0,027	2,01 (0,93; 4,33) 0,075
Weiblich (n = 120, 56)	48 (40%)	8 (14,29%)	0,26 (0,13; 0,38) <0,0001	2,80 (1,42; 5,52) 0,001	3,97 (1,67; 10,60) 0,001	3,09 (1,46; 6,54) 0,003
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	45 (35,71%)	4 (8%)	0,28 (0,16; 0,39) <0,0001	4,46 (1,69; 11,76) 0,000	6,33 (2,11; 25,80) 0,000	4,71 (1,69; 13,14) 0,003
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	41 (34,45%)	12 (19,67%)	0,15 (0,02; 0,28) 0,027	1,75 (1,00; 3,08) 0,057	2,14 (0,98; 4,92) 0,057	1,78 (0,93; 3,39) 0,081
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	72 (37,5%)	13 (16,05%)	0,21 (0,11; 0,32) <0,0001	2,34 (1,37; 3,97) 0,001	3,13 (1,57; 6,62) 0,001	2,35 (1,30; 4,26) 0,005
1 (n = 49, 28)	12 (24,49%)	2 (7,14%)	0,17 (0,02; 0,33) 0,027	3,43 (0,83; 14,23) 0,071	4,15 (0,82; 41,30) 0,071	3,69 (0,82; 16,49) 0,088

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	75 (38,86%)	16 (17,98%)	0,21 (0,10; 0,31) 0,000	2,16 (1,34; 3,49) 0,001	2,89 (1,53; 5,73) 0,001	2,26 (1,31; 3,89) 0,003
> ULN (n = 51, 22)	11 (21,57%)	0 (0%)	0,22 (0,10; 0,33) 0,000	10,17 (0,63; 165,39) 0,027	12,78 (0,72; 227,17) 0,027	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	66 (41,77%)	11 (15,71%)	0,26 (0,15; 0,38) <0,0001	2,66 (1,50; 4,71) 0,000	3,83 (1,82; 8,71) 0,000	2,85 (1,50; 5,41) 0,001
> ULN (n = 87, 41)	20 (22,99%)	5 (12,2%)	0,11 (-0,03; 0,24) 0,113	1,89 (0,76; 4,67) 0,231	2,14 (0,70; 7,91) 0,231	1,86 (0,69; 4,96) 0,218
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	6 (60%)	0 (0%)	0,60 (0,30; 0,90) 0,000	4,73 (0,34; 66,18) 0,192	10,11 (0,41; 247,49) 0,192	NK
Nein (n = 235, 108)	80 (34,04%)	16 (14,81%)	0,19 (0,10; 0,28) <0,0001	2,30 (1,41; 3,74) 0,000	2,96 (1,60; 5,76) 0,000	2,30 (1,34; 3,94) 0,002
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	60 (44,12%)	10 (16,13%)	0,28 (0,16; 0,40) <0,0001	2,74 (1,50; 4,98) 0,000	4,08 (1,85; 9,77) 0,000	3,01 (1,54; 5,89) 0,001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	22 (24,72%)	5 (12,5%)	0,12 (-0,01; 0,26) 0,079	1,98 (0,81; 4,85) 0,160	2,29 (0,76; 8,40) 0,160	1,74 (0,65; 4,64) 0,271
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	4 (20%)	1 (11,11%)	0,09 (-0,18; 0,36) 0,519	1,80 (0,23; 13,92) 1,000	1,96 (0,16; 110,56) 1,000	1,82 (0,20; 16,26) 0,593

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	36 (42,35%)	8 (17,78%)	0,25 (0,09; 0,40) 0,002	2,38 (1,21; 4,68) 0,006	3,37 (1,34; 9,40) 0,006	2,75 (1,28; 5,94) 0,010
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	50 (31,25%)	8 (12,12%)	0,19 (0,08; 0,30) 0,000	2,58 (1,29; 5,14) 0,002	3,28 (1,42; 8,56) 0,002	2,47 (1,17; 5,23) 0,018
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	66 (34,2%)	13 (14,29%)	0,20 (0,10; 0,30) <0,0001	2,39 (1,39; 4,11) 0,000	3,11 (1,57; 6,55) 0,000	2,37 (1,30; 4,31) 0,005
Ipilimumab (n = 40, 13)	19 (47,5%)	3 (23,08%)	0,24 (-0,03; 0,52) 0,083	2,06 (0,72; 5,85) 0,195	2,96 (0,63; 19,22) 0,195	2,70 (0,80; 9,15) 0,110
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-254: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Periorbitales Ödem – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,576
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,318
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,209
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	1,000
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,423
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,537
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,858
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,431
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,728
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-255: Subgruppenanalyse für PT Periorbitales Ödem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	23 (10,9%)	1 (1,12%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	9,70 (1,33; 70,74) 0,002	10,72 (1,68; 447,59) 0,002	9,99 (1,35; 74,01) 0,024
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	11 (8,8%)	0 (0%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,001	10,22 (0,61; 170,45) 0,019	11,15 (0,65; 192,65) 0,019	NK
Weiblich (n = 120, 56)	15 (12,5%)	1 (1,79%)	0,11 (0,04; 0,18) 0,002	7,00 (0,95; 51,68) 0,023	7,80 (1,14; 336,19) 0,023	7,24 (0,96; 54,83) 0,055
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	16 (12,7%)	0 (0%)	0,13 (0,07; 0,19) <0,0001	13,25 (0,81; 216,76) 0,007	15,08 (0,89; 256,37) 0,007	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	1 (1,64%)	0,07 (0,01; 0,13) 0,025	5,13 (0,67; 39,12) 0,101	5,47 (0,75; 242,55) 0,101	5,10 (0,65; 39,92) 0,121
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	22 (11,46%)	0 (0%)	0,11 (0,07; 0,16) <0,0001	19,12 (1,17; 311,44) 0,000	21,51 (1,29; 359,04) 0,000	NK
1 (n = 49, 28)	3 (6,12%)	0 (0%)	0,06 (-0,01; 0,13) 0,074	4,06 (0,22; 75,86) 0,297	4,29 (0,21; 86,15) 0,297	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	26 (13,47%)	1 (1,12%)	0,12 (0,07; 0,18) <0,0001	11,99 (1,65; 86,96) 0,000	13,63 (2,16; 566,57) 0,000	12,56 (1,70; 92,58) 0,013
> ULN (n = 51, 22)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	19 (12,03%)	1 (1,43%)	0,11 (0,05; 0,16) 0,000	8,42 (1,15; 61,65) 0,009	9,38 (1,43; 396,80) 0,009	8,67 (1,16; 64,82) 0,035
> ULN (n = 87, 41)	7 (8,05%)	0 (0%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,006	7,16 (0,42; 122,41) 0,096	7,73 (0,43; 138,75) 0,096	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,19; 0,81) 0,002	4,00 (0,28; 57,14) 0,231	7,00 (0,29; 170,06) 0,231	NK
Nein (n = 235, 108)	21 (8,94%)	1 (0,93%)	0,08 (0,04; 0,12) 0,000	9,65 (1,32; 70,82) 0,003	10,46 (1,64; 437,41) 0,003	9,80 (1,32; 72,94) 0,026
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	22 (16,18%)	1 (1,61%)	0,15 (0,08; 0,22) <0,0001	10,03 (1,38; 72,74) 0,002	11,69 (1,80; 492,60) 0,002	10,62 (1,43; 78,84) 0,021
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	4 (4,49%)	0 (0%)	0,04 (0,00; 0,09) 0,041	4,10 (0,23; 74,39) 0,310	4,26 (0,22; 81,10) 0,310	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	17 (20%)	1 (2,22%)	0,18 (0,08; 0,27) 0,000	9,00 (1,24; 65,46) 0,006	10,87 (1,59; 468,97) 0,006	9,81 (1,30; 73,71) 0,027
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	9 (5,62%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,09) 0,002	7,91 (0,47; 133,92) 0,062	8,34 (0,48; 145,40) 0,062	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	17 (8,81%)	1 (1,1%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,001	8,02 (1,08; 59,31) 0,016	8,65 (1,31; 366,70) 0,016	8,11 (1,08; 61,01) 0,042
Ipilimumab (n = 40, 13)	9 (22,5%)	0 (0%)	0,23 (0,10; 0,35) 0,001	6,49 (0,40; 104,40) 0,092	8,14 (0,44; 150,15) 0,092	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-256: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,184
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,532
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,239
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,003
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,060
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,033
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,338
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,394
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,232
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,578
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-257: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100%)	2 (50%)	0,50 (0,01; 0,99) 0,046	1,75 (0,68; 4,53) 0,429	7,00 (0,22; 218,96) 0,429	5,72 (0,58; 56,21) 0,135
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	174 (82,46%)	58 (65,17%)	0,17 (0,06; 0,28) 0,002	1,27 (1,07; 1,49) 0,002	2,50 (1,37; 4,57) 0,002	1,53 (1,13; 2,06) 0,006
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	98 (78,4%)	26 (47,27%)	0,31 (0,16; 0,46) <0,0001	1,66 (1,24; 2,23) <0,0001	4,01 (1,94; 8,44) <0,0001	1,91 (1,24; 2,96) 0,004
Weiblich (n = 120, 56)	103 (85,83%)	41 (73,21%)	0,13 (-0,01; 0,26) 0,060	1,17 (0,98; 1,40) 0,058	2,21 (0,93; 5,20) 0,058	1,63 (1,13; 2,34) 0,008
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	107 (84,92%)	36 (72%)	0,13 (-0,01; 0,27) 0,069	1,18 (0,98; 1,42) 0,056	2,18 (0,91; 5,14) 0,056	1,43 (0,98; 2,09) 0,063
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	94 (78,99%)	31 (50,82%)	0,28 (0,14; 0,43) 0,000	1,55 (1,19; 2,02) 0,000	3,61 (1,77; 7,49) 0,000	1,95 (1,30; 2,94) 0,001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	158 (82,29%)	58 (71,6%)	0,11 (-0,01; 0,22) 0,062	1,15 (0,99; 1,34) 0,052	1,84 (0,95; 3,52) 0,052	1,35 (1,00; 1,83) 0,052
1 (n = 49, 28)	39 (79,59%)	8 (28,57%)	0,51 (0,31; 0,71) <0,0001	2,79 (1,52; 5,09) <0,0001	9,39 (2,97; 33,05) <0,0001	3,88 (1,80; 8,32) 0,001

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	154 (79,79%)	57 (64,04%)	0,16 (0,04; 0,27) 0,007	1,25 (1,05; 1,48) 0,008	2,21 (1,22; 4,01) 0,008	1,51 (1,11; 2,05) 0,008
> ULN (n = 51, 22)	46 (90,2%)	10 (45,45%)	0,45 (0,22; 0,67) <0,0001	1,98 (1,24; 3,16) <0,0001	10,56 (2,74; 47,75) <0,0001	2,75 (1,37; 5,50) 0,004
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	125 (79,11%)	46 (65,71%)	0,13 (0,01; 0,26) 0,040	1,20 (1,00; 1,45) 0,046	1,97 (1,00; 3,85) 0,046	1,38 (0,98; 1,94) 0,062
> ULN (n = 87, 41)	76 (87,36%)	21 (51,22%)	0,36 (0,19; 0,53) <0,0001	1,71 (1,25; 2,32) <0,0001	6,46 (2,51; 17,55) <0,0001	2,65 (1,63; 4,31) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	8 (80%)	3 (100%)	-0,20 (-0,45; 0,05) 0,114	0,88 (0,54; 1,44) 1,000	0,49 (0,02; 12,93) 1,000	0,96 (0,24; 3,72) 0,947
Nein (n = 235, 108)	193 (82,13%)	64 (59,26%)	0,23 (0,12; 0,33) <0,0001	1,39 (1,17; 1,64) <0,0001	3,15 (1,84; 5,42) <0,0001	1,74 (1,31; 2,31) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	110 (80,88%)	40 (64,52%)	0,16 (0,03; 0,30) 0,019	1,25 (1,02; 1,53) 0,019	2,32 (1,12; 4,80) 0,019	1,47 (1,02; 2,12) 0,038
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	74 (83,15%)	21 (52,5%)	0,31 (0,13; 0,48) 0,001	1,58 (1,16; 2,16) 0,000	4,40 (1,79; 11,14) 0,000	2,20 (1,35; 3,58) 0,002
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	17 (85%)	6 (66,67%)	0,18 (-0,16; 0,53) 0,298	1,28 (0,78; 2,10) 0,339	2,72 (0,28; 26,60) 0,339	1,71 (0,67; 4,36) 0,260

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	78 (91,76%)	30 (66,67%)	0,25 (0,10; 0,40) 0,001	1,38 (1,11; 1,71) 0,001	5,49 (1,89; 17,58) 0,001	2,15 (1,40; 3,28) 0,000
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	123 (76,88%)	37 (56,06%)	0,21 (0,07; 0,34) 0,003	1,37 (1,09; 1,73) 0,002	2,59 (1,35; 5,00) 0,002	1,56 (1,08; 2,26) 0,018
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	8 (66,67%)	4 (57,14%)	0,10 (-0,36; 0,55) 0,681	1,17 (0,55; 2,48) 1,000	1,47 (0,14; 14,65) 1,000	1,03 (0,31; 3,45) 0,957
Pembrolizumab (n = 193, 91)	155 (80,31%)	52 (57,14%)	0,23 (0,12; 0,35) <0,0001	1,41 (1,16; 1,70) <0,0001	3,05 (1,71; 5,47) <0,0001	1,76 (1,29; 2,42) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	38 (95%)	11 (84,62%)	0,10 (-0,10; 0,31) 0,326	1,12 (0,88; 1,43) 0,249	3,36 (0,22; 51,32) 0,249	1,44 (0,73; 2,85) 0,296
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-258: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Übelkeit – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,220
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,710
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,009
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,033
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,089
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,271
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,697
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,748
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,605
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,538
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-259: Subgruppenanalyse für PT Übelkeit (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	1 (33,33%)
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	111 (52,61%)	26 (29,21%)	0,23 (0,12; 0,35) <0,0001	1,80 (1,27; 2,55) 0,000	2,68 (1,54; 4,77) 0,000	111 (52,61%)
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	58 (46,4%)	11 (20%)	0,26 (0,13; 0,40) 0,000	2,32 (1,32; 4,07) 0,001	3,44 (1,57; 8,09) 0,001	2,38 (1,24; 4,55) 0,009
Weiblich (n = 120, 56)	67 (55,83%)	19 (33,93%)	0,22 (0,07; 0,37) 0,005	1,65 (1,10; 2,45) 0,009	2,45 (1,21; 5,06) 0,009	2,10 (1,26; 3,50) 0,004
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	68 (53,97%)	21 (42%)	0,12 (-0,04; 0,28) 0,148	1,28 (0,89; 1,85) 0,182	1,61 (0,79; 3,33) 0,182	1,28 (0,78; 2,10) 0,322
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	57 (47,9%)	9 (14,75%)	0,33 (0,21; 0,46) <0,0001	3,25 (1,73; 6,11) <0,0001	5,26 (2,30; 13,28) <0,0001	4,05 (2,00; 8,20) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	98 (51,04%)	27 (33,33%)	0,18 (0,05; 0,30) 0,005	1,53 (1,09; 2,15) 0,008	2,08 (1,18; 3,74) 0,008	1,70 (1,11; 2,61) 0,015
1 (n = 49, 28)	24 (48,98%)	3 (10,71%)	0,38 (0,20; 0,56) <0,0001	4,57 (1,51; 13,83) 0,001	7,80 (1,99; 45,65) 0,001	5,89 (1,76; 19,68) 0,004

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	96 (49,74%)	27 (30,34%)	0,19 (0,08; 0,31) 0,001	1,64 (1,16; 2,32) 0,003	2,27 (1,30; 4,04) 0,003	1,83 (1,19; 2,81) 0,006
> ULN (n = 51, 22)	28 (54,9%)	3 (13,64%)	0,41 (0,21; 0,61) <0,0001	4,03 (1,37; 11,86) 0,002	7,50 (1,87; 44,54) 0,002	5,03 (1,53; 16,55) 0,008
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	74 (46,84%)	20 (28,57%)	0,18 (0,05; 0,31) 0,006	1,64 (1,09; 2,46) 0,013	2,19 (1,16; 4,27) 0,013	1,83 (1,12; 3,01) 0,017
> ULN (n = 87, 41)	51 (58,62%)	10 (24,39%)	0,34 (0,18; 0,51) <0,0001	2,40 (1,36; 4,24) 0,000	4,34 (1,80; 11,25) 0,000	2,98 (1,51; 5,87) 0,002
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	7 (70%)	2 (66,67%)	0,03 (-0,57; 0,64) 0,914	1,05 (0,43; 2,58) 1,000	1,15 (0,01; 31,66) 1,000	1,77 (0,36; 8,69) 0,481
Nein (n = 235, 108)	118 (50,21%)	28 (25,93%)	0,24 (0,14; 0,35) <0,0001	1,94 (1,37; 2,73) <0,0001	2,87 (1,70; 4,94) <0,0001	2,20 (1,46; 3,33) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	70 (51,47%)	19 (30,65%)	0,21 (0,07; 0,35) 0,004	1,68 (1,12; 2,53) 0,009	2,39 (1,22; 4,81) 0,009	1,95 (1,17; 3,24) 0,010
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	47 (52,81%)	9 (22,5%)	0,30 (0,14; 0,47) 0,000	2,35 (1,28; 4,31) 0,002	3,81 (1,55; 10,21) 0,002	2,62 (1,28; 5,36) 0,009
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	8 (40%)	2 (22,22%)	0,18 (-0,17; 0,52) 0,314	1,80 (0,47; 6,84) 0,431	2,27 (0,31; 27,92) 0,431	2,11 (0,45; 9,93) 0,346

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	56 (65,88%)	16 (35,56%)	0,30 (0,13; 0,48) 0,001	1,85 (1,21; 2,83) 0,001	3,46 (1,54; 8,04) 0,001	2,62 (1,50; 4,58) 0,001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	69 (43,12%)	14 (21,21%)	0,22 (0,09; 0,34) 0,001	2,03 (1,24; 3,34) 0,002	2,80 (1,39; 5,94) 0,002	2,10 (1,18; 3,74) 0,012
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	7 (58,33%)	3 (42,86%)	0,15 (-0,31; 0,62) 0,510	1,36 (0,51; 3,63) 0,650	1,81 (0,20; 18,60) 0,650	0,97 (0,25; 3,79) 0,968
Pembrolizumab (n = 193, 91)	95 (49,22%)	22 (24,18%)	0,25 (0,14; 0,36) <0,0001	2,04 (1,38; 3,01) <0,0001	3,03 (1,69; 5,57) <0,0001	2,32 (1,46; 3,70) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	23 (57,5%)	5 (38,46%)	0,19 (-0,12; 0,50) 0,222	1,50 (0,72; 3,13) 0,339	2,13 (0,51; 9,88) 0,339	2,01 (0,76; 5,29) 0,159
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-260: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erbrechen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,312
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,375
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,309
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,065
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,479
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,178
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,194
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,199
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,596
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,119
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-261: Subgruppenanalyse für PT Erbrechen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	65 (30,81%)	9 (10,11%)	0,21 (0,12; 0,30) <0,0001	3,05 (1,59; 5,84) 0,000	3,94 (1,83; 9,49) 0,000	3,23 (1,61; 6,50) 0,001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	28 (22,4%)	2 (3,64%)	0,19 (0,10; 0,28) <0,0001	6,16 (1,52; 24,96) 0,001	7,59 (1,79; 68,37) 0,001	6,25 (1,49; 26,30) 0,012
Weiblich (n = 120, 56)	47 (39,17%)	8 (14,29%)	0,25 (0,12; 0,38) 0,000	2,74 (1,39; 5,41) 0,001	3,84 (1,61; 10,24) 0,001	3,15 (1,49; 6,67) 0,003
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	38 (30,16%)	6 (12%)	0,18 (0,06; 0,30) 0,003	2,51 (1,13; 5,57) 0,012	3,15 (1,20; 9,81) 0,012	2,60 (1,10; 6,16) 0,030
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	37 (31,09%)	4 (6,56%)	0,25 (0,14; 0,35) <0,0001	4,74 (1,77; 12,69) 0,000	6,38 (2,12; 25,99) 0,000	5,24 (1,87; 14,71) 0,002
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	52 (27,08%)	9 (11,11%)	0,16 (0,07; 0,25) 0,001	2,44 (1,26; 4,71) 0,004	2,96 (1,35; 7,23) 0,004	2,56 (1,26; 5,20) 0,009
1 (n = 49, 28)	20 (40,82%)	1 (3,57%)	0,37 (0,22; 0,53) <0,0001	11,43 (1,62; 80,65) 0,000	18,09 (2,54; 796,55) 0,000	13,03 (1,75; 97,19) 0,012

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	52 (26,94%)	8 (8,99%)	0,18 (0,09; 0,27) <0,0001	3,00 (1,49; 6,04) 0,001	3,72 (1,65; 9,52) 0,001	3,13 (1,48; 6,59) 0,003
> ULN (n = 51, 22)	22 (43,14%)	2 (9,09%)	0,34 (0,16; 0,52) 0,000	4,75 (1,22; 18,46) 0,006	7,41 (1,53; 71,95) 0,006	5,57 (1,31; 23,71) 0,020
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	39 (24,68%)	7 (10%)	0,15 (0,05; 0,24) 0,003	2,47 (1,16; 5,24) 0,012	2,94 (1,21; 8,24) 0,012	2,56 (1,14; 5,72) 0,023
> ULN (n = 87, 41)	36 (41,38%)	3 (7,32%)	0,34 (0,21; 0,47) <0,0001	5,66 (1,85; 17,29) <0,0001	8,81 (2,49; 47,99) <0,0001	6,52 (2,01; 21,18) 0,002
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	1 (33,33%)	-0,13 (-0,72; 0,45) 0,657	0,60 (0,08; 4,54) 1,000	0,53 (0,02; 44,10) 1,000	0,67 (0,06; 7,41) 0,744
Nein (n = 235, 108)	73 (31,06%)	9 (8,33%)	0,23 (0,15; 0,31) <0,0001	3,73 (1,94; 7,17) <0,0001	4,94 (2,33; 11,74) <0,0001	4,02 (2,01; 8,04) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	31 (22,79%)	5 (8,06%)	0,15 (0,05; 0,25) 0,003	2,83 (1,15; 6,92) 0,016	3,35 (1,20; 11,64) 0,016	2,88 (1,12; 7,41) 0,029
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	34 (38,2%)	5 (12,5%)	0,26 (0,11; 0,40) 0,000	3,06 (1,29; 7,23) 0,003	4,28 (1,47; 15,38) 0,003	3,46 (1,35; 8,85) 0,010
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	10 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,28; 0,72) <0,0001	10,00 (0,65; 154,14) 0,011	19,00 (0,98; 370,25) 0,011	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	32 (37,65%)	6 (13,33%)	0,24 (0,10; 0,39) 0,001	2,82 (1,28; 6,24) 0,004	3,89 (1,42; 12,50) 0,004	3,20 (1,34; 7,67) 0,009
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	43 (26,88%)	4 (6,06%)	0,21 (0,12; 0,30) <0,0001	4,43 (1,66; 11,86) 0,000	5,66 (1,93; 22,72) 0,000	4,82 (1,73; 13,44) 0,003
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	1 (14,29%)	0,11 (-0,25; 0,46) 0,556	1,75 (0,22; 13,76) 1,000	1,93 (0,12; 122,13) 1,000	1,78 (0,19; 17,12) 0,617
Pembrolizumab (n = 193, 91)	63 (32,64%)	6 (6,59%)	0,26 (0,18; 0,34) <0,0001	4,95 (2,23; 11,01) <0,0001	6,83 (2,80; 20,17) <0,0001	5,35 (2,31; 12,36) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	9 (22,5%)	3 (23,08%)	-0,01 (-0,27; 0,26) 0,966	0,98 (0,31; 3,07) 1,000	0,97 (0,19; 6,64) 1,000	1,08 (0,29; 4,00) 0,906
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-262: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,022
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,848
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,601
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,064
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,958
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,805
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,472
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,888
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,848
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,152
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-263: Subgruppenanalyse für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Effektschätzer (95%-KI); p-Wert^a						
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100%)	0 (0%)	1,00 (1,00; 1,00) <0,0001	8,75 (0,61; 124,53) 0,029	63,00 (0,98; 4042,37) 0,029	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	199 (94,31%)	49 (55,06%)	0,39 (0,28; 0,50) <0,0001	1,71 (1,42; 2,07) <0,0001	13,38 (6,32; 30,23) <0,0001	4,44 (3,21; 6,13) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	118 (94,4%)	26 (47,27%)	0,47 (0,33; 0,61) <0,0001	2,00 (1,51; 2,65) <0,0001	18,37 (6,95; 55,28) <0,0001	5,04 (3,25; 7,81) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	113 (94,17%)	31 (55,36%)	0,39 (0,25; 0,52) <0,0001	1,70 (1,34; 2,16) <0,0001	12,78 (4,82; 38,40) <0,0001	5,23 (3,43; 7,97) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	120 (95,24%)	28 (56%)	0,39 (0,25; 0,53) <0,0001	1,70 (1,33; 2,18) <0,0001	15,38 (5,42; 50,88) <0,0001	4,86 (3,16; 7,47) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	111 (93,28%)	29 (47,54%)	0,46 (0,32; 0,59) <0,0001	1,96 (1,50; 2,57) <0,0001	15,01 (6,00; 41,96) <0,0001	5,21 (3,40; 7,99) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	180 (93,75%)	46 (56,79%)	0,37 (0,26; 0,48) <0,0001	1,65 (1,36; 2,00) <0,0001	11,28 (5,23; 25,86) <0,0001	4,41 (3,15; 6,16) <0,0001
1 (n = 49, 28)	47 (95,92%)	10 (35,71%)	0,60 (0,42; 0,79) <0,0001	2,69 (1,63; 4,43) <0,0001	39,38 (7,67; 402,47) <0,0001	7,52 (3,67; 15,41) <0,0001

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	181 (93,78%)	44 (49,44%)	0,44 (0,33; 0,55) <0,0001	1,90 (1,53; 2,35) <0,0001	15,23 (7,21; 34,43) <0,0001	5,00 (3,55; 7,03) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	49 (96,08%)	13 (59,09%)	0,37 (0,16; 0,58) 0,001	1,63 (1,14; 2,31) 0,000	16,12 (2,87; 170,98) 0,000	5,09 (2,66; 9,75) <0,0001
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	147 (93,04%)	34 (48,57%)	0,44 (0,32; 0,57) <0,0001	1,92 (1,50; 2,45) <0,0001	13,92 (6,20; 33,61) <0,0001	4,88 (3,33; 7,17) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	84 (96,55%)	23 (56,1%)	0,40 (0,25; 0,56) <0,0001	1,72 (1,31; 2,26) <0,0001	21,24 (5,54; 121,86) <0,0001	6,14 (3,67; 10,27) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	10 (100%)	3 (100%)	NK	NK	NK	3,19 (0,67; 15,16) 0,146
Nein (n = 235, 108)	221 (94,04%)	54 (50%)	0,44 (0,34; 0,54) <0,0001	1,88 (1,55; 2,28) <0,0001	15,62 (7,87; 32,79) <0,0001	5,15 (3,78; 7,01) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	129 (94,85%)	31 (50%)	0,45 (0,32; 0,58) <0,0001	1,90 (1,47; 2,44) <0,0001	18,06 (7,00; 53,25) <0,0001	5,09 (3,39; 7,65) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	82 (92,13%)	19 (47,5%)	0,45 (0,28; 0,61) <0,0001	1,94 (1,39; 2,70) <0,0001	12,60 (4,40; 40,57) <0,0001	5,45 (3,22; 9,24) <0,0001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	20 (100%)	7 (77,78%)	0,22 (-0,05; 0,49) 0,109	1,30 (0,90; 1,87) 0,089	13,67 (0,59; 318,77) 0,089	10,98 (2,46; 49,08) 0,002

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	82 (96,47%)	25 (55,56%)	0,41 (0,26; 0,56) <0,0001	1,74 (1,33; 2,26) <0,0001	21,24 (5,65; 120,29) <0,0001	5,89 (3,60; 9,63) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	149 (93,12%)	32 (48,48%)	0,45 (0,32; 0,57) <0,0001	1,92 (1,49; 2,47) <0,0001	14,15 (6,23; 34,48) <0,0001	4,97 (3,35; 7,36) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	12 (100%)	4 (57,14%)	0,43 (0,06; 0,80) 0,022	1,71 (0,92; 3,18) 0,036	19,44 (0,83; 455,15) 0,036	9,90 (2,07; 47,29) 0,004
Pembrolizumab (n = 193, 91)	179 (92,75%)	42 (46,15%)	0,47 (0,36; 0,57) <0,0001	2,01 (1,60; 2,52) <0,0001	14,72 (7,22; 31,73) <0,0001	5,27 (3,72; 7,45) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	40 (100%)	11 (84,62%)	0,15 (-0,04; 0,35) 0,124	1,20 (0,94; 1,54) 0,057	17,61 (0,79; 393,32) 0,057	4,20 (1,95; 9,03) 0,000
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-264: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Fieber – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,526
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,636
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,322
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,196
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,335
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,153
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,328
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,763
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,350
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,219
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-265: Subgruppenanalyse für PT Fieber (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	161 (76,3%)	6 (6,74%)	0,70 (0,62; 0,77) <0,0001	11,32 (5,21; 24,60) <0,0001	43,89 (17,86; 130,64) <0,0001	20,89 (9,23; 47,31) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	99 (79,2%)	4 (7,27%)	0,72 (0,62; 0,82) <0,0001	10,89 (4,22; 28,10) <0,0001	47,10 (15,37; 196,44) <0,0001	20,66 (7,58; 56,34) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	90 (75%)	5 (8,93%)	0,66 (0,55; 0,77) <0,0001	8,40 (3,62; 19,51) <0,0001	29,86 (10,67; 104,49) <0,0001	15,50 (6,28; 38,27) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	102 (80,95%)	6 (12%)	0,69 (0,58; 0,80) <0,0001	6,75 (3,17; 14,36) <0,0001	30,29 (11,22; 97,46) <0,0001	13,24 (5,79; 30,29) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	87 (73,11%)	3 (4,92%)	0,68 (0,59; 0,78) <0,0001	14,87 (4,91; 45,05) <0,0001	51,24 (15,07; 272,04) <0,0001	26,36 (8,31; 83,56) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	145 (75,52%)	8 (9,88%)	0,66 (0,57; 0,75) <0,0001	7,65 (3,94; 14,84) <0,0001	27,72 (12,21; 71,66) <0,0001	13,93 (6,82; 28,46) <0,0001
1 (n = 49, 28)	40 (81,63%)	1 (3,57%)	0,78 (0,65; 0,91) <0,0001	22,86 (3,32; 157,35) <0,0001	109,57 (14,62; 4859,12) <0,0001	47,62 (6,50; 348,65) 0,000

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	144 (74,61%)	8 (8,99%)	0,66 (0,57; 0,74) <0,0001	8,30 (4,26; 16,16) <0,0001	29,31 (13,00; 75,21) <0,0001	15,04 (7,36; 30,74) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	44 (86,27%)	1 (4,55%)	0,82 (0,69; 0,95) <0,0001	18,98 (2,79; 129,21) <0,0001	117,98 (14,97; 5355,59) <0,0001	41,39 (5,67; 302,21) 0,000
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	118 (74,68%)	3 (4,29%)	0,70 (0,62; 0,79) <0,0001	17,43 (5,74; 52,92) <0,0001	64,50 (19,48; 335,56) <0,0001	30,61 (9,71; 96,48) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	71 (81,61%)	6 (14,63%)	0,67 (0,53; 0,81) <0,0001	5,58 (2,64; 11,76) <0,0001	24,95 (8,59; 85,46) <0,0001	11,92 (5,14; 27,61) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	9 (90%)	0 (0%)	0,90 (0,71; 1,09) <0,0001	6,91 (0,51; 93,34) 0,014	44,33 (1,44; 1365,15) 0,014	NK
Nein (n = 235, 108)	180 (76,6%)	9 (8,33%)	0,68 (0,61; 0,76) <0,0001	9,19 (4,90; 17,25) <0,0001	35,51 (16,58; 85,26) <0,0001	17,09 (8,73; 33,46) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	101 (74,26%)	4 (6,45%)	0,68 (0,58; 0,77) <0,0001	11,51 (4,44; 29,85) <0,0001	40,94 (13,72; 166,43) <0,0001	20,73 (7,61; 56,44) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	70 (78,65%)	3 (7,5%)	0,71 (0,59; 0,83) <0,0001	10,49 (3,51; 31,31) <0,0001	43,64 (11,95; 244,56) <0,0001	19,76 (6,19; 63,08) <0,0001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	18 (90%)	2 (22,22%)	0,68 (0,38; 0,98) <0,0001	4,05 (1,18; 13,87) 0,001	25,70 (2,75; 441,69) 0,001	10,72 (2,41; 47,70) 0,002

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	66 (77,65%)	5 (11,11%)	0,67 (0,54; 0,79) <0,0001	6,99 (3,03; 16,09) <0,0001	26,83 (8,97; 99,33) <0,0001	13,14 (5,26; 32,79) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	123 (76,88%)	4 (6,06%)	0,71 (0,62; 0,80) <0,0001	12,68 (4,89; 32,92) <0,0001	50,45 (17,10; 204,10) <0,0001	23,61 (8,70; 64,09) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	11 (91,67%)	0 (0%)	0,92 (0,76; 1,07) <0,0001	14,15 (0,96; 208,71) 0,000	115,00 (4,12; 3213,70) 0,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	148 (76,68%)	7 (7,69%)	0,69 (0,61; 0,77) <0,0001	9,97 (4,87; 20,40) <0,0001	38,80 (16,48; 106,69) <0,0001	18,48 (8,63; 39,54) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	30 (75%)	2 (15,38%)	0,60 (0,36; 0,83) <0,0001	4,88 (1,35; 17,66) 0,000	15,47 (2,73; 166,87) 0,000	9,12 (2,16; 38,45) 0,003
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-266: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Müdigkeit Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,001
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,175
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,275
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,019
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,846
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,281
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,063
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,172
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,619
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,336
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-267: Subgruppenanalyse für PT Müdigkeit (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	3 (100%)	0 (0%)	1,00 (1,00; 1,00) <0,0001	8,75 (0,61; 124,53) 0,029	63,00 (0,98; 4042,37) 0,029	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	119 (56,4%)	39 (43,82%)	0,13 (0,00; 0,25) 0,045	1,29 (0,99; 1,67) 0,057	1,66 (0,98; 2,82) 0,057	1,35 (0,94; 1,95) 0,101
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	58 (46,4%)	21 (38,18%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,300	1,22 (0,83; 1,79) 0,332	1,40 (0,70; 2,84) 0,332	1,21 (0,73; 2,01) 0,448
Weiblich (n = 120, 56)	69 (57,5%)	19 (33,93%)	0,24 (0,08; 0,39) 0,002	1,69 (1,14; 2,52) 0,006	2,62 (1,30; 5,42) 0,006	1,96 (1,18; 3,26) 0,010
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	57 (45,24%)	18 (36%)	0,09 (-0,07; 0,25) 0,255	1,26 (0,83; 1,91) 0,312	1,47 (0,71; 3,08) 0,312	1,27 (0,74; 2,16) 0,385
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	70 (58,82%)	22 (36,07%)	0,23 (0,08; 0,38) 0,003	1,63 (1,13; 2,35) 0,005	2,52 (1,28; 5,06) 0,005	1,82 (1,13; 2,94) 0,014
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	97 (50,52%)	34 (41,98%)	0,09 (-0,04; 0,21) 0,193	1,20 (0,90; 1,61) 0,233	1,41 (0,81; 2,47) 0,233	1,22 (0,82; 1,81) 0,318
1 (n = 49, 28)	27 (55,1%)	5 (17,86%)	0,37 (0,17; 0,57) 0,000	3,09 (1,34; 7,10) 0,002	5,52 (1,68; 21,71) 0,002	3,74 (1,44; 9,74) 0,007

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	98 (50,78%)	32 (35,96%)	0,15 (0,03; 0,27) 0,017	1,41 (1,04; 1,93) 0,021	1,83 (1,06; 3,20) 0,021	1,48 (0,99; 2,21) 0,056
> ULN (n = 51, 22)	28 (54,9%)	8 (36,36%)	0,19 (-0,06; 0,43) 0,135	1,51 (0,82; 2,77) 0,203	2,11 (0,68; 6,91) 0,203	1,64 (0,75; 3,61) 0,215
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	76 (48,1%)	26 (37,14%)	0,11 (-0,03; 0,25) 0,118	1,30 (0,92; 1,83) 0,149	1,57 (0,85; 2,92) 0,149	1,34 (0,86; 2,09) 0,201
> ULN (n = 87, 41)	51 (58,62%)	14 (34,15%)	0,24 (0,07; 0,42) 0,007	1,72 (1,08; 2,72) 0,014	2,71 (1,18; 6,43) 0,014	1,95 (1,08; 3,52) 0,028
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	6 (60%)	3 (100%)	-0,40 (-0,70; -0,10) 0,010	0,68 (0,36; 1,25) 0,497	0,21 (0,01; 5,05) 0,497	0,35 (0,09; 1,45) 0,148
Nein (n = 235, 108)	121 (51,49%)	37 (34,26%)	0,17 (0,06; 0,28) 0,002	1,50 (1,13; 2,01) 0,004	2,03 (1,24; 3,37) 0,004	1,62 (1,12; 2,34) 0,011
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	65 (47,79%)	25 (40,32%)	0,07 (-0,07; 0,22) 0,323	1,19 (0,84; 1,68) 0,358	1,35 (0,71; 2,62) 0,358	1,17 (0,74; 1,86) 0,505
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	53 (59,55%)	12 (30%)	0,30 (0,12; 0,47) 0,001	1,99 (1,20; 3,28) 0,002	3,40 (1,45; 8,37) 0,002	2,29 (1,22; 4,30) 0,010
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	9 (45%)	3 (33,33%)	0,12 (-0,26; 0,49) 0,545	1,35 (0,48; 3,83) 0,694	1,61 (0,25; 12,83) 0,694	1,36 (0,37; 5,02) 0,647

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	58 (68,24%)	20 (44,44%)	0,24 (0,06; 0,41) 0,008	1,54 (1,07; 2,19) 0,014	2,66 (1,19; 6,05) 0,014	1,78 (1,07; 2,97) 0,026
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	69 (43,12%)	20 (30,3%)	0,13 (-0,01; 0,26) 0,062	1,42 (0,95; 2,14) 0,099	1,74 (0,91; 3,40) 0,099	1,42 (0,86; 2,34) 0,171
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	1 (14,29%)	0,27 (-0,11; 0,65) 0,159	2,92 (0,42; 20,18) 0,333	3,99 (0,31; 235,50) 0,333	2,89 (0,34; 24,78) 0,332
Pembrolizumab (n = 193, 91)	96 (49,74%)	30 (32,97%)	0,17 (0,05; 0,29) 0,006	1,51 (1,09; 2,09) 0,010	2,01 (1,16; 3,52) 0,010	1,59 (1,05; 2,39) 0,028
Ipilimumab (n = 40, 13)	26 (65%)	9 (69,23%)	-0,04 (-0,33; 0,25) 0,776	0,94 (0,61; 1,44) 1,000	0,83 (0,16; 3,68) 1,000	0,96 (0,45; 2,06) 0,922
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-268: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Schüttelfrost – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,380
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,887
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,199
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,305
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,609
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,757
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,470
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,197
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,711
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,714
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-269: Subgruppenanalyse für PT Schüttelfrost (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	114 (54,03%)	6 (6,74%)	0,47 (0,39; 0,56) <0,0001	8,01 (3,66; 17,53) <0,0001	16,13 (6,69; 47,22) <0,0001	10,48 (4,61; 23,84) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	67 (53,6%)	3 (5,45%)	0,48 (0,38; 0,59) <0,0001	9,83 (3,23; 29,89) <0,0001	19,74 (5,90; 104,15) <0,0001	13,10 (4,11; 41,70) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	59 (49,17%)	3 (5,36%)	0,44 (0,33; 0,55) <0,0001	9,18 (3,01; 28,01) <0,0001	16,86 (5,03; 88,86) <0,0001	11,53 (3,61; 36,82) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	63 (50%)	1 (2%)	0,48 (0,38; 0,58) <0,0001	25,00 (3,56; 175,38) <0,0001	48,29 (7,75; 1984,69) <0,0001	31,65 (4,39; 228,35) 0,001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	63 (52,94%)	5 (8,2%)	0,45 (0,33; 0,56) <0,0001	6,46 (2,74; 15,21) <0,0001	12,43 (4,57; 42,64) <0,0001	8,56 (3,44; 21,31) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	94 (48,96%)	3 (3,7%)	0,45 (0,37; 0,53) <0,0001	13,22 (4,31; 40,50) <0,0001	24,72 (7,72; 126,38) <0,0001	16,81 (5,32; 53,10) <0,0001
1 (n = 49, 28)	28 (57,14%)	3 (10,71%)	0,46 (0,28; 0,64) <0,0001	5,33 (1,78; 15,96) <0,0001	10,77 (2,74; 63,15) <0,0001	7,05 (2,14; 23,23) 0,001

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	96 (49,74%)	4 (4,49%)	0,45 (0,37; 0,54) <0,0001	11,07 (4,20; 29,14) <0,0001	20,85 (7,41; 81,28) <0,0001	14,13 (5,19; 38,45) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	29 (56,86%)	2 (9,09%)	0,48 (0,30; 0,66) <0,0001	6,25 (1,63; 23,96) 0,000	12,75 (2,65; 124,20) 0,000	8,09 (1,93; 33,98) 0,004
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	75 (47,47%)	3 (4,29%)	0,43 (0,34; 0,52) <0,0001	11,08 (3,62; 33,92) <0,0001	19,98 (6,13; 103,57) <0,0001	13,62 (4,29; 43,23) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	51 (58,62%)	3 (7,32%)	0,51 (0,38; 0,64) <0,0001	8,01 (2,66; 24,15) <0,0001	17,57 (4,99; 95,81) <0,0001	11,21 (3,49; 35,97) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	8 (80%)	1 (33,33%)	0,47 (-0,12; 1,05) 0,120	2,40 (0,47; 12,25) 0,203	6,52 (0,23; 526,48) 0,203	4,96 (0,60; 40,97) 0,137
Nein (n = 235, 108)	118 (50,21%)	5 (4,63%)	0,46 (0,38; 0,53) <0,0001	10,85 (4,56; 25,77) <0,0001	20,63 (8,13; 67,23) <0,0001	13,77 (5,62; 33,73) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	65 (47,79%)	5 (8,06%)	0,40 (0,29; 0,51) <0,0001	5,93 (2,51; 13,99) <0,0001	10,33 (3,84; 35,08) <0,0001	7,22 (2,91; 17,96) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	50 (56,18%)	1 (2,5%)	0,54 (0,42; 0,65) <0,0001	22,47 (3,22; 157,00) <0,0001	48,85 (7,56; 2042,07) <0,0001	31,24 (4,31; 226,51) 0,001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	11 (55%)	0 (0%)	0,55 (0,33; 0,77) <0,0001	10,95 (0,71; 167,84) 0,005	23,00 (1,18; 448,70) 0,005	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	58 (68,24%)	4 (8,89%)	0,59 (0,46; 0,72) <0,0001	7,68 (2,98; 19,78) <0,0001	21,44 (6,80; 90,62) <0,0001	11,79 (4,27; 32,56) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	68 (42,5%)	2 (3,03%)	0,39 (0,31; 0,48) <0,0001	14,03 (3,54; 55,56) <0,0001	23,43 (5,86; 203,76) <0,0001	16,93 (4,15; 69,11) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	0 (0%)	0,42 (0,14; 0,70) 0,003	6,77 (0,43; 106,72) 0,106	11,00 (0,51; 236,24) 0,106	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	97 (50,26%)	5 (5,49%)	0,45 (0,36; 0,53) <0,0001	9,15 (3,86; 21,69) <0,0001	17,23 (6,68; 56,83) <0,0001	11,60 (4,72; 28,52) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	24 (60%)	1 (7,69%)	0,52 (0,31; 0,73) <0,0001	7,80 (1,17; 52,15) 0,001	17,14 (2,15; 797,15) 0,001	11,28 (1,52; 83,68) 0,018
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-270: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Periphere Ödeme – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,548
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,136
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,046
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,779
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,367
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,243
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,435
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,102
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,851
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,177
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-271: Subgruppenanalyse für PT Periphere Ödeme (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	65 (30,81%)	4 (4,49%)	0,26 (0,19; 0,34) <0,0001	6,85 (2,58; 18,24) <0,0001	9,41 (3,33; 36,81) <0,0001	7,12 (2,59; 19,57) 0,000
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	30 (24%)	3 (5,45%)	0,19 (0,09; 0,28) 0,000	4,40 (1,40; 13,81) 0,003	5,43 (1,57; 29,17) 0,003	4,22 (1,28; 13,90) 0,018
Weiblich (n = 120, 56)	41 (34,17%)	1 (1,79%)	0,32 (0,23; 0,42) <0,0001	19,13 (2,70; 135,59) <0,0001	28,22 (4,50; 1168,66) <0,0001	21,27 (2,92; 154,80) 0,003
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	33 (26,19%)	0 (0%)	0,26 (0,19; 0,34) <0,0001	26,91 (1,68; 430,86) <0,0001	36,19 (2,17; 603,09) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	38 (31,93%)	4 (6,56%)	0,25 (0,15; 0,36) <0,0001	4,87 (1,82; 13,01) <0,0001	6,63 (2,21; 26,98) <0,0001	5,00 (1,78; 14,05) 0,002
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	52 (27,08%)	3 (3,7%)	0,23 (0,16; 0,31) <0,0001	7,31 (2,35; 22,74) <0,0001	9,60 (2,95; 49,64) <0,0001	7,43 (2,31; 23,86) 0,001
1 (n = 49, 28)	16 (32,65%)	1 (3,57%)	0,29 (0,14; 0,44) 0,000	9,14 (1,28; 65,31) 0,003	12,77 (1,76; 567,31) 0,003	9,46 (1,25; 71,66) 0,030

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	51 (26,42%)	2 (2,25%)	0,24 (0,17; 0,31) <0,0001	11,76 (2,93; 47,23) <0,0001	15,53 (3,91; 135,24) <0,0001	11,60 (2,82; 47,74) 0,001
> ULN (n = 51, 22)	19 (37,25%)	2 (9,09%)	0,28 (0,10; 0,46) 0,002	4,10 (1,04; 16,10) 0,022	5,82 (1,19; 56,82) 0,022	4,55 (1,06; 19,56) 0,041
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	41 (25,95%)	1 (1,43%)	0,25 (0,17; 0,32) <0,0001	18,16 (2,55; 129,43) <0,0001	23,99 (3,88; 987,47) <0,0001	18,35 (2,52; 133,66) 0,004
> ULN (n = 87, 41)	30 (34,48%)	3 (7,32%)	0,27 (0,14; 0,40) <0,0001	4,71 (1,53; 14,55) 0,001	6,59 (1,85; 36,09) 0,001	5,02 (1,53; 16,48) 0,008
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,19; 0,81) 0,002	4,00 (0,28; 57,14) 0,231	7,00 (0,29; 170,06) 0,231	NK
Nein (n = 235, 108)	66 (28,09%)	4 (3,7%)	0,24 (0,18; 0,31) <0,0001	7,58 (2,84; 20,27) <0,0001	10,11 (3,60; 39,33) <0,0001	7,75 (2,82; 21,30) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	40 (29,41%)	1 (1,61%)	0,28 (0,20; 0,36) <0,0001	18,24 (2,56; 129,65) <0,0001	25,18 (4,04; 1040,18) <0,0001	19,63 (2,70; 142,94) 0,003
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	25 (28,09%)	1 (2,5%)	0,26 (0,15; 0,36) <0,0001	11,24 (1,58; 80,06) 0,001	15,03 (2,27; 639,35) 0,001	10,83 (1,46; 80,33) 0,020
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30%)	2 (22,22%)	0,08 (-0,26; 0,42) 0,652	1,35 (0,34; 5,44) 1,000	1,48 (0,19; 18,71) 1,000	1,27 (0,26; 6,29) 0,770

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	33 (38,82%)	2 (4,44%)	0,34 (0,22; 0,46) <0,0001	8,74 (2,20; 34,75) <0,0001	13,43 (3,13; 122,17) <0,0001	9,18 (2,19; 38,40) 0,002
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	38 (23,75%)	2 (3,03%)	0,21 (0,13; 0,29) <0,0001	7,84 (1,95; 31,55) <0,0001	9,90 (2,42; 87,48) <0,0001	8,12 (1,96; 33,71) 0,004
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,01; 0,50) 0,046	4,31 (0,25; 72,94) 0,263	5,53 (0,25; 124,41) 0,263	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	46 (23,83%)	4 (4,4%)	0,19 (0,12; 0,27) <0,0001	5,42 (2,01; 14,60) <0,0001	6,77 (2,35; 26,79) <0,0001	5,22 (1,87; 14,56) 0,002
Ipilimumab (n = 40, 13)	22 (55%)	0 (0%)	0,55 (0,40; 0,70) <0,0001	15,37 (1,00; 237,02) 0,000	32,84 (1,83; 590,25) 0,000	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-272: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Gesichtssödeme – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,908
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,088
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,279
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,588
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,252
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,442
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,549
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,521
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,381
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-273: Subgruppenanalyse für PT Gesichtssödeme (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	22 (10,43%)	2 (2,25%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,002	4,64 (1,11; 19,31) 0,018	5,04 (1,20; 45,22) 0,018	4,75 (1,12; 20,23) 0,035
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	12 (9,6%)	1 (1,82%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,015	5,28 (0,70; 39,61) 0,113	5,70 (0,80; 249,34) 0,113	5,19 (0,67; 40,05) 0,114
Weiblich (n = 120, 56)	13 (10,83%)	1 (1,79%)	0,09 (0,02; 0,16) 0,007	6,07 (0,81; 45,24) 0,040	6,64 (0,95; 288,70) 0,040	6,42 (0,84; 49,04) 0,073
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	15 (11,9%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,18) <0,0001	12,45 (0,76; 204,18) 0,007	14,04 (0,82; 239,30) 0,007	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	2 (3,28%)	0,05 (-0,02; 0,12) 0,134	2,56 (0,58; 11,33) 0,343	2,69 (0,55; 26,09) 0,343	2,57 (0,56; 11,73) 0,224
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	19 (9,9%)	2 (2,47%)	0,07 (0,02; 0,13) 0,007	4,01 (0,96; 16,81) 0,045	4,32 (1,00; 39,17) 0,045	4,06 (0,94; 17,47) 0,060
1 (n = 49, 28)	5 (10,2%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,19) 0,018	6,38 (0,37; 111,26) 0,152	7,04 (0,38; 132,34) 0,152	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	23 (11,92%)	2 (2,25%)	0,10 (0,04; 0,15) 0,001	5,30 (1,28; 22,00) 0,006	5,86 (1,39; 52,41) 0,006	5,49 (1,29; 23,29) 0,021
> ULN (n = 51, 22)	2 (3,92%)	0 (0%)	0,04 (-0,01; 0,09) 0,149	2,21 (0,11; 44,26) 1,000	2,27 (0,10; 49,30) 1,000	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	18 (11,39%)	2 (2,86%)	0,09 (0,02; 0,15) 0,008	3,99 (0,95; 16,72) 0,041	4,35 (1,00; 39,70) 0,041	4,08 (0,95; 17,62) 0,059
> ULN (n = 87, 41)	7 (8,05%)	0 (0%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,006	7,16 (0,42; 122,41) 0,096	7,73 (0,43; 138,75) 0,096	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	4 (40%)	0 (0%)	0,40 (0,10; 0,70) 0,010	3,27 (0,22; 48,13) 0,497	4,85 (0,20; 118,62) 0,497	NK
Nein (n = 235, 108)	21 (8,94%)	2 (1,85%)	0,07 (0,03; 0,12) 0,002	4,83 (1,15; 20,21) 0,018	5,18 (1,23; 46,43) 0,018	4,90 (1,15; 20,92) 0,032
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	18 (13,24%)	2 (3,23%)	0,10 (0,03; 0,17) 0,006	4,10 (0,98; 17,14) 0,040	4,55 (1,03; 41,77) 0,040	4,25 (0,98; 18,34) 0,052
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	6 (6,74%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	5,92 (0,34; 102,65) 0,176	6,31 (0,35; 114,70) 0,176	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	0 (0%)	0,05 (-0,05; 0,15) 0,305	1,43 (0,06; 32,05) 1,000	1,46 (0,05; 39,36) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	16 (18,82%)	1 (2,22%)	0,17 (0,07; 0,26) 0,001	8,47 (1,16; 61,83) 0,006	10,09 (1,46; 436,54) 0,006	9,20 (1,22; 69,39) 0,031
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	9 (5,62%)	1 (1,52%)	0,04 (-0,01; 0,09) 0,082	3,71 (0,48; 28,72) 0,288	3,86 (0,52; 172,26) 0,288	3,78 (0,48; 29,81) 0,207
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	14 (7,25%)	2 (2,2%)	0,05 (0,00; 0,10) 0,037	3,30 (0,77; 14,22) 0,102	3,47 (0,77; 32,11) 0,102	3,28 (0,74; 14,46) 0,116
Ipilimumab (n = 40, 13)	10 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,12; 0,38) 0,000	7,17 (0,45; 114,60) 0,096	9,30 (0,51; 170,38) 0,096	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-274: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-275: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Immunsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	41 (19,43%)	0 (0%)	0,19 (0,14; 0,25) <0,0001	35,24 (2,19; 566,57) <0,0001	43,57 (2,65; 716,63) <0,0001	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	23 (18,4%)	0 (0%)	0,18 (0,12; 0,25) <0,0001	20,89 (1,29; 337,85) 0,000	25,45 (1,52; 427,02) 0,000	NK
Weiblich (n = 120, 56)	33 (27,5%)	0 (0%)	0,28 (0,20; 0,35) <0,0001	31,56 (1,97; 506,01) <0,0001	43,26 (2,60; 720,34) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	32 (25,4%)	0 (0%)	0,25 (0,18; 0,33) <0,0001	26,10 (1,63; 418,26) <0,0001	34,74 (2,08; 579,22) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	24 (20,17%)	0 (0%)	0,20 (0,13; 0,27) <0,0001	25,32 (1,57; 409,35) <0,0001	31,55 (1,88; 528,48) <0,0001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	42 (21,88%)	0 (0%)	0,22 (0,16; 0,28) <0,0001	36,11 (2,25; 579,84) <0,0001	46,03 (2,80; 757,79) <0,0001	NK
1 (n = 49, 28)	11 (22,45%)	0 (0%)	0,22 (0,11; 0,34) 0,000	13,34 (0,82; 218,11) 0,006	17,03 (0,96; 301,07) 0,006	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	44 (22,8%)	0 (0%)	0,23 (0,17; 0,29) <0,0001	41,29 (2,57; 662,95) <0,0001	53,28 (3,24; 875,90) <0,0001	44 (22,8%)
> ULN (n = 51, 22)	12 (23,53%)	0 (0%)	0,24 (0,12; 0,35) <0,0001	11,06 (0,68; 178,91) 0,014	14,24 (0,80; 252,11) 0,014	12 (23,53%)
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	32 (20,25%)	0 (0%)	0,20 (0,14; 0,27) <0,0001	29,03 (1,80; 467,39) <0,0001	36,23 (2,18; 600,65) <0,0001	32 (20,25%)
> ULN (n = 87, 41)	24 (27,59%)	0 (0%)	0,28 (0,18; 0,37) <0,0001	23,39 (1,46; 375,35) <0,0001	32,02 (1,90; 541,14) <0,0001	24 (27,59%)
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	0 (0%)
Nein (n = 235, 108)	56 (23,83%)	0 (0%)	0,24 (0,18; 0,29) <0,0001	52,19 (3,25; 836,88) <0,0001	68,30 (4,18; 1116,82) <0,0001	56 (23,83%)
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	25 (18,38%)	0 (0%)	0,18 (0,12; 0,25) <0,0001	23,45 (1,45; 379,13) <0,0001	28,59 (1,71; 477,69) <0,0001	25 (18,38%)
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	25 (28,09%)	0 (0%)	0,28 (0,19; 0,37) <0,0001	23,23 (1,45; 372,40) <0,0001	32,02 (1,90; 540,67) <0,0001	25 (28,09%)
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,10; 0,50) 0,003	6,19 (0,39; 99,40) 0,137	8,52 (0,43; 169,47) 0,137	6 (30%)

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	12 (14,12%)	0 (0%)	0,14 (0,07; 0,22) 0,000	13,37 (0,81; 220,77) 0,008	15,48 (0,89; 267,77) 0,008	12 (14,12%)
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	44 (27,5%)	0 (0%)	0,28 (0,21; 0,34) <0,0001	37,04 (2,31; 592,68) <0,0001	50,80 (3,08; 838,46) <0,0001	44 (27,5%)
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	0 (0%)	0,42 (0,14; 0,70) 0,003	6,77 (0,43; 106,72) 0,106	11,00 (0,51; 236,24) 0,106	5 (41,67%)
Pembrolizumab (n = 193, 91)	40 (20,73%)	0 (0%)	0,21 (0,15; 0,26) <0,0001	38,41 (2,39; 617,81) <0,0001	48,28 (2,93; 794,72) <0,0001	40 (20,73%)
Ipilimumab (n = 40, 13)	11 (27,5%)	0 (0%)	0,28 (0,14; 0,41) <0,0001	7,85 (0,49; 124,79) 0,047	10,53 (0,58; 192,02) 0,047	11 (27,5%)
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-276: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-277: Subgruppenanalyse für PT Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	36 (17,06%)	0 (0%)	0,17 (0,12; 0,22) <0,0001	30,99 (1,92; 499,44) <0,0001	37,23 (2,26; 613,65) <0,0001	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	20 (16%)	0 (0%)	0,16 (0,10; 0,22) <0,0001	18,22 (1,12; 295,99) 0,001	21,57 (1,28; 363,39) 0,001	NK
Weiblich (n = 120, 56)	31 (25,83%)	0 (0%)	0,26 (0,18; 0,34) <0,0001	29,68 (1,85; 476,43) <0,0001	39,77 (2,39; 662,94) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	28 (22,22%)	0 (0%)	0,22 (0,15; 0,29) <0,0001	22,89 (1,42; 367,88) <0,0001	29,22 (1,75; 488,60) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	23 (19,33%)	0 (0%)	0,19 (0,12; 0,26) <0,0001	24,28 (1,50; 393,12) <0,0001	29,95 (1,79; 502,22) <0,0001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	38 (19,79%)	0 (0%)	0,20 (0,14; 0,25) <0,0001	32,72 (2,03; 526,15) <0,0001	40,62 (2,46; 669,74) <0,0001	NK
1 (n = 49, 28)	10 (20,41%)	0 (0%)	0,20 (0,09; 0,32) 0,000	12,18 (0,74; 200,28) 0,011	15,15 (0,85; 269,30) 0,011	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	39 (20,21%)	0 (0%)	0,20 (0,15; 0,26) <0,0001	36,65 (2,28; 589,62) <0,0001	45,76 (2,78; 753,68) <0,0001	NK
> ULN (n = 51, 22)	12 (23,53%)	0 (0%)	0,24 (0,12; 0,35) <0,0001	11,06 (0,68; 178,91) 0,014	14,24 (0,80; 252,11) 0,014	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	28 (17,72%)	0 (0%)	0,18 (0,12; 0,24) <0,0001	25,45 (1,58; 411,09) <0,0001	30,79 (1,85; 512,00) <0,0001	NK
> ULN (n = 87, 41)	23 (26,44%)	0 (0%)	0,26 (0,17; 0,36) <0,0001	22,43 (1,40; 360,47) <0,0001	30,24 (1,79; 511,52) <0,0001	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	51 (21,7%)	0 (0%)	0,22 (0,16; 0,27) <0,0001	47,57 (2,96; 763,73) <0,0001	60,57 (3,70; 991,47) <0,0001	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	21 (15,44%)	0 (0%)	0,15 (0,09; 0,22) <0,0001	19,77 (1,22; 321,27) 0,000	23,27 (1,39; 390,66) 0,000	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	24 (26,97%)	0 (0%)	0,27 (0,18; 0,36) <0,0001	22,32 (1,39; 358,19) <0,0001	30,30 (1,79; 512,01) <0,0001	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,10; 0,50) 0,003	6,19 (0,39; 99,40) 0,137	8,52 (0,43; 169,47) 0,137	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	11 (12,94%)	0 (0%)	0,13 (0,06; 0,20) 0,000	12,30 (0,74; 204,07) 0,016	14,05 (0,81; 244,15) 0,016	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	40 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,18; 0,32) <0,0001	33,71 (2,10; 540,24) <0,0001	44,70 (2,70; 738,74) <0,0001	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	0 (0%)	0,42 (0,14; 0,70) 0,003	6,77 (0,43; 106,72) 0,106	11,00 (0,51; 236,24) 0,106	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	35 (18,13%)	0 (0%)	0,18 (0,13; 0,24) <0,0001	33,67 (2,09; 542,84) <0,0001	40,99 (2,48; 676,15) <0,0001	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	11 (27,5%)	0 (0%)	0,28 (0,14; 0,41) <0,0001	7,85 (0,49; 124,79) 0,047	10,53 (0,58; 192,02) 0,047	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-278: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Untersuchungen– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,744
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,741
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,458
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,744
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,664
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,339
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,363
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,271
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,251
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,173
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-279: Subgruppenanalyse für SOC Untersuchungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	2 (50%)	0,17 (-0,56; 0,89) 0,652	1,33 (0,38; 4,72) 1,000	1,81 (0,05; 175,85) 1,000	2,38 (0,32; 17,62) 0,396
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	117 (55,45%)	27 (30,34%)	0,25 (0,13; 0,37) <0,0001	1,83 (1,30; 2,56) <0,0001	2,85 (1,64; 5,04) <0,0001	1,96 (1,29; 2,98) 0,002
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	71 (56,8%)	17 (30,91%)	0,26 (0,11; 0,41) 0,001	1,84 (1,20; 2,81) 0,002	2,92 (1,43; 6,15) 0,002	1,89 (1,11; 3,21) 0,019
Weiblich (n = 120, 56)	68 (56,67%)	21 (37,5%)	0,19 (0,04; 0,35) 0,015	1,51 (1,04; 2,19) 0,023	2,17 (1,08; 4,42) 0,023	1,67 (1,02; 2,72) 0,042
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	71 (56,35%)	19 (38%)	0,18 (0,02; 0,34) 0,025	1,48 (1,01; 2,18) 0,031	2,10 (1,02; 4,38) 0,031	1,57 (0,94; 2,61) 0,084
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	68 (57,14%)	19 (31,15%)	0,26 (0,11; 0,41) 0,001	1,83 (1,22; 2,75) 0,002	2,93 (1,47; 6,01) 0,002	1,98 (1,19; 3,30) 0,009
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	112 (58,33%)	28 (34,57%)	0,24 (0,11; 0,36) 0,000	1,69 (1,22; 2,33) 0,000	2,64 (1,49; 4,74) 0,000	1,80 (1,18; 2,72) 0,006
1 (n = 49, 28)	25 (51,02%)	10 (35,71%)	0,15 (-0,07; 0,38) 0,184	1,43 (0,81; 2,52) 0,238	1,86 (0,66; 5,50) 0,238	1,54 (0,74; 3,21) 0,252

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	103 (53,37%)	26 (29,21%)	0,24 (0,12; 0,36) <0,0001	1,83 (1,29; 2,59) 0,000	2,76 (1,57; 4,95) 0,000	1,89 (1,23; 2,91) 0,004
> ULN (n = 51, 22)	36 (70,59%)	12 (54,55%)	0,16 (-0,08; 0,40) 0,195	1,29 (0,85; 1,97) 0,282	1,98 (0,62; 6,32) 0,282	1,56 (0,81; 3,02) 0,183
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	80 (50,63%)	22 (31,43%)	0,19 (0,06; 0,33) 0,005	1,61 (1,10; 2,35) 0,009	2,23 (1,19; 4,26) 0,009	1,56 (0,97; 2,50) 0,068
> ULN (n = 87, 41)	59 (67,82%)	16 (39,02%)	0,29 (0,11; 0,47) 0,002	1,74 (1,15; 2,62) 0,004	3,26 (1,42; 7,69) 0,004	2,21 (1,27; 3,85) 0,005
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	2 (66,67%)	-0,17 (-0,78; 0,45) 0,596	0,75 (0,27; 2,06) 1,000	0,53 (0,01; 13,42) 1,000	0,80 (0,15; 4,13) 0,786
Nein (n = 235, 108)	134 (57,02%)	36 (33,33%)	0,24 (0,13; 0,35) <0,0001	1,71 (1,28; 2,28) <0,0001	2,65 (1,61; 4,41) <0,0001	1,83 (1,27; 2,65) 0,001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	69 (50,74%)	22 (35,48%)	0,15 (0,01; 0,30) 0,040	1,43 (0,98; 2,08) 0,065	1,87 (0,97; 3,67) 0,065	1,36 (0,84; 2,20) 0,212
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	56 (62,92%)	13 (32,5%)	0,30 (0,13; 0,48) 0,001	1,94 (1,20; 3,11) 0,002	3,49 (1,50; 8,46) 0,002	2,42 (1,32; 4,45) 0,004
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	14 (70%)	3 (33,33%)	0,37 (0,00; 0,73) 0,051	2,10 (0,80; 5,53) 0,106	4,40 (0,67; 36,96) 0,106	2,40 (0,69; 8,36) 0,170

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	52 (61,18%)	13 (28,89%)	0,32 (0,15; 0,49) 0,000	2,12 (1,30; 3,45) 0,001	3,84 (1,67; 9,21) 0,001	2,36 (1,28; 4,33) 0,006
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	87 (54,37%)	25 (37,88%)	0,16 (0,02; 0,31) 0,021	1,44 (1,02; 2,02) 0,028	1,95 (1,05; 3,68) 0,028	1,48 (0,95; 2,32) 0,086
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	6 (50%)	1 (14,29%)	0,36 (-0,03; 0,74) 0,068	3,50 (0,52; 23,42) 0,173	5,48 (0,44; 320,37) 0,173	3,64 (0,43; 30,51) 0,234
Pembrolizumab (n = 193, 91)	107 (55,44%)	34 (37,36%)	0,18 (0,06; 0,30) 0,004	1,48 (1,11; 1,99) 0,005	2,08 (1,21; 3,60) 0,005	1,50 (1,02; 2,21) 0,039
Ipilimumab (n = 40, 13)	26 (65%)	3 (23,08%)	0,42 (0,15; 0,69) 0,003	2,82 (1,02; 7,80) 0,011	5,97 (1,26; 39,32) 0,011	3,78 (1,14; 12,60) 0,030
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-280: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erhöhte AST– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,336
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	1,000
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,054
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,625
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,954
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,855
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,288
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,034
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,356
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-281: Subgruppenanalyse für PT Erhöhte AST (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	49 (23,22%)	8 (8,99%)	0,14 (0,06; 0,22) 0,001	2,58 (1,28; 5,23) 0,004	3,05 (1,35; 7,82) 0,004	2,40 (1,13; 5,08) 0,023
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	29 (23,2%)	5 (9,09%)	0,14 (0,04; 0,25) 0,009	2,55 (1,04; 6,24) 0,037	3,00 (1,06; 10,56) 0,037	2,22 (0,85; 5,78) 0,103
Weiblich (n = 120, 56)	34 (28,33%)	7 (12,5%)	0,16 (0,04; 0,28) 0,009	2,27 (1,07; 4,79) 0,022	2,75 (1,09; 7,92) 0,022	2,27 (1,00; 5,12) 0,049
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	34 (26,98%)	9 (18%)	0,09 (-0,04; 0,22) 0,181	1,50 (0,78; 2,89) 0,247	1,68 (0,71; 4,35) 0,247	1,39 (0,66; 2,91) 0,387
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	29 (24,37%)	3 (4,92%)	0,19 (0,10; 0,29) <0,0001	4,96 (1,57; 15,62) 0,001	6,18 (1,79; 33,15) 0,001	4,58 (1,39; 15,08) 0,012
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	50 (26,04%)	8 (9,88%)	0,16 (0,07; 0,25) 0,000	2,64 (1,31; 5,31) 0,003	3,20 (1,41; 8,24) 0,003	2,40 (1,13; 5,09) 0,022
1 (n = 49, 28)	12 (24,49%)	4 (14,29%)	0,10 (-0,07; 0,28) 0,258	1,71 (0,61; 4,81) 0,386	1,93 (0,51; 9,18) 0,386	1,78 (0,57; 5,53) 0,319

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	40 (20,73%)	7 (7,87%)	0,13 (0,05; 0,21) 0,002	2,64 (1,23; 5,65) 0,006	3,05 (1,28; 8,44) 0,006	2,23 (0,99; 5,01) 0,052
> ULN (n = 51, 22)	23 (45,1%)	5 (22,73%)	0,22 (0,00; 0,45) 0,048	1,98 (0,87; 4,54) 0,115	2,76 (0,81; 11,05) 0,115	2,33 (0,88; 6,13) 0,088
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	32 (20,25%)	5 (7,14%)	0,13 (0,04; 0,22) 0,003	2,84 (1,15; 6,97) 0,012	3,29 (1,19; 11,32) 0,012	2,47 (0,96; 6,37) 0,062
> ULN (n = 87, 41)	31 (35,63%)	7 (17,07%)	0,19 (0,03; 0,34) 0,017	2,09 (1,00; 4,34) 0,039	2,67 (1,01; 7,99) 0,039	2,19 (0,96; 4,99) 0,062
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	63 (26,81%)	12 (11,11%)	0,16 (0,08; 0,24) 0,000	2,41 (1,36; 4,28) 0,001	2,92 (1,47; 6,26) 0,001	2,27 (1,22; 4,22) 0,010
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	25 (18,38%)	7 (11,29%)	0,07 (-0,03; 0,17) 0,174	1,63 (0,74; 3,56) 0,298	1,76 (0,69; 5,14) 0,298	1,35 (0,58; 3,15) 0,484
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	29 (32,58%)	4 (10%)	0,23 (0,09; 0,36) 0,001	3,26 (1,23; 8,65) 0,008	4,31 (1,35; 18,23) 0,008	3,29 (1,15; 9,40) 0,027
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	9 (45%)	1 (11,11%)	0,34 (0,04; 0,64) 0,027	4,05 (0,60; 27,36) 0,107	6,18 (0,62; 321,48) 0,107	4,81 (0,61; 38,05) 0,136

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	25 (29,41%)	2 (4,44%)	0,25 (0,14; 0,36) <0,0001	6,62 (1,64; 26,68) 0,001	8,85 (2,02; 81,06) 0,001	6,58 (1,56; 27,83) 0,010
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	38 (23,75%)	10 (15,15%)	0,09 (-0,02; 0,19) 0,121	1,57 (0,83; 2,96) 0,210	1,74 (0,78; 4,20) 0,210	1,41 (0,70; 2,86) 0,335
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	49 (25,39%)	11 (12,09%)	0,13 (0,04; 0,22) 0,004	2,10 (1,15; 3,84) 0,012	2,47 (1,18; 5,57) 0,012	1,94 (1,01; 3,75) 0,048
Ipilimumab (n = 40, 13)	10 (25%)	1 (7,69%)	0,17 (-0,02; 0,37) 0,086	3,25 (0,46; 23,03) 0,257	3,92 (0,46; 187,66) 0,257	2,93 (0,37; 23,31) 0,311
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-282: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erhöhte ALT– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,329
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,686
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,773
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,374
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,176
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,689
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,543
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,092
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,568
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-283: Subgruppenanalyse für PT Erhöhte ALT (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	2 (50%)	-0,17 (-0,89; 0,56) 0,652	0,67 (0,10; 4,35) 1,000	0,55 (0,01; 21,30) 1,000	1,24 (0,11; 13,99) 0,864
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	42 (19,91%)	7 (7,87%)	0,12 (0,04; 0,20) 0,002	2,53 (1,18; 5,42) 0,010	2,90 (1,22; 7,99) 0,010	2,33 (1,04; 5,20) 0,039
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	30 (24%)	7 (12,73%)	0,11 (0,00; 0,23) 0,056	1,89 (0,88; 4,03) 0,109	2,16 (0,85; 6,25) 0,109	1,63 (0,71; 3,74) 0,250
Weiblich (n = 120, 56)	28 (23,33%)	6 (10,71%)	0,13 (0,02; 0,24) 0,026	2,18 (0,96; 4,96) 0,064	2,52 (0,94; 7,96) 0,064	2,10 (0,87; 5,09) 0,099
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	33 (26,19%)	7 (14%)	0,12 (0,00; 0,24) 0,052	1,87 (0,89; 3,95) 0,110	2,17 (0,85; 6,29) 0,110	1,71 (0,75; 3,89) 0,201
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	25 (21,01%)	6 (9,84%)	0,11 (0,01; 0,22) 0,036	2,14 (0,93; 4,93) 0,064	2,43 (0,90; 7,69) 0,064	1,98 (0,81; 4,84) 0,135
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	50 (26,04%)	12 (14,81%)	0,11 (0,01; 0,21) 0,027	1,76 (0,99; 3,12) 0,057	2,02 (0,98; 4,44) 0,057	1,58 (0,84; 2,98) 0,157
1 (n = 49, 28)	7 (14,29%)	1 (3,57%)	0,11 (-0,01; 0,23) 0,079	4,00 (0,52; 30,86) 0,246	4,43 (0,52; 209,98) 0,246	4,07 (0,50; 33,11) 0,190

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	40 (20,73%)	11 (12,36%)	0,08 (-0,01; 0,17) 0,066	1,68 (0,90; 3,11) 0,098	1,85 (0,87; 4,23) 0,098	1,44 (0,73; 2,82) 0,292
> ULN (n = 51, 22)	18 (35,29%)	2 (9,09%)	0,26 (0,08; 0,44) 0,004	3,88 (0,98; 15,32) 0,024	5,35 (1,09; 52,41) 0,024	4,17 (0,97; 17,97) 0,056
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	35 (22,15%)	8 (11,43%)	0,11 (0,01; 0,21) 0,033	1,94 (0,95; 3,96) 0,067	2,20 (0,93; 5,82) 0,067	1,70 (0,78; 3,69) 0,179
> ULN (n = 87, 41)	23 (26,44%)	5 (12,2%)	0,14 (0,01; 0,28) 0,041	2,17 (0,89; 5,29) 0,107	2,57 (0,86; 9,41) 0,107	2,16 (0,82; 5,70) 0,119
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	58 (24,68%)	13 (12,04%)	0,13 (0,04; 0,21) 0,003	2,05 (1,18; 3,58) 0,007	2,39 (1,22; 5,00) 0,007	1,90 (1,04; 3,47) 0,038
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	28 (20,59%)	8 (12,9%)	0,08 (-0,03; 0,18) 0,162	1,60 (0,77; 3,30) 0,236	1,75 (0,71; 4,74) 0,236	1,34 (0,61; 2,95) 0,471
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	24 (26,97%)	4 (10%)	0,17 (0,04; 0,30) 0,011	2,70 (1,00; 7,26) 0,037	3,30 (1,02; 14,09) 0,037	2,65 (0,91; 7,67) 0,073
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	6 (30%)	1 (11,11%)	0,19 (-0,10; 0,48) 0,197	2,70 (0,38; 19,27) 0,382	3,30 (0,31; 176,92) 0,382	2,73 (0,33; 22,70) 0,352

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	18 (21,18%)	2 (4,44%)	0,17 (0,06; 0,27) 0,002	4,76 (1,16; 19,62) 0,011	5,72 (1,27; 53,26) 0,011	4,72 (1,09; 20,37) 0,038
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	40 (25%)	11 (16,67%)	0,08 (-0,03; 0,20) 0,145	1,50 (0,82; 2,74) 0,221	1,66 (0,77; 3,87) 0,221	1,32 (0,67; 2,59) 0,420
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	48 (24,87%)	12 (13,19%)	0,12 (0,02; 0,21) 0,013	1,89 (1,05; 3,37) 0,029	2,17 (1,06; 4,77) 0,029	1,74 (0,92; 3,28) 0,088
Ipilimumab (n = 40, 13)	8 (20%)	1 (7,69%)	0,12 (-0,07; 0,31) 0,206	2,60 (0,36; 18,88) 0,424	2,95 (0,33; 143,95) 0,424	2,19 (0,26; 18,04) 0,468
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-284: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erhöhte ALP – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,279
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,118
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,674
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,150
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,850
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,559
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,328
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,085
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,349
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-285: Subgruppenanalyse für PT Erhöhte ALP (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	23 (10,9%)	2 (2,25%)	0,09 (0,03; 0,14) 0,001	4,85 (1,17; 20,14) 0,011	5,30 (1,26; 47,40) 0,011	4,34 (1,02; 18,48) 0,047
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	13 (10,4%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,16) 0,000	12,00 (0,73; 198,34) 0,010	13,32 (0,78; 228,20) 0,010	NK
Weiblich (n = 120, 56)	13 (10,83%)	2 (3,57%)	0,07 (0,00; 0,15) 0,054	3,03 (0,71; 12,99) 0,149	3,26 (0,70; 30,82) 0,149	2,94 (0,66; 13,07) 0,156
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	11 (8,73%)	1 (2%)	0,07 (0,00; 0,13) 0,035	4,37 (0,58; 32,93) 0,183	4,66 (0,64; 205,62) 0,183	4,35 (0,56; 33,73) 0,159
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	15 (12,61%)	1 (1,64%)	0,11 (0,04; 0,18) 0,001	7,69 (1,04; 56,85) 0,013	8,59 (1,26; 369,68) 0,013	6,77 (0,89; 51,42) 0,064
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	17 (8,85%)	2 (2,47%)	0,06 (0,01; 0,12) 0,017	3,59 (0,85; 15,16) 0,069	3,82 (0,87; 34,92) 0,069	3,04 (0,70; 13,26) 0,139
1 (n = 49, 28)	8 (16,33%)	0 (0%)	0,16 (0,06; 0,27) 0,002	9,86 (0,59; 164,63) 0,045	11,67 (0,65; 210,45) 0,045	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	15 (7,77%)	1 (1,12%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,003	6,92 (0,93; 51,55) 0,026	7,38 (1,10; 315,26) 0,026	5,69 (0,75; 43,33) 0,093
> ULN (n = 51, 22)	11 (21,57%)	1 (4,55%)	0,17 (0,03; 0,31) 0,019	4,75 (0,65; 34,54) 0,092	5,67 (0,73; 259,90) 0,092	4,85 (0,63; 37,55) 0,131
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	9 (5,7%)	1 (1,43%)	0,04 (0,00; 0,09) 0,067	3,99 (0,51; 30,87) 0,291	4,15 (0,56; 185,14) 0,291	2,95 (0,37; 23,63) 0,309
> ULN (n = 87, 41)	17 (19,54%)	1 (2,44%)	0,17 (0,08; 0,27) 0,000	8,01 (1,10; 58,16) 0,012	9,60 (1,40; 415,17) 0,012	8,13 (1,08; 61,11) 0,042
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	26 (11,06%)	2 (1,85%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,000	5,97 (1,44; 24,72) 0,003	6,57 (1,59; 58,09) 0,003	5,44 (1,29; 22,98) 0,021
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	3 (2,21%)	1 (1,61%)	0,01 (-0,03; 0,05) 0,771	1,37 (0,15; 12,89) 1,000	1,37 (0,11; 73,38) 1,000	1,11 (0,11; 10,91) 0,930
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	19 (21,35%)	1 (2,5%)	0,19 (0,09; 0,29) 0,000	8,54 (1,18; 61,60) 0,007	10,46 (1,54; 450,01) 0,007	7,90 (1,05; 59,22) 0,044
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	4 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,02; 0,38) 0,025	4,29 (0,25; 72,12) 0,280	5,18 (0,25; 107,13) 0,280	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	12 (14,12%)	0 (0%)	0,14 (0,07; 0,22) 0,000	13,37 (0,81; 220,77) 0,008	15,48 (0,89; 267,77) 0,008	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	14 (8,75%)	2 (3,03%)	0,06 (0,00; 0,12) 0,063	2,89 (0,67; 12,35) 0,161	3,06 (0,67; 28,50) 0,161	2,56 (0,58; 11,36) 0,215
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	23 (11,92%)	1 (1,1%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	10,84 (1,49; 79,06) 0,001	12,12 (1,90; 505,96) 0,001	9,78 (1,32; 72,61) 0,026
Ipilimumab (n = 40, 13)	3 (7,5%)	1 (7,69%)	0,00 (-0,17; 0,16) 0,982	0,98 (0,11; 8,58) 1,000	0,97 (0,07; 55,28) 1,000	1,02 (0,11; 9,82) 0,986
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-286: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,990
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,954
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,412
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,260
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,362
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,758
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,538
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,447
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,676
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,982
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-287: Subgruppenanalyse für SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	2 (50%)	0,17 (-0,56; 0,89) 0,652	1,33 (0,38; 4,72) 1,000	1,81 (0,05; 175,85) 1,000	5,12 (0,45; 58,24) 0,188
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	105 (49,76%)	22 (24,72%)	0,25 (0,14; 0,36) <0,0001	2,01 (1,37; 2,96) <0,0001	3,01 (1,69; 5,50) <0,0001	2,06 (1,30; 3,27) 0,002
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	63 (50,4%)	15 (27,27%)	0,23 (0,08; 0,38) 0,002	1,85 (1,16; 2,94) 0,005	2,69 (1,30; 5,81) 0,005	1,86 (1,05; 3,28) 0,033
Weiblich (n = 120, 56)	55 (45,83%)	14 (25%)	0,21 (0,06; 0,35) 0,005	1,83 (1,12; 3,00) 0,009	2,53 (1,20; 5,56) 0,009	1,90 (1,05; 3,42) 0,033
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	57 (45,24%)	9 (18%)	0,27 (0,13; 0,41) 0,000	2,51 (1,35; 4,68) 0,001	3,74 (1,62; 9,50) 0,001	2,41 (1,19; 4,91) 0,015
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	61 (51,26%)	20 (32,79%)	0,18 (0,04; 0,33) 0,015	1,56 (1,05; 2,33) 0,026	2,15 (1,08; 4,35) 0,026	1,70 (1,02; 2,82) 0,041
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	89 (46,35%)	22 (27,16%)	0,19 (0,07; 0,31) 0,002	1,71 (1,16; 2,52) 0,003	2,31 (1,28; 4,29) 0,003	1,66 (1,03; 2,66) 0,036
1 (n = 49, 28)	28 (57,14%)	7 (25%)	0,32 (0,11; 0,53) 0,003	2,29 (1,15; 4,54) 0,009	3,93 (1,30; 13,10) 0,009	2,79 (1,22; 6,39) 0,015

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	91 (47,15%)	24 (26,97%)	0,20 (0,09; 0,32) 0,001	1,75 (1,20; 2,54) 0,002	2,41 (1,36; 4,37) 0,002	1,69 (1,07; 2,67) 0,023
> ULN (n = 51, 22)	27 (52,94%)	5 (22,73%)	0,30 (0,08; 0,52) 0,008	2,33 (1,03; 5,25) 0,021	3,76 (1,11; 15,07) 0,021	2,83 (1,09; 7,37) 0,033
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	70 (44,3%)	15 (21,43%)	0,23 (0,11; 0,35) 0,000	2,07 (1,28; 3,35) 0,001	2,90 (1,47; 6,02) 0,001	2,06 (1,17; 3,61) 0,012
> ULN (n = 87, 41)	48 (55,17%)	14 (34,15%)	0,21 (0,03; 0,39) 0,021	1,62 (1,01; 2,57) 0,037	2,36 (1,03; 5,58) 0,037	1,77 (0,97; 3,21) 0,062
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	3 (30%)	1 (33,33%)	-0,03 (-0,64; 0,57) 0,914	0,90 (0,14; 5,78) 1,000	0,87 (0,03; 67,19) 1,000	0,97 (0,10; 9,33) 0,977
Nein (n = 235, 108)	115 (48,94%)	28 (25,93%)	0,23 (0,13; 0,33) <0,0001	1,89 (1,34; 2,66) <0,0001	2,73 (1,62; 4,70) <0,0001	1,93 (1,27; 2,92) 0,002
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	61 (44,85%)	15 (24,19%)	0,21 (0,07; 0,34) 0,003	1,85 (1,15; 2,99) 0,007	2,54 (1,25; 5,37) 0,007	1,82 (1,03; 3,21) 0,039
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	45 (50,56%)	9 (22,5%)	0,28 (0,11; 0,45) 0,001	2,25 (1,22; 4,14) 0,004	3,49 (1,42; 9,33) 0,004	2,44 (1,19; 5,03) 0,015
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	12 (60%)	5 (55,56%)	0,04 (-0,34; 0,43) 0,823	1,08 (0,54; 2,14) 1,000	1,19 (0,18; 7,65) 1,000	0,99 (0,35; 2,86) 0,992

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	53 (62,35%)	15 (33,33%)	0,29 (0,12; 0,46) 0,001	1,87 (1,20; 2,92) 0,002	3,28 (1,46; 7,65) 0,002	2,27 (1,28; 4,03) 0,005
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	65 (40,62%)	14 (21,21%)	0,19 (0,07; 0,32) 0,002	1,92 (1,16; 3,16) 0,006	2,53 (1,26; 5,37) 0,006	1,75 (0,97; 3,13) 0,062
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	6 (50%)	2 (28,57%)	0,21 (-0,22; 0,65) 0,338	1,75 (0,48; 6,43) 0,633	2,38 (0,25; 34,73) 0,633	2,05 (0,41; 10,21) 0,382
Pembrolizumab (n = 193, 91)	90 (46,63%)	23 (25,27%)	0,21 (0,10; 0,33) 0,000	1,85 (1,26; 2,71) 0,001	2,57 (1,45; 4,70) 0,001	1,84 (1,16; 2,91) 0,010
Ipilimumab (n = 40, 13)	22 (55%)	4 (30,77%)	0,24 (-0,05; 0,54) 0,107	1,79 (0,75; 4,23) 0,202	2,70 (0,62; 14,05) 0,202	2,14 (0,73; 6,27) 0,164
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-288: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypophosphatämie – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,122
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,790
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,181
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,186
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,713
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,730
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,139
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,062
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,807
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-289: Subgruppenanalyse für PT Hypophosphatämie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	25 (11,85%)	1 (1,12%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	10,55 (1,45; 76,63) 0,001	11,77 (1,86; 490,03) 0,001	8,49 (1,15; 62,87) 0,036
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	16 (12,8%)	2 (3,64%)	0,09 (0,01; 0,17) 0,019	3,52 (0,84; 14,79) 0,064	3,87 (0,86; 35,91) 0,064	2,40 (0,54; 10,62) 0,250
Weiblich (n = 120, 56)	12 (10%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) 0,000	11,78 (0,71; 195,44) 0,010	13,02 (0,76; 223,93) 0,010	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	14 (11,11%)	1 (2%)	0,09 (0,02; 0,16) 0,008	5,56 (0,75; 41,14) 0,070	6,08 (0,88; 263,89) 0,070	4,24 (0,55; 32,79) 0,166
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	14 (11,76%)	1 (1,64%)	0,10 (0,04; 0,17) 0,003	7,18 (0,97; 53,30) 0,021	7,94 (1,15; 343,29) 0,021	6,05 (0,79; 46,12) 0,083
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	20 (10,42%)	2 (2,47%)	0,08 (0,02; 0,13) 0,005	4,22 (1,01; 17,63) 0,028	4,57 (1,07; 41,35) 0,028	3,06 (0,71; 13,24) 0,135
1 (n = 49, 28)	7 (14,29%)	0 (0%)	0,14 (0,04; 0,24) 0,004	8,70 (0,52; 146,83) 0,044	10,06 (0,55; 183,14) 0,044	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	25 (12,95%)	1 (1,12%)	0,12 (0,07; 0,17) <0,0001	11,53 (1,59; 83,74) 0,001	13,03 (2,06; 542,39) 0,001	9,13 (1,23; 67,67) 0,031
> ULN (n = 51, 22)	3 (5,88%)	1 (4,55%)	0,01 (-0,10; 0,12) 0,809	1,29 (0,14; 11,76) 1,000	1,31 (0,10; 72,11) 1,000	1,26 (0,13; 12,14) 0,840
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	19 (12,03%)	1 (1,43%)	0,11 (0,05; 0,16) 0,000	8,42 (1,15; 61,65) 0,009	9,38 (1,43; 396,80) 0,009	7,00 (0,93; 52,54) 0,059
> ULN (n = 87, 41)	9 (10,34%)	1 (2,44%)	0,08 (0,00; 0,16) 0,051	4,24 (0,56; 32,37) 0,167	4,58 (0,60; 207,08) 0,167	3,42 (0,43; 27,15) 0,245
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	27 (11,49%)	2 (1,85%)	0,10 (0,05; 0,14) <0,0001	6,20 (1,50; 25,62) 0,002	6,86 (1,67; 60,62) 0,002	4,98 (1,18; 21,05) 0,029
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	16 (11,76%)	1 (1,61%)	0,10 (0,04; 0,16) 0,001	7,29 (0,99; 53,78) 0,025	8,08 (1,20; 346,06) 0,025	5,53 (0,73; 42,03) 0,098
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	11 (12,36%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,19) 0,000	10,48 (0,63; 173,55) 0,017	11,87 (0,68; 206,53) 0,017	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	1 (11,11%)	-0,06 (-0,29; 0,17) 0,597	0,45 (0,03; 6,42) 0,532	0,44 (0,01; 37,15) 0,532	0,31 (0,02; 5,19) 0,417

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	14 (16,47%)	0 (0%)	0,16 (0,09; 0,24) <0,0001	15,51 (0,95; 254,16) 0,002	18,45 (1,07; 317,02) 0,002	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	14 (8,75%)	2 (3,03%)	0,06 (0,00; 0,12) 0,063	2,89 (0,67; 12,35) 0,161	3,06 (0,67; 28,50) 0,161	2,23 (0,50; 9,96) 0,294
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	24 (12,44%)	2 (2,2%)	0,10 (0,05; 0,16) 0,000	5,66 (1,37; 23,43) 0,004	6,29 (1,50; 56,10) 0,004	4,51 (1,06; 19,19) 0,041
Ipilimumab (n = 40, 13)	4 (10%)	0 (0%)	0,10 (0,01; 0,19) 0,035	3,07 (0,18; 53,56) 0,561	3,33 (0,17; 66,05) 0,561	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-290: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,308
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,142
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,456
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,590
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,316
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,406
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,863
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,134
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,699
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,595
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-291: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen des Nervensystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	117 (55,45%)	26 (29,21%)	0,26 (0,15; 0,38) <0,0001	1,90 (1,34; 2,68) <0,0001	3,00 (1,72; 5,35) <0,0001	2,18 (1,42; 3,34) 0,000
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	61 (48,8%)	16 (29,09%)	0,20 (0,05; 0,35) 0,009	1,68 (1,07; 2,63) 0,015	2,31 (1,13; 4,92) 0,015	1,83 (1,05; 3,18) 0,033
Weiblich (n = 120, 56)	71 (59,17%)	13 (23,21%)	0,36 (0,22; 0,50) <0,0001	2,55 (1,55; 4,20) <0,0001	4,75 (2,23; 10,69) <0,0001	3,28 (1,82; 5,94) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	68 (53,97%)	11 (22%)	0,32 (0,18; 0,46) <0,0001	2,45 (1,42; 4,24) 0,000	4,12 (1,87; 9,77) 0,000	2,89 (1,53; 5,48) 0,001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	64 (53,78%)	18 (29,51%)	0,24 (0,10; 0,39) 0,001	1,82 (1,20; 2,78) 0,003	2,76 (1,38; 5,71) 0,003	2,11 (1,25; 3,56) 0,005
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	108 (56,25%)	20 (24,69%)	0,32 (0,20; 0,43) <0,0001	2,28 (1,53; 3,40) <0,0001	3,90 (2,13; 7,39) <0,0001	2,69 (1,67; 4,34) <0,0001
1 (n = 49, 28)	21 (42,86%)	7 (25%)	0,18 (-0,03; 0,39) 0,099	1,71 (0,84; 3,52) 0,144	2,23 (0,73; 7,41) 0,144	2,02 (0,86; 4,75) 0,108

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	108 (55,96%)	22 (24,72%)	0,31 (0,20; 0,43) <0,0001	2,26 (1,54; 3,32) <0,0001	3,85 (2,15; 7,11) <0,0001	2,65 (1,67; 4,20) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	23 (45,1%)	7 (31,82%)	0,13 (-0,10; 0,37) 0,274	1,42 (0,72; 2,80) 0,315	1,75 (0,55; 5,98) 0,315	1,66 (0,71; 3,86) 0,244
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	92 (58,23%)	18 (25,71%)	0,33 (0,20; 0,45) <0,0001	2,26 (1,49; 3,44) <0,0001	4,00 (2,08; 7,97) <0,0001	2,67 (1,61; 4,44) 0,000
> ULN (n = 87, 41)	40 (45,98%)	11 (26,83%)	0,19 (0,02; 0,36) 0,029	1,71 (0,98; 2,98) 0,053	2,31 (0,97; 5,78) 0,053	1,96 (1,00; 3,81) 0,049
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	7 (70%)	1 (33,33%)	0,37 (-0,24; 0,97) 0,234	2,10 (0,40; 10,94) 0,510	4,09 (0,16; 312,88) 0,510	2,34 (0,28; 19,30) 0,430
Nein (n = 235, 108)	125 (53,19%)	28 (25,93%)	0,27 (0,17; 0,38) <0,0001	2,05 (1,46; 2,88) <0,0001	3,24 (1,92; 5,57) <0,0001	2,38 (1,58; 3,59) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	79 (58,09%)	21 (33,87%)	0,24 (0,10; 0,39) 0,001	1,71 (1,18; 2,50) 0,002	2,69 (1,39; 5,35) 0,002	2,07 (1,28; 3,35) 0,003
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	45 (50,56%)	5 (12,5%)	0,38 (0,23; 0,53) <0,0001	4,04 (1,74; 9,42) <0,0001	7,06 (2,44; 25,22) <0,0001	4,63 (1,83; 11,70) 0,001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	8 (40%)	3 (33,33%)	0,07 (-0,31; 0,44) 0,728	1,20 (0,41; 3,49) 1,000	1,32 (0,20; 10,59) 1,000	1,12 (0,30; 4,22) 0,870

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	62 (72,94%)	16 (35,56%)	0,37 (0,21; 0,54) <0,0001	2,05 (1,36; 3,10) <0,0001	4,82 (2,10; 11,44) <0,0001	2,86 (1,65; 4,96) 0,000
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	70 (43,75%)	13 (19,7%)	0,24 (0,12; 0,36) 0,000	2,22 (1,32; 3,73) 0,001	3,16 (1,55; 6,83) 0,001	2,40 (1,33; 4,36) 0,004
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	7 (58,33%)	1 (14,29%)	0,44 (0,06; 0,82) 0,023	4,08 (0,63; 26,67) 0,147	7,49 (0,60; 438,94) 0,147	5,60 (0,69; 45,71) 0,108
Pembrolizumab (n = 193, 91)	96 (49,74%)	22 (24,18%)	0,26 (0,14; 0,37) <0,0001	2,06 (1,39; 3,04) <0,0001	3,09 (1,73; 5,69) <0,0001	2,32 (1,46; 3,69) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	29 (72,5%)	6 (46,15%)	0,26 (-0,04; 0,57) 0,090	1,57 (0,85; 2,91) 0,101	3,00 (0,69; 13,65) 0,101	1,87 (0,77; 4,55) 0,164
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-292: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Kopfschmerzen– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,055
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,377
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,737
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,845
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,818
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,184
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,160
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,483
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,082
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-293: Subgruppenanalyse für PT Kopfschmerzen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	70 (33,18%)	12 (13,48%)	0,20 (0,10; 0,29) <0,0001	2,46 (1,41; 4,31) 0,000	3,17 (1,58; 6,84) 0,000	2,47 (1,34; 4,57) 0,004
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	32 (25,6%)	8 (14,55%)	0,11 (-0,01; 0,23) 0,072	1,76 (0,87; 3,57) 0,121	2,01 (0,82; 5,47) 0,121	1,74 (0,80; 3,80) 0,161
Weiblich (n = 120, 56)	45 (37,5%)	4 (7,14%)	0,30 (0,19; 0,41) <0,0001	5,25 (1,99; 13,88) <0,0001	7,73 (2,58; 31,38) <0,0001	5,67 (2,04; 15,76) 0,001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	41 (32,54%)	4 (8%)	0,25 (0,13; 0,36) <0,0001	4,07 (1,54; 10,76) 0,001	5,50 (1,82; 22,48) 0,001	4,13 (1,47; 11,55) 0,007
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	36 (30,25%)	8 (13,11%)	0,17 (0,05; 0,29) 0,005	2,31 (1,14; 4,65) 0,011	2,86 (1,19; 7,68) 0,011	2,31 (1,07; 4,98) 0,033
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	63 (32,81%)	9 (11,11%)	0,22 (0,12; 0,31) <0,0001	2,95 (1,54; 5,65) 0,000	3,89 (1,79; 9,43) 0,000	3,00 (1,49; 6,05) 0,002
1 (n = 49, 28)	12 (24,49%)	3 (10,71%)	0,14 (-0,03; 0,30) 0,104	2,29 (0,70; 7,42) 0,231	2,67 (0,63; 16,24) 0,231	2,48 (0,70; 8,84) 0,160

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	65 (33,68%)	10 (11,24%)	0,22 (0,13; 0,32) <0,0001	3,00 (1,62; 5,55) <0,0001	3,99 (1,90; 9,24) <0,0001	3,10 (1,59; 6,04) 0,001
> ULN (n = 51, 22)	12 (23,53%)	2 (9,09%)	0,14 (-0,02; 0,31) 0,091	2,59 (0,63; 10,61) 0,204	3,04 (0,59; 30,57) 0,204	2,57 (0,57; 11,55) 0,217
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	56 (35,44%)	9 (12,86%)	0,23 (0,12; 0,33) <0,0001	2,76 (1,45; 5,26) 0,000	3,70 (1,66; 9,13) 0,000	2,79 (1,38; 5,66) 0,004
> ULN (n = 87, 41)	21 (24,14%)	3 (7,32%)	0,17 (0,05; 0,29) 0,006	3,30 (1,04; 10,43) 0,028	3,99 (1,09; 22,27) 0,028	3,44 (1,02; 11,52) 0,046
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	1 (33,33%)	-0,13 (-0,72; 0,45) 0,657	0,60 (0,08; 4,54) 1,000	0,53 (0,02; 44,10) 1,000	0,54 (0,05; 5,98) 0,616
Nein (n = 235, 108)	75 (31,91%)	11 (10,19%)	0,22 (0,13; 0,30) <0,0001	3,13 (1,74; 5,65) <0,0001	4,12 (2,05; 9,04) <0,0001	3,21 (1,70; 6,06) 0,000
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	48 (35,29%)	8 (12,9%)	0,22 (0,11; 0,34) 0,000	2,74 (1,38; 5,43) 0,001	3,66 (1,56; 9,65) 0,001	2,76 (1,30; 5,84) 0,008
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	26 (29,21%)	2 (5%)	0,24 (0,13; 0,36) <0,0001	5,84 (1,46; 23,43) 0,002	7,75 (1,77; 71,23) 0,002	6,18 (1,47; 26,06) 0,013
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15%)	2 (22,22%)	-0,07 (-0,39; 0,24) 0,652	0,68 (0,14; 3,37) 0,633	0,63 (0,06; 9,07) 0,633	0,61 (0,10; 3,67) 0,590

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	39 (45,88%)	6 (13,33%)	0,33 (0,18; 0,47) <0,0001	3,44 (1,58; 7,51) 0,000	5,44 (2,00; 17,41) 0,000	3,88 (1,64; 9,16) 0,002
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	38 (23,75%)	6 (9,09%)	0,15 (0,05; 0,24) 0,003	2,61 (1,16; 5,88) 0,010	3,10 (1,21; 9,48) 0,010	2,48 (1,04; 5,89) 0,040
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	58 (30,05%)	7 (7,69%)	0,22 (0,14; 0,31) <0,0001	3,91 (1,86; 8,22) <0,0001	5,13 (2,20; 13,96) <0,0001	4,04 (1,84; 8,87) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	17 (42,5%)	5 (38,46%)	0,04 (-0,27; 0,35) 0,796	1,11 (0,51; 2,40) 1,000	1,18 (0,28; 5,44) 1,000	0,99 (0,36; 2,74) 0,991
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-294: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Parästhesien– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,247
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,273
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,433
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,559
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,387
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,743
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,778
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,215
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,639
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-295: Subgruppenanalyse für PT Parästhesien (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	25 (11,85%)	1 (1,12%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	10,55 (1,45; 76,63) 0,001	11,77 (1,86; 490,03) 0,001	10,00 (1,35; 73,93) 0,024
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	16 (12,8%)	1 (1,82%)	0,11 (0,04; 0,18) 0,002	7,04 (0,96; 51,77) 0,024	7,87 (1,16; 337,97) 0,024	6,18 (0,82; 46,88) 0,078
Weiblich (n = 120, 56)	14 (11,67%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,17) <0,0001	13,66 (0,83; 225,00) 0,005	15,38 (0,90; 262,71) 0,005	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	16 (12,7%)	0 (0%)	0,13 (0,07; 0,19) <0,0001	13,25 (0,81; 216,76) 0,007	15,08 (0,89; 256,37) 0,007	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	14 (11,76%)	1 (1,64%)	0,10 (0,04; 0,17) 0,003	7,18 (0,97; 53,30) 0,021	7,94 (1,15; 343,29) 0,021	7,01 (0,92; 53,37) 0,060
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	23 (11,98%)	1 (1,23%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	9,70 (1,33; 70,64) 0,002	10,83 (1,70; 453,13) 0,002	9,40 (1,27; 69,73) 0,028
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	25 (12,95%)	1 (1,12%)	0,12 (0,07; 0,17) <0,0001	11,53 (1,59; 83,74) 0,001	13,03 (2,06; 542,39) 0,001	10,72 (1,45; 79,31) 0,020
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,18) 0,019	4,87 (0,28; 84,38) 0,314	5,32 (0,28; 100,53) 0,314	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	21 (13,29%)	1 (1,43%)	0,12 (0,06; 0,18) 0,000	9,30 (1,28; 67,81) 0,003	10,51 (1,62; 442,78) 0,003	8,75 (1,17; 65,23) 0,034
> ULN (n = 87, 41)	9 (10,34%)	0 (0%)	0,10 (0,04; 0,17) 0,002	9,07 (0,54; 152,13) 0,057	10,04 (0,57; 176,92) 0,057	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	0 (0%)	0,20 (-0,05; 0,45) 0,114	1,82 (0,11; 30,27) 1,000	2,06 (0,08; 54,81) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	28 (11,91%)	1 (0,93%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	12,87 (1,77; 93,35) 0,000	14,41 (2,32; 595,73) 0,000	12,04 (1,64; 88,59) 0,015
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	23 (16,91%)	1 (1,61%)	0,15 (0,08; 0,22) <0,0001	10,49 (1,45; 75,90) 0,002	12,32 (1,91; 518,51) 0,002	10,34 (1,39; 76,68) 0,022
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	5 (5,62%)	0 (0%)	0,06 (0,01; 0,10) 0,021	5,01 (0,28; 88,51) 0,323	5,27 (0,28; 97,68) 0,323	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	14 (16,47%)	0 (0%)	0,16 (0,09; 0,24) <0,0001	15,51 (0,95; 254,16) 0,002	18,45 (1,07; 317,02) 0,002	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	16 (10%)	1 (1,52%)	0,08 (0,03; 0,14) 0,003	6,60 (0,89; 48,76) 0,027	7,18 (1,07; 307,05) 0,027	6,09 (0,80; 46,11) 0,081
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	18 (9,33%)	1 (1,1%)	0,08 (0,04; 0,13) 0,000	8,49 (1,15; 62,60) 0,009	9,21 (1,41; 389,26) 0,009	7,39 (0,98; 55,50) 0,052
Ipilimumab (n = 40, 13)	11 (27,5%)	0 (0%)	0,28 (0,14; 0,41) <0,0001	7,85 (0,49; 124,79) 0,047	10,53 (0,58; 192,02) 0,047	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-296: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,805
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,990
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,360
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,385
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,365
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,492
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,217
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,859
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-297: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	16 (7,58%)	1 (1,12%)	0,06 (0,02; 0,11) 0,003	6,75 (0,91; 50,12) 0,028	7,19 (1,08; 305,79) 0,028	6,59 (0,87; 49,75) 0,067
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	9 (7,2%)	1 (1,82%)	0,05 (0,00; 0,11) 0,066	3,96 (0,51; 30,50) 0,287	4,17 (0,55; 186,84) 0,287	3,93 (0,50; 31,06) 0,194
Weiblich (n = 120, 56)	12 (10%)	1 (1,79%)	0,08 (0,02; 0,15) 0,012	5,60 (0,75; 42,01) 0,064	6,07 (0,86; 265,61) 0,064	5,45 (0,71; 41,92) 0,103
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	12 (9,52%)	1 (2%)	0,08 (0,01; 0,14) 0,022	4,76 (0,64; 35,66) 0,113	5,13 (0,72; 224,71) 0,113	4,35 (0,56; 33,49) 0,158
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	9 (7,56%)	1 (1,64%)	0,06 (0,00; 0,12) 0,042	4,61 (0,60; 35,58) 0,168	4,88 (0,65; 218,49) 0,168	4,79 (0,61; 37,82) 0,137
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	17 (8,85%)	1 (1,23%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,001	7,17 (0,97; 52,99) 0,017	7,74 (1,17; 328,33) 0,017	7,01 (0,93; 52,68) 0,059
1 (n = 49, 28)	3 (6,12%)	1 (3,57%)	0,03 (-0,07; 0,12) 0,603	1,71 (0,19; 15,71) 1,000	1,75 (0,13; 95,77) 1,000	1,75 (0,18; 16,85) 0,627

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	17 (8,81%)	2 (2,25%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	3,92 (0,93; 16,60) 0,043	4,19 (0,96; 38,19) 0,043	3,82 (0,88; 16,55) 0,073
> ULN (n = 51, 22)	4 (7,84%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 0,15) 0,037	3,98 (0,22; 70,93) 0,308	4,26 (0,22; 82,64) 0,308	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	17 (10,76%)	2 (2,86%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,013	3,77 (0,89; 15,86) 0,066	4,08 (0,93; 37,47) 0,066	3,74 (0,86; 16,21) 0,078
> ULN (n = 87, 41)	4 (4,6%)	0 (0%)	0,05 (0,00; 0,09) 0,041	4,30 (0,24; 77,95) 0,305	4,47 (0,24; 85,07) 0,305	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	21 (8,94%)	2 (1,85%)	0,07 (0,03; 0,12) 0,002	4,83 (1,15; 20,21) 0,018	5,18 (1,23; 46,43) 0,018	4,73 (1,11; 20,18) 0,036
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	17 (12,5%)	1 (1,61%)	0,11 (0,05; 0,17) 0,001	7,75 (1,05; 56,94) 0,014	8,66 (1,30; 369,47) 0,014	7,67 (1,02; 57,62) 0,048
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	3 (3,37%)	1 (2,5%)	0,01 (-0,05; 0,07) 0,780	1,35 (0,14; 12,57) 1,000	1,36 (0,11; 73,20) 1,000	1,38 (0,14; 13,25) 0,781
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	0 (0%)	0,05 (-0,05; 0,15) 0,305	1,43 (0,06; 32,05) 1,000	1,46 (0,05; 39,36) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	6 (7,06%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,13) 0,011	6,95 (0,40; 120,70) 0,092	7,44 (0,41; 135,15) 0,092	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	15 (9,38%)	2 (3,03%)	0,06 (0,00; 0,12) 0,042	3,09 (0,73; 13,15) 0,163	3,30 (0,73; 30,56) 0,163	3,04 (0,70; 13,31) 0,140
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	11 (5,7%)	1 (1,1%)	0,05 (0,01; 0,09) 0,021	5,19 (0,68; 39,57) 0,111	5,42 (0,77; 236,46) 0,111	4,90 (0,63; 38,02) 0,128
Ipilimumab (n = 40, 13)	9 (22,5%)	1 (7,69%)	0,15 (-0,05; 0,34) 0,135	2,93 (0,41; 20,95) 0,419	3,42 (0,39; 165,10) 0,419	3,34 (0,42; 26,42) 0,252
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-298: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,999
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,168
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,945
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,355
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,173
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,009
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,220
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,209
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,673
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,453
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-299: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	94 (44,55%)	23 (25,84%)	0,19 (0,07; 0,30) 0,001	1,72 (1,18; 2,53) 0,003	2,30 (1,30; 4,18) 0,003	1,66 (1,05; 2,62) 0,031
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	50 (40%)	15 (27,27%)	0,13 (-0,02; 0,27) 0,087	1,47 (0,91; 2,38) 0,130	1,77 (0,85; 3,84) 0,130	1,20 (0,66; 2,17) 0,543
Weiblich (n = 120, 56)	52 (43,33%)	11 (19,64%)	0,24 (0,10; 0,37) 0,001	2,21 (1,25; 3,89) 0,002	3,11 (1,41; 7,34) 0,002	2,38 (1,24; 4,57) 0,009
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	48 (38,1%)	10 (20%)	0,18 (0,04; 0,32) 0,011	1,90 (1,05; 3,46) 0,022	2,45 (1,08; 6,01) 0,022	1,78 (0,89; 3,52) 0,101
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	54 (45,38%)	16 (26,23%)	0,19 (0,05; 0,33) 0,008	1,73 (1,09; 2,75) 0,015	2,33 (1,14; 4,92) 0,015	1,74 (0,99; 3,04) 0,054
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	80 (41,67%)	20 (24,69%)	0,17 (0,05; 0,29) 0,004	1,69 (1,11; 2,56) 0,009	2,17 (1,18; 4,12) 0,009	1,49 (0,91; 2,44) 0,115
1 (n = 49, 28)	19 (38,78%)	5 (17,86%)	0,21 (0,01; 0,41) 0,037	2,17 (0,91; 5,18) 0,075	2,87 (0,86; 11,36) 0,075	2,61 (0,97; 7,01) 0,056

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	76 (39,38%)	22 (24,72%)	0,15 (0,03; 0,26) 0,011	1,59 (1,07; 2,38) 0,022	1,97 (1,10; 3,65) 0,022	1,45 (0,90; 2,34) 0,127
> ULN (n = 51, 22)	26 (50,98%)	4 (18,18%)	0,33 (0,12; 0,54) 0,002	2,80 (1,11; 7,08) 0,010	4,59 (1,27; 21,25) 0,010	3,23 (1,13; 9,27) 0,029
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	60 (37,97%)	20 (28,57%)	0,09 (-0,04; 0,22) 0,157	1,33 (0,87; 2,02) 0,180	1,53 (0,80; 2,98) 0,180	1,13 (0,68; 1,88) 0,645
> ULN (n = 87, 41)	42 (48,28%)	6 (14,63%)	0,34 (0,19; 0,49) <0,0001	3,30 (1,53; 7,13) 0,000	5,38 (1,97; 17,26) 0,000	3,99 (1,69; 9,40) 0,002
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	4 (40%)	0 (0%)	0,40 (0,10; 0,70) 0,010	3,27 (0,22; 48,13) 0,497	4,85 (0,20; 118,62) 0,497	NK
Nein (n = 235, 108)	98 (41,7%)	26 (24,07%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	1,73 (1,20; 2,50) 0,002	2,25 (1,32; 3,93) 0,002	1,66 (1,08; 2,57) 0,022
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	52 (38,24%)	16 (25,81%)	0,12 (-0,01; 0,26) 0,074	1,48 (0,92; 2,38) 0,107	1,77 (0,88; 3,72) 0,107	1,28 (0,73; 2,25) 0,396
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	38 (42,7%)	8 (20%)	0,23 (0,07; 0,39) 0,006	2,13 (1,10; 4,15) 0,017	2,96 (1,17; 8,29) 0,017	2,13 (0,99; 4,60) 0,054
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	12 (60%)	2 (22,22%)	0,38 (0,03; 0,72) 0,032	2,70 (0,76; 9,65) 0,109	4,95 (0,70; 60,92) 0,109	3,69 (0,82; 16,55) 0,089

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	45 (52,94%)	13 (28,89%)	0,24 (0,07; 0,41) 0,005	1,83 (1,11; 3,02) 0,010	2,75 (1,21; 6,54) 0,010	1,88 (1,01; 3,50) 0,045
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	57 (35,62%)	13 (19,7%)	0,16 (0,04; 0,28) 0,010	1,81 (1,06; 3,07) 0,018	2,25 (1,09; 4,89) 0,018	1,71 (0,93; 3,14) 0,083
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,01; 0,50) 0,046	4,31 (0,25; 72,94) 0,263	5,53 (0,25; 124,41) 0,263	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	76 (39,38%)	21 (23,08%)	0,16 (0,05; 0,27) 0,004	1,71 (1,13; 2,58) 0,007	2,16 (1,19; 4,02) 0,007	1,62 (1,00; 2,64) 0,050
Ipilimumab (n = 40, 13)	23 (57,5%)	5 (38,46%)	0,19 (-0,12; 0,50) 0,222	1,50 (0,72; 3,13) 0,339	2,13 (0,51; 9,88) 0,339	1,58 (0,59; 4,22) 0,358
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-300: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,083
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,468
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,730
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,131
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,424
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,078
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,109
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,292
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,959
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,013
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-301: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	197 (93,36%)	47 (52,81%)	0,41 (0,30; 0,51) <0,0001	1,77 (1,45; 2,16) <0,0001	12,43 (6,08; 26,79) <0,0001	5,10 (3,67; 7,09) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	115 (92%)	27 (49,09%)	0,43 (0,29; 0,57) <0,0001	1,87 (1,42; 2,46) <0,0001	11,71 (4,84; 30,51) <0,0001	5,54 (3,59; 8,57) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	115 (95,83%)	26 (46,43%)	0,49 (0,36; 0,63) <0,0001	2,06 (1,55; 2,74) <0,0001	25,84 (8,84; 93,76) <0,0001	7,29 (4,57; 11,64) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	121 (96,03%)	24 (48%)	0,48 (0,34; 0,62) <0,0001	2,00 (1,50; 2,68) <0,0001	25,51 (8,55; 93,91) <0,0001	6,38 (4,01; 10,14) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	109 (91,6%)	29 (47,54%)	0,44 (0,31; 0,58) <0,0001	1,93 (1,47; 2,52) <0,0001	11,81 (4,98; 30,30) <0,0001	6,12 (3,97; 9,43) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	183 (95,31%)	38 (46,91%)	0,48 (0,37; 0,60) <0,0001	2,03 (1,61; 2,57) <0,0001	22,63 (9,87; 57,43) <0,0001	6,69 (4,64; 9,66) <0,0001
1 (n = 49, 28)	43 (87,76%)	14 (50%)	0,38 (0,17; 0,58) 0,000	1,76 (1,19; 2,58) 0,001	6,95 (2,05; 26,66) 0,001	4,72 (2,49; 8,94) <0,0001

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	188 (97,41%)	45 (50,56%)	0,47 (0,36; 0,57) <0,0001	1,93 (1,57; 2,37) <0,0001	36,13 (13,34; 123,70) <0,0001	6,97 (4,94; 9,84) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	41 (80,39%)	8 (36,36%)	0,44 (0,21; 0,67) 0,000	2,21 (1,25; 3,91) 0,000	6,94 (2,08; 25,31) 0,000	5,59 (2,36; 13,25) <0,0001
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	155 (98,1%)	37 (52,86%)	0,45 (0,33; 0,57) <0,0001	1,86 (1,49; 2,32) <0,0001	45,11 (13,09; 241,40) <0,0001	7,99 (5,40; 11,80) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	75 (86,21%)	16 (39,02%)	0,47 (0,31; 0,64) <0,0001	2,21 (1,49; 3,27) <0,0001	9,54 (3,75; 25,78) <0,0001	4,60 (2,66; 7,95) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	9 (90%)	3 (100%)	-0,10 (-0,29; 0,09) 0,292	0,99 (0,64; 1,53) 1,000	0,90 (0,03; 27,86) 1,000	2,54 (0,64; 10,02) 0,184
Nein (n = 235, 108)	221 (94,04%)	50 (46,3%)	0,48 (0,38; 0,58) <0,0001	2,03 (1,65; 2,50) <0,0001	18,09 (9,12; 38,05) <0,0001	6,46 (4,68; 8,90) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	132 (97,06%)	31 (50%)	0,47 (0,34; 0,60) <0,0001	1,94 (1,51; 2,49) <0,0001	32,21 (10,35; 134,79) <0,0001	7,63 (5,00; 11,64) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	80 (89,89%)	19 (47,5%)	0,42 (0,26; 0,59) <0,0001	1,89 (1,36; 2,64) <0,0001	9,60 (3,56; 27,98) <0,0001	5,01 (2,99; 8,38) <0,0001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	18 (90%)	3 (33,33%)	0,57 (0,23; 0,90) 0,001	2,70 (1,06; 6,88) 0,004	15,51 (1,79; 230,82) 0,004	8,82 (2,02; 38,56) 0,004

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	84 (98,82%)	27 (60%)	0,39 (0,24; 0,53) <0,0001	1,65 (1,30; 2,09) <0,0001	54,21 (7,87; 2328,71) <0,0001	7,64 (4,70; 12,42) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	146 (91,25%)	26 (39,39%)	0,52 (0,39; 0,64) <0,0001	2,32 (1,71; 3,14) <0,0001	15,76 (7,25; 36,18) <0,0001	6,76 (4,38; 10,42) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	12 (100%)	1 (14,29%)	0,86 (0,60; 1,12) <0,0001	5,13 (1,21; 21,79) 0,000	108,33 (3,85; 3051,13) 0,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	180 (93,26%)	41 (45,05%)	0,48 (0,37; 0,59) <0,0001	2,07 (1,64; 2,61) <0,0001	16,65 (8,04; 36,66) <0,0001	6,18 (4,34; 8,80) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	38 (95%)	11 (84,62%)	0,10 (-0,10; 0,31) 0,326	1,12 (0,88; 1,43) 0,249	3,36 (0,22; 51,32) 0,249	4,17 (2,04; 8,52) <0,0001
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-302: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Pruritus – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,116
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,737
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,477
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,038
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,295
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,485
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,422
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,975
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,401
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,014
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-303: Subgruppenanalyse für PT Pruritus (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	143 (67,77%)	25 (28,09%)	0,40 (0,28; 0,51) <0,0001	2,41 (1,71; 3,41) <0,0001	5,35 (3,03; 9,69) <0,0001	3,62 (2,36; 5,55) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	82 (65,6%)	13 (23,64%)	0,42 (0,28; 0,56) <0,0001	2,78 (1,70; 4,54) <0,0001	6,09 (2,85; 13,78) <0,0001	4,12 (2,29; 7,41) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	90 (75%)	15 (26,79%)	0,48 (0,34; 0,62) <0,0001	2,80 (1,79; 4,37) <0,0001	8,08 (3,78; 18,13) <0,0001	4,75 (2,74; 8,23) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	91 (72,22%)	11 (22%)	0,50 (0,36; 0,64) <0,0001	3,28 (1,93; 5,59) <0,0001	9,08 (4,03; 21,99) <0,0001	5,25 (2,80; 9,85) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	81 (68,07%)	17 (27,87%)	0,40 (0,26; 0,54) <0,0001	2,44 (1,60; 3,72) <0,0001	5,46 (2,66; 11,61) <0,0001	3,80 (2,24; 6,42) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	140 (72,92%)	17 (20,99%)	0,52 (0,41; 0,63) <0,0001	3,47 (2,26; 5,35) <0,0001	10,03 (5,25; 20,06) <0,0001	5,50 (3,32; 9,12) <0,0001
1 (n = 49, 28)	29 (59,18%)	11 (39,29%)	0,20 (-0,03; 0,43) 0,086	1,51 (0,90; 2,52) 0,104	2,22 (0,79; 6,48) 0,104	2,30 (1,15; 4,63) 0,019

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	146 (75,65%)	23 (25,84%)	0,50 (0,39; 0,61) <0,0001	2,93 (2,04; 4,20) <0,0001	8,83 (4,83; 16,63) <0,0001	4,92 (3,16; 7,66) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	25 (49,02%)	5 (22,73%)	0,26 (0,04; 0,49) 0,021	2,16 (0,95; 4,90) 0,042	3,22 (0,95; 12,89) 0,042	2,74 (1,05; 7,17) 0,040
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	122 (77,22%)	19 (27,14%)	0,50 (0,38; 0,62) <0,0001	2,84 (1,92; 4,21) <0,0001	8,99 (4,57; 18,34) <0,0001	4,80 (2,95; 7,81) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	50 (57,47%)	9 (21,95%)	0,36 (0,19; 0,52) <0,0001	2,62 (1,43; 4,79) 0,000	4,74 (1,93; 12,73) 0,000	3,60 (1,76; 7,33) 0,000
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	9 (90%)	3 (100%)	-0,10 (-0,29; 0,09) 0,292	0,99 (0,64; 1,53) 1,000	0,90 (0,03; 27,86) 1,000	3,34 (0,69; 16,15) 0,134
Nein (n = 235, 108)	163 (69,36%)	25 (23,15%)	0,46 (0,36; 0,56) <0,0001	3,00 (2,10; 4,27) <0,0001	7,47 (4,32; 13,26) <0,0001	4,67 (3,06; 7,13) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	100 (73,53%)	18 (29,03%)	0,44 (0,31; 0,58) <0,0001	2,53 (1,69; 3,79) <0,0001	6,71 (3,32; 14,07) <0,0001	4,15 (2,51; 6,88) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	59 (66,29%)	8 (20%)	0,46 (0,30; 0,62) <0,0001	3,31 (1,75; 6,27) <0,0001	7,73 (3,03; 21,93) <0,0001	5,00 (2,38; 10,51) <0,0001
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	13 (65%)	2 (22,22%)	0,43 (0,09; 0,77) 0,014	2,93 (0,83; 10,35) 0,050	6,06 (0,85; 75,26) 0,050	8,31 (1,08; 63,67) 0,042

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	72 (84,71%)	15 (33,33%)	0,51 (0,36; 0,67) <0,0001	2,54 (1,66; 3,88) <0,0001	10,81 (4,35; 28,59) <0,0001	5,56 (3,15; 9,81) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	100 (62,5%)	13 (19,7%)	0,43 (0,31; 0,55) <0,0001	3,17 (1,92; 5,24) <0,0001	6,73 (3,29; 14,63) <0,0001	4,46 (2,50; 7,96) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	10 (83,33%)	0 (0%)	0,83 (0,62; 1,04) <0,0001	12,92 (0,87; 191,69) 0,001	63,00 (2,63; 1511,50) 0,001	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	133 (68,91%)	21 (23,08%)	0,46 (0,35; 0,57) <0,0001	2,99 (2,03; 4,40) <0,0001	7,33 (4,02; 13,80) <0,0001	4,63 (2,92; 7,36) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	29 (72,5%)	7 (53,85%)	0,19 (-0,12; 0,49) 0,230	1,35 (0,79; 2,31) 0,306	2,22 (0,50; 9,84) 0,306	1,93 (0,84; 4,41) 0,120
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-304: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,144
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,142
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,811
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,372
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,954
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,242
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,006
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,795
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,249
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,324
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-305: Subgruppenanalyse für PT Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	2 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,13; 1,20) 0,014	6,25 (0,40; 96,50) 0,143	15,00 (0,43; 524,56) 0,143	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	121 (57,35%)	20 (22,47%)	0,35 (0,24; 0,46) <0,0001	2,55 (1,71; 3,82) <0,0001	4,61 (2,55; 8,63) <0,0001	3,68 (2,29; 5,92) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	60 (48%)	11 (20%)	0,28 (0,14; 0,42) <0,0001	2,40 (1,37; 4,20) 0,000	3,67 (1,67; 8,62) 0,000	3,22 (1,69; 6,12) 0,000
Weiblich (n = 120, 56)	76 (63,33%)	9 (16,07%)	0,47 (0,34; 0,60) <0,0001	3,94 (2,13; 7,28) <0,0001	8,90 (3,85; 22,70) <0,0001	6,10 (3,05; 12,20) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	73 (57,94%)	10 (20%)	0,38 (0,24; 0,52) <0,0001	2,90 (1,63; 5,14) <0,0001	5,46 (2,42; 13,37) <0,0001	4,04 (2,08; 7,84) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	63 (52,94%)	10 (16,39%)	0,37 (0,24; 0,49) <0,0001	3,23 (1,79; 5,83) <0,0001	5,68 (2,55; 13,77) <0,0001	4,68 (2,40; 9,14) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	113 (58,85%)	14 (17,28%)	0,42 (0,31; 0,52) <0,0001	3,41 (2,08; 5,56) <0,0001	6,80 (3,49; 14,05) <0,0001	5,04 (2,89; 8,80) <0,0001
1 (n = 49, 28)	21 (42,86%)	5 (17,86%)	0,25 (0,05; 0,45) 0,013	2,40 (1,02; 5,66) 0,044	3,40 (1,03; 13,36) 0,044	3,11 (1,17; 8,27) 0,023

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	112 (58,03%)	17 (19,1%)	0,39 (0,28; 0,50) <0,0001	3,04 (1,95; 4,74) <0,0001	5,82 (3,12; 11,36) <0,0001	4,50 (2,69; 7,50) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	23 (45,1%)	3 (13,64%)	0,31 (0,12; 0,51) 0,002	3,31 (1,11; 9,88) 0,015	5,10 (1,26; 30,23) 0,015	4,18 (1,25; 13,95) 0,020
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	91 (57,59%)	16 (22,86%)	0,35 (0,22; 0,47) <0,0001	2,52 (1,61; 3,95) <0,0001	4,55 (2,33; 9,30) <0,0001	3,70 (2,17; 6,30) <0,0001
> ULN (n = 87, 41)	45 (51,72%)	4 (9,76%)	0,42 (0,28; 0,56) <0,0001	5,30 (2,04; 13,75) <0,0001	9,75 (3,12; 40,91) <0,0001	7,44 (2,67; 20,73) 0,000
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	3 (100%)	-0,50 (-0,81; -0,19) 0,002	0,57 (0,28; 1,15) 0,231	0,14 (0,01; 3,47) 0,231	0,59 (0,14; 2,47) 0,466
Nein (n = 235, 108)	131 (55,74%)	17 (15,74%)	0,40 (0,31; 0,49) <0,0001	3,54 (2,26; 5,56) <0,0001	6,71 (3,69; 12,79) <0,0001	5,12 (3,09; 8,50) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	80 (58,82%)	11 (17,74%)	0,41 (0,28; 0,54) <0,0001	3,32 (1,91; 5,77) <0,0001	6,56 (3,05; 15,23) <0,0001	4,93 (2,62; 9,28) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	48 (53,93%)	8 (20%)	0,34 (0,18; 0,50) <0,0001	2,70 (1,41; 5,16) 0,000	4,63 (1,83; 12,97) 0,000	3,81 (1,80; 8,07) 0,000
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	8 (40%)	1 (11,11%)	0,29 (-0,01; 0,59) 0,057	3,60 (0,53; 24,66) 0,201	5,07 (0,50; 265,30) 0,201	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	39 (45,88%)	9 (20%)	0,26 (0,10; 0,42) 0,001	2,29 (1,22; 4,30) 0,004	3,36 (1,37; 8,95) 0,004	3,03 (1,46; 6,26) 0,003
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	97 (60,62%)	11 (16,67%)	0,44 (0,32; 0,56) <0,0001	3,64 (2,09; 6,33) <0,0001	7,63 (3,61; 17,45) <0,0001	5,46 (2,92; 10,21) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	102 (52,85%)	14 (15,38%)	0,37 (0,27; 0,48) <0,0001	3,44 (2,08; 5,66) <0,0001	6,13 (3,17; 12,56) <0,0001	4,76 (2,72; 8,33) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	30 (75%)	6 (46,15%)	0,29 (-0,01; 0,59) 0,062	1,63 (0,88; 3,00) 0,086	3,41 (0,78; 15,72) 0,086	3,14 (1,29; 7,62) 0,011
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-306: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,398
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,375
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,947
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,059
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,586
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,557
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,797
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,065
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,139
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-307: Subgruppenanalyse für PT Makulo-papulöser Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	62 (29,38%)	10 (11,24%)	0,18 (0,09; 0,27) <0,0001	2,62 (1,41; 4,86) 0,001	3,28 (1,56; 7,57) 0,001	2,84 (1,45; 5,55) 0,002
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	40 (32%)	7 (12,73%)	0,19 (0,07; 0,31) 0,002	2,51 (1,20; 5,26) 0,006	3,21 (1,29; 9,16) 0,006	2,82 (1,26; 6,32) 0,012
Weiblich (n = 120, 56)	39 (32,5%)	4 (7,14%)	0,25 (0,15; 0,36) <0,0001	4,55 (1,71; 12,11) 0,000	6,21 (2,06; 25,32) 0,000	5,12 (1,83; 14,33) 0,002
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	44 (34,92%)	4 (8%)	0,27 (0,16; 0,38) <0,0001	4,37 (1,66; 11,51) 0,000	6,12 (2,03; 24,94) 0,000	5,20 (1,87; 14,49) 0,002
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	35 (29,41%)	7 (11,48%)	0,18 (0,06; 0,29) 0,002	2,56 (1,21; 5,43) 0,009	3,20 (1,28; 9,15) 0,009	2,73 (1,21; 6,17) 0,015
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	66 (34,38%)	9 (11,11%)	0,23 (0,14; 0,33) <0,0001	3,09 (1,62; 5,90) <0,0001	4,17 (1,92; 10,10) <0,0001	3,52 (1,75; 7,08) 0,000
1 (n = 49, 28)	12 (24,49%)	2 (7,14%)	0,17 (0,02; 0,33) 0,027	3,43 (0,83; 14,23) 0,071	4,15 (0,82; 41,30) 0,071	3,88 (0,87; 17,35) 0,076

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	65 (33,68%)	11 (12,36%)	0,21 (0,12; 0,31) <0,0001	2,72 (1,51; 4,90) 0,000	3,59 (1,74; 8,01) 0,000	3,08 (1,63; 5,85) 0,001
> ULN (n = 51, 22)	14 (27,45%)	0 (0%)	0,27 (0,15; 0,40) <0,0001	12,83 (0,80; 205,96) 0,007	17,40 (0,99; 306,05) 0,007	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	56 (35,44%)	7 (10%)	0,25 (0,15; 0,36) <0,0001	3,54 (1,70; 7,38) <0,0001	4,91 (2,06; 13,58) <0,0001	4,02 (1,83; 8,84) 0,001
> ULN (n = 87, 41)	23 (26,44%)	4 (9,76%)	0,17 (0,04; 0,30) 0,012	2,71 (1,00; 7,33) 0,037	3,30 (1,01; 14,13) 0,037	2,95 (1,02; 8,52) 0,046
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	0 (0%)	0,20 (-0,05; 0,45) 0,114	1,82 (0,11; 30,27) 1,000	2,06 (0,08; 54,81) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	77 (32,77%)	11 (10,19%)	0,23 (0,14; 0,31) <0,0001	3,22 (1,78; 5,80) <0,0001	4,28 (2,13; 9,39) <0,0001	3,63 (1,93; 6,83) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	49 (36,03%)	8 (12,9%)	0,23 (0,12; 0,35) <0,0001	2,79 (1,41; 5,54) 0,001	3,78 (1,61; 9,96) 0,001	3,18 (1,51; 6,73) 0,002
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	23 (25,84%)	2 (5%)	0,21 (0,10; 0,32) 0,000	5,17 (1,28; 20,87) 0,007	6,55 (1,48; 60,43) 0,007	5,72 (1,35; 24,30) 0,018
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	7 (35%)	1 (11,11%)	0,24 (-0,05; 0,53) 0,110	3,15 (0,45; 21,96) 0,371	4,12 (0,40; 217,73) 0,371	3,42 (0,42; 27,81) 0,250

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	44 (51,76%)	10 (22,22%)	0,30 (0,13; 0,46) 0,000	2,33 (1,30; 4,18) 0,001	3,72 (1,56; 9,54) 0,001	2,97 (1,49; 5,90) 0,002
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	35 (21,88%)	1 (1,52%)	0,20 (0,13; 0,27) <0,0001	14,44 (2,02; 103,21) <0,0001	18,07 (2,90; 747,81) <0,0001	15,92 (2,18; 116,20) 0,006
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	7 (58,33%)	1 (14,29%)	0,44 (0,06; 0,82) 0,023	4,08 (0,63; 26,67) 0,147	7,49 (0,60; 438,94) 0,147	6,02 (0,74; 49,32) 0,094
Pembrolizumab (n = 193, 91)	64 (33,16%)	7 (7,69%)	0,25 (0,17; 0,34) <0,0001	4,31 (2,06; 9,03) <0,0001	5,92 (2,55; 16,06) <0,0001	4,84 (2,22; 10,57) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	8 (20%)	3 (23,08%)	-0,03 (-0,29; 0,23) 0,817	0,87 (0,27; 2,79) 1,000	0,84 (0,16; 5,82) 1,000	0,95 (0,25; 3,59) 0,943
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-308: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Trockene Haut– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,589
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,178
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,241
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,230
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,380
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,285
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,054
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,124
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,914
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,491
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-309: Subgruppenanalyse für PT Trockene Haut (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	58 (27,49%)	3 (3,37%)	0,24 (0,17; 0,31) <0,0001	8,15 (2,62; 25,34) <0,0001	10,81 (3,36; 55,46) <0,0001	9,03 (2,83; 28,84) 0,000
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	45 (36%)	1 (1,82%)	0,34 (0,25; 0,43) <0,0001	19,80 (2,80; 140,02) <0,0001	30,03 (4,81; 1240,96) <0,0001	22,88 (3,15; 166,13) 0,002
Weiblich (n = 120, 56)	32 (26,67%)	3 (5,36%)	0,21 (0,11; 0,31) <0,0001	4,98 (1,59; 15,57) 0,001	6,37 (1,85; 34,07) 0,001	5,56 (1,70; 18,16) 0,005
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	40 (31,75%)	3 (6%)	0,26 (0,15; 0,36) <0,0001	5,29 (1,72; 16,32) 0,000	7,22 (2,12; 38,42) 0,000	5,88 (1,82; 19,04) 0,003
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	37 (31,09%)	1 (1,64%)	0,29 (0,21; 0,38) <0,0001	18,97 (2,67; 134,94) <0,0001	26,78 (4,26; 1109,96) <0,0001	21,84 (3,00; 159,21) 0,002
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	65 (33,85%)	4 (4,94%)	0,29 (0,21; 0,37) <0,0001	6,86 (2,58; 18,19) <0,0001	9,79 (3,44; 38,47) <0,0001	7,88 (2,87; 21,66) <0,0001
1 (n = 49, 28)	10 (20,41%)	0 (0%)	0,20 (0,09; 0,32) 0,000	12,18 (0,74; 200,28) 0,011	15,15 (0,85; 269,30) 0,011	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	68 (35,23%)	4 (4,49%)	0,31 (0,23; 0,39) <0,0001	7,84 (2,95; 20,82) <0,0001	11,49 (4,06; 44,99) <0,0001	9,24 (3,37; 25,34) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	9 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	8,40 (0,51; 138,36) 0,050	10,06 (0,56; 180,89) 0,050	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	58 (36,71%)	2 (2,86%)	0,34 (0,25; 0,42) <0,0001	12,85 (3,23; 51,13) <0,0001	19,56 (4,88; 170,49) <0,0001	15,15 (3,70; 62,08) 0,000
> ULN (n = 87, 41)	19 (21,84%)	2 (4,88%)	0,17 (0,06; 0,28) 0,002	4,48 (1,09; 18,32) 0,020	5,39 (1,20; 50,22) 0,020	4,87 (1,13; 20,89) 0,033
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	1 (33,33%)	-0,13 (-0,72; 0,45) 0,657	0,60 (0,08; 4,54) 1,000	0,53 (0,02; 44,10) 1,000	0,67 (0,06; 7,41) 0,744
Nein (n = 235, 108)	75 (31,91%)	3 (2,78%)	0,29 (0,22; 0,36) <0,0001	11,49 (3,71; 35,61) <0,0001	16,32 (5,15; 82,98) <0,0001	13,17 (4,15; 41,78) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	52 (38,24%)	1 (1,61%)	0,37 (0,28; 0,45) <0,0001	23,71 (3,35; 167,59) <0,0001	37,35 (6,05; 1532,74) <0,0001	28,46 (3,93; 205,97) 0,001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	21 (23,6%)	3 (7,5%)	0,16 (0,04; 0,28) 0,009	3,15 (1,00; 9,94) 0,030	3,78 (1,03; 21,07) 0,030	3,35 (1,00; 11,27) 0,051
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	4 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,02; 0,38) 0,025	4,29 (0,25; 72,12) 0,280	5,18 (0,25; 107,13) 0,280	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	33 (38,82%)	2 (4,44%)	0,34 (0,22; 0,46) <0,0001	8,74 (2,20; 34,75) <0,0001	13,43 (3,13; 122,17) <0,0001	10,93 (2,62; 45,58) 0,001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	44 (27,5%)	2 (3,03%)	0,24 (0,16; 0,33) <0,0001	9,08 (2,27; 36,35) <0,0001	12,05 (2,97; 105,99) <0,0001	9,67 (2,34; 39,94) 0,002
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	8 (66,67%)	0 (0%)	0,67 (0,40; 0,93) <0,0001	10,46 (0,69; 157,67) 0,013	28,33 (1,30; 617,96) 0,013	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	54 (27,98%)	3 (3,3%)	0,25 (0,17; 0,32) <0,0001	8,49 (2,73; 26,42) <0,0001	11,33 (3,50; 58,37) <0,0001	9,39 (2,93; 30,05) 0,000
Ipilimumab (n = 40, 13)	15 (37,5%)	1 (7,69%)	0,30 (0,09; 0,51) 0,005	4,88 (0,71; 33,42) 0,079	7,00 (0,87; 327,40) 0,079	6,03 (0,80; 45,69) 0,082
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-310: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Erythem– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,234
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,185
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,543
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,601
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,474
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,683
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,349
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,260
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,791
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-311: Subgruppenanalyse für PT Erythem (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	54 (25,59%)	1 (1,12%)	0,24 (0,18; 0,31) <0,0001	22,78 (3,20; 162,10) <0,0001	30,09 (4,99; 1223,99) <0,0001	23,11 (3,20; 167,20) 0,002
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	33 (26,4%)	0 (0%)	0,26 (0,19; 0,34) <0,0001	29,78 (1,86; 477,41) <0,0001	40,20 (2,41; 669,21) <0,0001	NK
Weiblich (n = 120, 56)	30 (25%)	1 (1,79%)	0,23 (0,15; 0,32) <0,0001	14,00 (1,96; 100,08) <0,0001	18,16 (2,85; 758,68) <0,0001	14,08 (1,92; 103,37) 0,009
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	31 (24,6%)	1 (2%)	0,23 (0,14; 0,31) <0,0001	12,30 (1,73; 87,70) 0,000	15,84 (2,48; 662,76) 0,000	12,47 (1,70; 91,53) 0,013
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	32 (26,89%)	0 (0%)	0,27 (0,19; 0,35) <0,0001	33,58 (2,09; 539,26) <0,0001	45,69 (2,74; 760,41) <0,0001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	53 (27,6%)	1 (1,23%)	0,26 (0,20; 0,33) <0,0001	22,36 (3,15; 158,94) <0,0001	30,30 (5,00; 1235,21) <0,0001	22,71 (3,14; 164,37) 0,002
1 (n = 49, 28)	8 (16,33%)	0 (0%)	0,16 (0,06; 0,27) 0,002	9,86 (0,59; 164,63) 0,045	11,67 (0,65; 210,45) 0,045	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	54 (27,98%)	1 (1,12%)	0,27 (0,20; 0,34) <0,0001	24,90 (3,50; 177,14) <0,0001	33,96 (5,62; 1381,30) <0,0001	26,01 (3,60; 188,16) 0,001
> ULN (n = 51, 22)	9 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	8,40 (0,51; 138,36) 0,050	10,06 (0,56; 180,89) 0,050	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	49 (31,01%)	1 (1,43%)	0,30 (0,22; 0,37) <0,0001	21,71 (3,06; 154,08) <0,0001	30,76 (5,02; 1260,11) <0,0001	22,69 (3,13; 164,46) 0,002
> ULN (n = 87, 41)	14 (16,09%)	0 (0%)	0,16 (0,08; 0,24) <0,0001	13,84 (0,85; 226,50) 0,005	16,37 (0,95; 281,61) 0,005	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,19; 0,81) 0,002	4,00 (0,28; 57,14) 0,231	7,00 (0,29; 170,06) 0,231	NK
Nein (n = 235, 108)	58 (24,68%)	1 (0,93%)	0,24 (0,18; 0,30) <0,0001	26,66 (3,74; 189,92) <0,0001	34,88 (5,83; 1411,98) <0,0001	27,10 (3,75; 195,80) 0,001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	39 (28,68%)	0 (0%)	0,29 (0,21; 0,36) <0,0001	36,33 (2,27; 581,67) <0,0001	50,64 (3,06; 838,93) <0,0001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	22 (24,72%)	1 (2,5%)	0,22 (0,12; 0,32) <0,0001	9,89 (1,38; 70,83) 0,002	12,65 (1,89; 540,49) 0,002	9,96 (1,34; 74,07) 0,025
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	25 (29,41%)	0 (0%)	0,29 (0,20; 0,39) <0,0001	27,28 (1,70; 437,89) <0,0001	38,36 (2,27; 646,84) <0,0001	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	38 (23,75%)	1 (1,52%)	0,22 (0,15; 0,29) <0,0001	15,68 (2,20; 111,81) <0,0001	20,10 (3,24; 829,74) <0,0001	15,84 (2,17; 115,53) 0,006
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	49 (25,39%)	1 (1,1%)	0,24 (0,18; 0,31) <0,0001	23,10 (3,24; 164,70) <0,0001	30,43 (5,02; 1240,26) <0,0001	23,33 (3,22; 169,08) 0,002
Ipilimumab (n = 40, 13)	10 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,12; 0,38) 0,000	7,17 (0,45; 114,60) 0,096	9,30 (0,51; 170,38) 0,096	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-312: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Exfoliation der Haut– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,591
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,045
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,931
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,480
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,408
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,250
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,525
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,550
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,723
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,554
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-313: Subgruppenanalyse für PT Exfoliation der Haut (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	47 (22,27%)	2 (2,25%)	0,20 (0,14; 0,26) <0,0001	9,91 (2,46; 39,93) <0,0001	12,40 (3,12; 107,95) <0,0001	10,75 (2,61; 44,29) 0,001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	21 (16,8%)	2 (3,64%)	0,13 (0,05; 0,21) 0,002	4,62 (1,12; 19,02) 0,015	5,31 (1,22; 48,47) 0,015	4,76 (1,11; 20,32) 0,035
Weiblich (n = 120, 56)	32 (26,67%)	0 (0%)	0,27 (0,19; 0,35) <0,0001	30,62 (1,91; 491,22) <0,0001	41,50 (2,49; 691,32) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	28 (22,22%)	1 (2%)	0,20 (0,12; 0,28) <0,0001	11,11 (1,55; 79,48) 0,001	13,88 (2,16; 582,44) 0,001	12,35 (1,68; 90,78) 0,014
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	25 (21,01%)	1 (1,64%)	0,19 (0,11; 0,27) <0,0001	12,82 (1,78; 92,34) 0,000	15,81 (2,45; 663,90) 0,000	13,66 (1,85; 100,86) 0,010
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	47 (24,48%)	2 (2,47%)	0,22 (0,15; 0,29) <0,0001	9,91 (2,47; 39,85) <0,0001	12,73 (3,18; 111,09) <0,0001	10,92 (2,65; 45,00) 0,001
1 (n = 49, 28)	5 (10,2%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,19) 0,018	6,38 (0,37; 111,26) 0,152	7,04 (0,38; 132,34) 0,152	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	43 (22,28%)	2 (2,25%)	0,20 (0,13; 0,27) <0,0001	9,91 (2,46; 40,02) <0,0001	12,40 (3,10; 108,29) <0,0001	10,85 (2,63; 44,84) 0,001
> ULN (n = 51, 22)	9 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	8,40 (0,51; 138,36) 0,050	10,06 (0,56; 180,89) 0,050	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	38 (24,05%)	2 (2,86%)	0,21 (0,13; 0,29) <0,0001	8,42 (2,09; 33,92) <0,0001	10,70 (2,62; 94,31) <0,0001	9,25 (2,23; 38,37) 0,002
> ULN (n = 87, 41)	15 (17,24%)	0 (0%)	0,17 (0,09; 0,25) <0,0001	14,80 (0,91; 241,38) 0,003	17,74 (1,03; 304,30) 0,003	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	5 (50%)	0 (0%)	0,50 (0,19; 0,81) 0,002	4,00 (0,28; 57,14) 0,231	7,00 (0,29; 170,06) 0,231	NK
Nein (n = 235, 108)	48 (20,43%)	2 (1,85%)	0,19 (0,13; 0,24) <0,0001	11,03 (2,73; 44,55) <0,0001	13,54 (3,43; 117,42) <0,0001	11,84 (2,88; 48,72) 0,001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	38 (27,94%)	2 (3,23%)	0,25 (0,16; 0,33) <0,0001	8,66 (2,16; 34,77) <0,0001	11,53 (2,80; 102,26) <0,0001	9,70 (2,34; 40,26) 0,002
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	13 (14,61%)	0 (0%)	0,15 (0,07; 0,22) <0,0001	12,30 (0,75; 201,95) 0,009	14,29 (0,83; 246,69) 0,009	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	28 (32,94%)	1 (2,22%)	0,31 (0,20; 0,42) <0,0001	14,82 (2,08; 105,41) <0,0001	21,29 (3,25; 899,63) <0,0001	17,08 (2,32; 125,66) 0,005
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	25 (15,62%)	1 (1,52%)	0,14 (0,08; 0,20) <0,0001	10,31 (1,43; 74,55) 0,001	11,96 (1,87; 500,60) 0,001	10,98 (1,49; 81,03) 0,019
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,01; 0,50) 0,046	4,31 (0,25; 72,94) 0,263	5,53 (0,25; 124,41) 0,263	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	38 (19,69%)	2 (2,2%)	0,17 (0,11; 0,24) <0,0001	8,96 (2,21; 36,32) <0,0001	10,85 (2,69; 95,05) <0,0001	9,53 (2,30; 39,50) 0,002
Ipilimumab (n = 40, 13)	12 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,16; 0,44) <0,0001	8,54 (0,54; 134,99) 0,026	11,84 (0,65; 215,22) 0,026	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-314: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Veränderung der Haarfarbe– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-315: Subgruppenanalyse für PT Veränderung der Haarfarbe (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	38 (18,01%)	0 (0%)	0,18 (0,13; 0,23) <0,0001	32,69 (2,03; 526,29) <0,0001	39,72 (2,41; 654,13) <0,0001	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	23 (18,4%)	0 (0%)	0,18 (0,12; 0,25) <0,0001	20,89 (1,29; 337,85) 0,000	25,45 (1,52; 427,02) 0,000	NK
Weiblich (n = 120, 56)	27 (22,5%)	0 (0%)	0,23 (0,15; 0,30) <0,0001	25,91 (1,61; 417,26) <0,0001	33,24 (1,99; 555,57) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	34 (26,98%)	0 (0%)	0,27 (0,19; 0,35) <0,0001	27,71 (1,73; 443,45) <0,0001	37,67 (2,26; 627,49) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	16 (13,45%)	0 (0%)	0,13 (0,07; 0,20) <0,0001	17,05 (1,04; 279,47) 0,001	19,61 (1,16; 332,67) 0,001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	48 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,19; 0,31) <0,0001	41,21 (2,57; 660,37) <0,0001	54,71 (3,33; 899,05) <0,0001	NK
1 (n = 49, 28)	2 (4,08%)	0 (0%)	0,04 (-0,01; 0,10) 0,149	2,90 (0,14; 58,35) 0,531	3,00 (0,14; 64,74) 0,531	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	44 (22,8%)	0 (0%)	0,23 (0,17; 0,29) <0,0001	41,29 (2,57; 662,95) <0,0001	53,28 (3,24; 875,90) <0,0001	NK
> ULN (n = 51, 22)	6 (11,76%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	5,75 (0,34; 97,85) 0,169	6,43 (0,35; 119,25) 0,169	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	41 (25,95%)	0 (0%)	0,26 (0,19; 0,33) <0,0001	37,06 (2,31; 594,07) <0,0001	49,80 (3,02; 822,30) <0,0001	NK
> ULN (n = 87, 41)	9 (10,34%)	0 (0%)	0,10 (0,04; 0,17) 0,002	9,07 (0,54; 152,13) 0,057	10,04 (0,57; 176,92) 0,057	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	3 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,02; 0,58) 0,038	2,55 (0,17; 39,16) 0,528	3,27 (0,13; 82,04) 0,528	NK
Nein (n = 235, 108)	47 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,15; 0,25) <0,0001	43,88 (2,73; 705,21) <0,0001	54,68 (3,34; 895,99) <0,0001	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	36 (26,47%)	0 (0%)	0,26 (0,19; 0,34) <0,0001	33,57 (2,09; 538,26) <0,0001	45,40 (2,74; 752,99) <0,0001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	13 (14,61%)	0 (0%)	0,15 (0,07; 0,22) <0,0001	12,30 (0,75; 201,95) 0,009	14,29 (0,83; 246,69) 0,009	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	0 (0%)	0,05 (-0,05; 0,15) 0,305	1,43 (0,06; 32,05) 1,000	1,46 (0,05; 39,36) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	16 (18,82%)	0 (0%)	0,19 (0,11; 0,27) <0,0001	17,65 (1,08; 287,56) 0,001	21,60 (1,26; 369,13) 0,001	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	34 (21,25%)	0 (0%)	0,21 (0,15; 0,28) <0,0001	28,71 (1,79; 461,57) <0,0001	36,27 (2,19; 601,05) <0,0001	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	33 (17,1%)	0 (0%)	0,17 (0,12; 0,22) <0,0001	31,77 (1,97; 512,86) <0,0001	38,20 (2,31; 630,80) <0,0001	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	15 (37,5%)	0 (0%)	0,38 (0,22; 0,53) <0,0001	10,59 (0,68; 165,59) 0,011	16,41 (0,91; 296,03) 0,011	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-316: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Vitiligo– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,334
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,693
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,088
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,429
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,289
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,682
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,465
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,891
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,370
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-317: Subgruppenanalyse für PT Vitiligo (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	44 (20,85%)	4 (4,49%)	0,16 (0,09; 0,23) <0,0001	4,64 (1,72; 12,53) 0,000	5,58 (1,93; 22,07) 0,000	3,75 (1,34; 10,47) 0,012
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	23 (18,4%)	1 (1,82%)	0,17 (0,09; 0,24) <0,0001	10,12 (1,40; 73,07) 0,002	12,08 (1,86; 509,57) 0,002	7,98 (1,07; 59,36) 0,042
Weiblich (n = 120, 56)	21 (17,5%)	3 (5,36%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,008	3,27 (1,02; 10,50) 0,033	3,72 (1,04; 20,39) 0,033	2,72 (0,81; 9,12) 0,106
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	20 (15,87%)	1 (2%)	0,14 (0,06; 0,21) 0,000	7,94 (1,09; 57,57) 0,009	9,17 (1,39; 390,23) 0,009	5,22 (0,69; 39,32) 0,109
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	24 (20,17%)	3 (4,92%)	0,15 (0,06; 0,24) 0,001	4,10 (1,29; 13,08) 0,007	4,85 (1,38; 26,27) 0,007	3,68 (1,11; 12,24) 0,034
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	32 (16,67%)	3 (3,7%)	0,13 (0,06; 0,20) 0,000	4,50 (1,42; 14,28) 0,003	5,18 (1,55; 27,23) 0,003	3,44 (1,05; 11,30) 0,042
1 (n = 49, 28)	12 (24,49%)	0 (0%)	0,24 (0,12; 0,37) <0,0001	14,50 (0,89; 235,94) 0,003	19,00 (1,08; 334,57) 0,003	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	39 (20,21%)	3 (3,37%)	0,17 (0,10; 0,24) <0,0001	5,99 (1,90; 18,88) 0,000	7,22 (2,19; 37,61) 0,000	4,88 (1,50; 15,84) 0,008
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8%)	1 (4,55%)	0,05 (-0,07; 0,17) 0,388	2,16 (0,27; 17,40) 0,661	2,26 (0,23; 112,97) 0,661	1,89 (0,22; 16,25) 0,562
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	34 (21,52%)	2 (2,86%)	0,19 (0,11; 0,26) <0,0001	7,53 (1,86; 30,48) 0,000	9,26 (2,25; 82,14) 0,000	6,19 (1,48; 25,83) 0,012
> ULN (n = 87, 41)	10 (11,49%)	2 (4,88%)	0,07 (-0,03; 0,16) 0,168	2,36 (0,54; 10,27) 0,336	2,52 (0,50; 24,74) 0,336	1,89 (0,41; 8,64) 0,414
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	43 (18,3%)	4 (3,7%)	0,15 (0,09; 0,21) <0,0001	4,94 (1,82; 13,41) 0,000	5,80 (2,03; 22,87) 0,000	3,92 (1,40; 10,94) 0,009
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	29 (21,32%)	2 (3,23%)	0,18 (0,10; 0,26) <0,0001	6,61 (1,63; 26,83) 0,001	8,07 (1,93; 72,05) 0,001	5,06 (1,20; 21,28) 0,027
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	12 (13,48%)	2 (5%)	0,08 (-0,01; 0,18) 0,090	2,70 (0,63; 11,49) 0,223	2,94 (0,61; 28,38) 0,223	2,24 (0,50; 10,03) 0,294
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15%)	0 (0%)	0,15 (-0,01; 0,31) 0,060	3,33 (0,19; 58,55) 0,532	3,80 (0,18; 81,59) 0,532	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	17 (20%)	2 (4,44%)	0,16 (0,05; 0,26) 0,003	4,50 (1,09; 18,62) 0,018	5,32 (1,17; 49,78) 0,018	3,65 (0,84; 15,85) 0,084
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	27 (16,88%)	2 (3,03%)	0,14 (0,07; 0,21) 0,000	5,57 (1,36; 22,75) 0,004	6,46 (1,54; 57,67) 0,004	4,55 (1,08; 19,22) 0,039
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	32 (16,58%)	4 (4,4%)	0,12 (0,05; 0,19) 0,000	3,77 (1,38; 10,35) 0,004	4,31 (1,46; 17,31) 0,004	3,01 (1,06; 8,53) 0,038
Ipilimumab (n = 40, 13)	12 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,16; 0,44) <0,0001	8,54 (0,54; 134,99) 0,026	11,84 (0,65; 215,22) 0,026	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-318: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	0,999
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,536
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,825
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,731
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,083
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,004
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,321
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,514
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,757
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,125
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-319: Subgruppenanalyse für SOC Gefäßerkrankungen (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	120 (56,87%)	15 (16,85%)	0,40 (0,30; 0,50) <0,0001	3,37 (2,10; 5,43) <0,0001	6,46 (3,41; 12,95) <0,0001	4,46 (2,60; 7,64) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	63 (50,4%)	8 (14,55%)	0,36 (0,23; 0,49) <0,0001	3,47 (1,78; 6,73) <0,0001	5,91 (2,51; 15,70) <0,0001	4,41 (2,11; 9,23) <0,0001
Weiblich (n = 120, 56)	70 (58,33%)	7 (12,5%)	0,46 (0,33; 0,58) <0,0001	4,67 (2,30; 9,48) <0,0001	9,67 (3,93; 27,43) <0,0001	6,27 (2,88; 13,65) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	66 (52,38%)	6 (12%)	0,40 (0,28; 0,53) <0,0001	4,37 (2,02; 9,42) <0,0001	7,98 (3,09; 24,57) <0,0001	5,80 (2,51; 13,40) <0,0001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	67 (56,3%)	9 (14,75%)	0,42 (0,29; 0,54) <0,0001	3,82 (2,05; 7,12) <0,0001	7,36 (3,22; 18,59) <0,0001	5,00 (2,49; 10,04) <0,0001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	105 (54,69%)	12 (14,81%)	0,40 (0,29; 0,50) <0,0001	3,69 (2,16; 6,32) <0,0001	6,89 (3,43; 14,91) <0,0001	4,81 (2,64; 8,76) <0,0001
1 (n = 49, 28)	24 (48,98%)	3 (10,71%)	0,38 (0,20; 0,56) <0,0001	4,57 (1,51; 13,83) 0,001	7,80 (1,99; 45,65) 0,001	5,89 (1,77; 19,58) 0,004

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	101 (52,33%)	14 (15,73%)	0,37 (0,26; 0,47) <0,0001	3,33 (2,02; 5,48) <0,0001	5,85 (3,02; 12,00) <0,0001	4,25 (2,43; 7,45) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	31 (60,78%)	1 (4,55%)	0,56 (0,40; 0,72) <0,0001	13,37 (1,95; 91,90) <0,0001	31,20 (4,35; 1377,93) <0,0001	18,87 (2,57; 138,46) 0,004
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	77 (48,73%)	13 (18,57%)	0,30 (0,18; 0,42) <0,0001	2,62 (1,57; 4,40) <0,0001	4,14 (2,04; 8,93) <0,0001	3,17 (1,76; 5,71) 0,000
> ULN (n = 87, 41)	56 (64,37%)	2 (4,88%)	0,59 (0,47; 0,72) <0,0001	13,20 (3,38; 51,45) <0,0001	34,29 (7,98; 312,16) <0,0001	20,20 (4,92; 82,92) <0,0001
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	6 (60%)	0 (0%)	0,60 (0,30; 0,90) 0,000	4,73 (0,34; 66,18) 0,192	10,11 (0,41; 247,49) 0,192	NK
Nein (n = 235, 108)	127 (54,04%)	15 (13,89%)	0,40 (0,31; 0,49) <0,0001	3,89 (2,40; 6,31) <0,0001	7,25 (3,90; 14,30) <0,0001	5,05 (2,95; 8,64) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	72 (52,94%)	10 (16,13%)	0,37 (0,24; 0,49) <0,0001	3,28 (1,82; 5,92) <0,0001	5,80 (2,64; 13,89) <0,0001	4,27 (2,20; 8,29) <0,0001
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	47 (52,81%)	3 (7,5%)	0,45 (0,32; 0,59) <0,0001	7,04 (2,33; 21,28) <0,0001	13,56 (3,86; 73,71) <0,0001	8,76 (2,72; 28,21) 0,000
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	14 (70%)	2 (22,22%)	0,48 (0,14; 0,82) 0,006	3,15 (0,90; 11,05) 0,041	7,52 (1,03; 95,27) 0,041	11,14 (1,45; 85,66) 0,021

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	60 (70,59%)	8 (17,78%)	0,53 (0,38; 0,68) <0,0001	3,97 (2,09; 7,55) <0,0001	10,86 (4,24; 30,97) <0,0001	5,98 (2,85; 12,54) <0,0001
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	73 (45,62%)	7 (10,61%)	0,35 (0,24; 0,46) <0,0001	4,30 (2,09; 8,84) <0,0001	7,02 (2,96; 19,34) <0,0001	5,35 (2,46; 11,63) <0,0001
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	7 (58,33%)	0 (0%)	0,58 (0,30; 0,86) <0,0001	9,23 (0,61; 140,67) 0,017	20,45 (0,95; 439,28) 0,017	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	97 (50,26%)	14 (15,38%)	0,35 (0,25; 0,45) <0,0001	3,27 (1,98; 5,40) <0,0001	5,53 (2,86; 11,33) <0,0001	4,07 (2,32; 7,14) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	29 (72,5%)	1 (7,69%)	0,65 (0,45; 0,85) <0,0001	9,43 (1,42; 62,56) <0,0001	29,47 (3,62; 1385,69) <0,0001	16,17 (2,19; 119,62) 0,006
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-320: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypotonie– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,076
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,481
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,752
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,939
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,039
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,670
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,286
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,044
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,415
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-321: Subgruppenanalyse für PT Hypotonie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	84 (39,81%)	3 (3,37%)	0,36 (0,29; 0,44) <0,0001	11,81 (3,84; 36,37) <0,0001	18,84 (5,91; 96,22) <0,0001	14,55 (4,60; 46,06) <0,0001
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	42 (33,6%)	0 (0%)	0,34 (0,25; 0,42) <0,0001	37,78 (2,37; 603,03) <0,0001	56,50 (3,41; 937,19) <0,0001	NK
Weiblich (n = 120, 56)	53 (44,17%)	3 (5,36%)	0,39 (0,28; 0,49) <0,0001	8,24 (2,69; 25,24) <0,0001	13,81 (4,11; 72,90) <0,0001	10,58 (3,30; 33,90) <0,0001
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	49 (38,89%)	2 (4%)	0,35 (0,25; 0,45) <0,0001	9,72 (2,46; 38,47) <0,0001	15,10 (3,67; 134,31) <0,0001	12,06 (2,93; 49,63) 0,001
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	46 (38,66%)	1 (1,64%)	0,37 (0,28; 0,46) <0,0001	23,58 (3,33; 166,89) <0,0001	37,33 (5,99; 1538,59) <0,0001	28,69 (3,96; 208,14) 0,001
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	74 (38,54%)	2 (2,47%)	0,36 (0,28; 0,44) <0,0001	15,61 (3,93; 62,06) <0,0001	24,58 (6,24; 211,89) <0,0001	18,96 (4,65; 77,28) <0,0001
1 (n = 49, 28)	18 (36,73%)	1 (3,57%)	0,33 (0,18; 0,48) <0,0001	10,29 (1,45; 72,98) 0,001	15,27 (2,13; 674,61) 0,001	12,55 (1,67; 94,08) 0,014

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
			p-Wert ^a			
Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b	
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	66 (34,2%)	2 (2,25%)	0,32 (0,25; 0,39) <0,0001	15,22 (3,81; 60,74) <0,0001	22,45 (5,70; 193,66) <0,0001	18,21 (4,46; 74,36) <0,0001
> ULN (n = 51, 22)	28 (54,9%)	1 (4,55%)	0,50 (0,34; 0,67) <0,0001	12,08 (1,75; 83,30) <0,0001	24,65 (3,45; 1087,83) <0,0001	16,18 (2,20; 119,07) 0,006
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	51 (32,28%)	3 (4,29%)	0,28 (0,19; 0,37) <0,0001	7,53 (2,43; 23,31) <0,0001	10,57 (3,21; 55,09) <0,0001	8,71 (2,72; 27,95) 0,000
> ULN (n = 87, 41)	44 (50,57%)	0 (0%)	0,51 (0,40; 0,61) <0,0001	42,48 (2,68; 673,15) <0,0001	84,91 (5,06; 1423,99) <0,0001	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	4 (40%)	0 (0%)	0,40 (0,10; 0,70) 0,010	3,27 (0,22; 48,13) 0,497	4,85 (0,20; 118,62) 0,497	NK
Nein (n = 235, 108)	91 (38,72%)	3 (2,78%)	0,36 (0,29; 0,43) <0,0001	13,94 (4,52; 43,04) <0,0001	21,98 (6,98; 111,78) <0,0001	17,08 (5,41; 53,98) <0,0001
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	48 (35,29%)	2 (3,23%)	0,32 (0,23; 0,41) <0,0001	10,94 (2,75; 43,59) <0,0001	16,21 (3,98; 142,73) <0,0001	13,23 (3,21; 54,47) 0,000
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	34 (38,2%)	0 (0%)	0,38 (0,28; 0,48) <0,0001	31,43 (1,98; 500,27) <0,0001	50,35 (3,00; 845,67) <0,0001	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	13 (65%)	1 (11,11%)	0,54 (0,25; 0,83) 0,000	5,85 (0,90; 38,17) 0,014	13,48 (1,36; 705,30) 0,014	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	39 (45,88%)	0 (0%)	0,46 (0,35; 0,56) <0,0001	42,26 (2,66; 671,80) <0,0001	77,30 (4,61; 1295,74) <0,0001	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	56 (35%)	3 (4,55%)	0,30 (0,22; 0,39) <0,0001	7,70 (2,50; 23,73) <0,0001	11,22 (3,42; 58,39) <0,0001	8,93 (2,79; 28,57) 0,000
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	0 (0%)	0,42 (0,14; 0,70) 0,003	6,77 (0,43; 106,72) 0,106	11,00 (0,51; 236,24) 0,106	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	68 (35,23%)	3 (3,3%)	0,32 (0,24; 0,40) <0,0001	10,69 (3,46; 33,05) <0,0001	15,84 (4,94; 81,24) <0,0001	12,69 (3,99; 40,35) <0,0001
Ipilimumab (n = 40, 13)	22 (55%)	0 (0%)	0,55 (0,40; 0,70) <0,0001	15,37 (1,00; 237,02) 0,000	32,84 (1,83; 590,25) 0,000	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100-%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-322: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hypertonie– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,680
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,611
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,278
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,086
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,003
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,455
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,390
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,630
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,282
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-323: Subgruppenanalyse für PT Hypertonie (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	40 (18,96%)	8 (8,99%)	0,10 (0,02; 0,18) 0,014	2,11 (1,03; 4,32) 0,038	2,36 (1,03; 6,12) 0,038	2,02 (0,94; 4,32) 0,071
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	23 (18,4%)	5 (9,09%)	0,09 (-0,01; 0,20) 0,073	2,02 (0,81; 5,05) 0,125	2,25 (0,77; 8,01) 0,125	1,90 (0,72; 5,02) 0,197
Weiblich (n = 120, 56)	18 (15%)	3 (5,36%)	0,10 (0,01; 0,18) 0,030	2,80 (0,86; 9,12) 0,082	3,10 (0,85; 17,17) 0,082	2,70 (0,79; 9,18) 0,112
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	17 (13,49%)	2 (4%)	0,09 (0,01; 0,18) 0,021	3,37 (0,81; 14,07) 0,103	3,72 (0,83; 34,48) 0,103	3,50 (0,81; 15,16) 0,094
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	24 (20,17%)	6 (9,84%)	0,10 (0,00; 0,21) 0,051	2,05 (0,89; 4,75) 0,093	2,31 (0,85; 7,33) 0,093	1,94 (0,79; 4,76) 0,147
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	30 (15,62%)	7 (8,64%)	0,07 (-0,01; 0,15) 0,087	1,81 (0,83; 3,95) 0,174	1,95 (0,79; 5,51) 0,174	1,72 (0,75; 3,93) 0,199
1 (n = 49, 28)	9 (18,37%)	1 (3,57%)	0,15 (0,02; 0,28) 0,024	5,14 (0,69; 38,50) 0,083	5,97 (0,75; 275,60) 0,083	5,18 (0,66; 40,92) 0,119

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	33 (17,1%)	8 (8,99%)	0,08 (0,00; 0,16) 0,046	1,90 (0,92; 3,95) 0,101	2,08 (0,89; 5,47) 0,101	1,81 (0,83; 3,94) 0,133
> ULN (n = 51, 22)	8 (15,69%)	0 (0%)	0,16 (0,06; 0,26) 0,002	7,52 (0,45; 124,85) 0,096	8,79 (0,49; 159,37) 0,096	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	24 (15,19%)	8 (11,43%)	0,04 (-0,06; 0,13) 0,429	1,33 (0,63; 2,81) 0,538	1,39 (0,56; 3,78) 0,538	1,22 (0,55; 2,74) 0,624
> ULN (n = 87, 41)	17 (19,54%)	0 (0%)	0,20 (0,11; 0,28) <0,0001	16,70 (1,03; 271,15) 0,001	20,60 (1,21; 351,65) 0,001	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	2 (20%)	0 (0%)	0,20 (-0,05; 0,45) 0,114	1,82 (0,11; 30,27) 1,000	2,06 (0,08; 54,81) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	39 (16,6%)	8 (7,41%)	0,09 (0,02; 0,16) 0,009	2,24 (1,08; 4,63) 0,027	2,48 (1,09; 6,39) 0,027	2,12 (0,99; 4,56) 0,053
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	23 (16,91%)	6 (9,68%)	0,07 (-0,02; 0,17) 0,143	1,75 (0,75; 4,08) 0,202	1,89 (0,70; 6,02) 0,202	1,58 (0,64; 3,90) 0,323
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	15 (16,85%)	2 (5%)	0,12 (0,02; 0,22) 0,024	3,37 (0,81; 14,05) 0,091	3,82 (0,82; 36,16) 0,091	3,46 (0,79; 15,13) 0,100
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15%)	0 (0%)	0,15 (-0,01; 0,31) 0,060	3,33 (0,19; 58,55) 0,532	3,80 (0,18; 81,59) 0,532	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	21 (24,71%)	4 (8,89%)	0,16 (0,03; 0,28) 0,012	2,78 (1,02; 7,60) 0,035	3,34 (1,02; 14,33) 0,035	2,68 (0,92; 7,83) 0,072
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	20 (12,5%)	4 (6,06%)	0,06 (-0,01; 0,14) 0,102	2,06 (0,73; 5,80) 0,234	2,21 (0,70; 9,25) 0,234	2,03 (0,69; 5,94) 0,198
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	3 (25%)	0 (0%)	0,25 (0,01; 0,50) 0,046	4,31 (0,25; 72,94) 0,263	5,53 (0,25; 124,41) 0,263	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	34 (17,62%)	8 (8,79%)	0,09 (0,01; 0,17) 0,029	2,00 (0,97; 4,15) 0,072	2,21 (0,95; 5,79) 0,072	1,92 (0,88; 4,15) 0,099
Ipilimumab (n = 40, 13)	4 (10%)	0 (0%)	0,10 (0,01; 0,19) 0,035	3,07 (0,18; 53,56) 0,561	3,33 (0,17; 66,05) 0,561	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-324: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT Hautrötung– Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,279
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,105
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,376
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,572
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,186
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,816
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,445
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,538
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,916
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-325: Subgruppenanalyse für PT Hautrötung (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	25 (11,85%)	1 (1,12%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	10,55 (1,45; 76,63) 0,001	11,77 (1,86; 490,03) 0,001	10,45 (1,42; 77,23) 0,021
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	14 (11,2%)	1 (1,82%)	0,09 (0,03; 0,16) 0,005	6,16 (0,83; 45,69) 0,040	6,76 (0,98; 292,86) 0,040	6,39 (0,84; 48,62) 0,073
Weiblich (n = 120, 56)	11 (9,17%)	0 (0%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,001	10,83 (0,65; 180,66) 0,018	11,87 (0,69; 205,09) 0,018	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	8 (6,35%)	1 (2%)	0,04 (-0,01; 0,10) 0,139	3,17 (0,41; 24,73) 0,449	3,30 (0,42; 150,28) 0,449	3,21 (0,40; 25,68) 0,271
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	17 (14,29%)	0 (0%)	0,14 (0,08; 0,21) <0,0001	18,08 (1,11; 295,70) 0,001	21,00 (1,24; 355,46) 0,001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	17 (8,85%)	1 (1,23%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,001	7,17 (0,97; 52,99) 0,017	7,74 (1,17; 328,33) 0,017	7,08 (0,94; 53,25) 0,057
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	21 (10,88%)	1 (1,12%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	9,68 (1,32; 70,86) 0,003	10,69 (1,66; 448,43) 0,003	9,50 (1,28; 70,73) 0,028
> ULN (n = 51, 22)	4 (7,84%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 0,15) 0,037	3,98 (0,22; 70,93) 0,308	4,26 (0,22; 82,64) 0,308	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	11 (6,96%)	1 (1,43%)	0,06 (0,01; 0,10) 0,025	4,87 (0,64; 37,02) 0,111	5,14 (0,72; 225,20) 0,111	4,69 (0,60; 36,46) 0,139
> ULN (n = 87, 41)	14 (16,09%)	0 (0%)	0,16 (0,08; 0,24) <0,0001	13,84 (0,85; 226,50) 0,005	16,37 (0,95; 281,61) 0,005	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	24 (10,21%)	1 (0,93%)	0,09 (0,05; 0,14) <0,0001	11,03 (1,51; 80,48) 0,001	12,12 (1,92; 504,00) 0,001	10,84 (1,46; 80,23) 0,020
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	11 (8,09%)	1 (1,61%)	0,06 (0,01; 0,12) 0,022	5,01 (0,66; 37,99) 0,108	5,34 (0,74; 234,55) 0,108	4,86 (0,63; 37,72) 0,131
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	11 (12,36%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,19) 0,000	10,48 (0,63; 173,55) 0,017	11,87 (0,68; 206,53) 0,017	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15%)	0 (0%)	0,15 (-0,01; 0,31) 0,060	3,33 (0,19; 58,55) 0,532	3,80 (0,18; 81,59) 0,532	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	19 (22,35%)	1 (2,22%)	0,20 (0,10; 0,30) <0,0001	10,06 (1,39; 72,72) 0,002	12,51 (1,85; 536,72) 0,002	10,65 (1,42; 79,59) 0,021
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	6 (3,75%)	0 (0%)	0,04 (0,01; 0,07) 0,013	5,41 (0,31; 94,68) 0,184	5,60 (0,31; 100,76) 0,184	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	22 (11,4%)	1 (1,1%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	10,37 (1,42; 75,77) 0,002	11,52 (1,80; 482,09) 0,002	10,25 (1,38; 76,10) 0,023
Ipilimumab (n = 40, 13)	3 (7,5%)	0 (0%)	0,08 (-0,01; 0,16) 0,072	2,39 (0,13; 43,46) 0,567	2,52 (0,12; 52,04) 0,567	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse des Grades ≥ 3 , aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei ≥ 1 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

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

Tabelle 4-326: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC CTCAE-Grad 3 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,712
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,052
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,141
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,150
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,548
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,731
Größte metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,623
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,352
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,585
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-327: Subgruppenanalyse für SOC CTCAE-Grad 3 Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	20 (9,48%)	1 (1,12%)	0,08 (0,04; 0,13) 0,000	8,44 (1,15; 61,90) 0,006	9,17 (1,42; 385,57) 0,006	8,43 (1,13; 62,84) 0,037
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	9 (7,2%)	1 (1,82%)	0,05 (0,00; 0,11) 0,066	3,96 (0,51; 30,50) 0,287	4,17 (0,55; 186,84) 0,287	3,83 (0,48; 30,25) 0,203
Weiblich (n = 120, 56)	14 (11,67%)	1 (1,79%)	0,10 (0,03; 0,17) 0,004	6,53 (0,88; 48,46) 0,039	7,21 (1,04; 312,22) 0,039	6,82 (0,90; 51,89) 0,064
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	10 (7,94%)	2 (4%)	0,04 (-0,03; 0,11) 0,284	1,98 (0,45; 8,74) 0,513	2,06 (0,42; 20,05) 0,513	1,98 (0,43; 9,05) 0,377
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	13 (10,92%)	0 (0%)	0,11 (0,05; 0,17) 0,000	13,95 (0,84; 230,78) 0,005	15,59 (0,91; 266,89) 0,005	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	14 (7,29%)	2 (2,47%)	0,05 (0,00; 0,10) 0,058	2,95 (0,69; 12,70) 0,162	3,10 (0,69; 28,73) 0,162	3,02 (0,69; 13,27) 0,144
1 (n = 49, 28)	8 (16,33%)	0 (0%)	0,16 (0,06; 0,27) 0,002	9,86 (0,59; 164,63) 0,045	11,67 (0,65; 210,45) 0,045	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	13 (6,74%)	2 (2,25%)	0,04 (0,00; 0,09) 0,061	3,00 (0,69; 13,00) 0,157	3,13 (0,69; 29,20) 0,157	3,03 (0,68; 13,45) 0,144
> ULN (n = 51, 22)	10 (19,61%)	0 (0%)	0,20 (0,09; 0,31) 0,000	9,29 (0,57; 151,87) 0,027	11,39 (0,64; 203,46) 0,027	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	7 (4,43%)	1 (1,43%)	0,03 (-0,01; 0,07) 0,166	3,10 (0,39; 24,73) 0,440	3,19 (0,40; 146,13) 0,440	3,17 (0,39; 25,76) 0,281
> ULN (n = 87, 41)	16 (18,39%)	1 (2,44%)	0,16 (0,07; 0,25) 0,001	7,54 (1,03; 54,93) 0,012	8,91 (1,29; 386,62) 0,012	7,52 (1,00; 56,73) 0,050
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	22 (9,36%)	2 (1,85%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,001	5,06 (1,21; 21,11) 0,011	5,45 (1,30; 48,73) 0,011	5,09 (1,20; 21,65) 0,028
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	6 (4,41%)	1 (1,61%)	0,03 (-0,02; 0,07) 0,239	2,74 (0,34; 22,24) 0,437	2,80 (0,33; 131,52) 0,437	2,69 (0,32; 22,37) 0,359
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	13 (14,61%)	1 (2,5%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,007	5,84 (0,79; 43,15) 0,063	6,60 (0,93; 290,28) 0,063	6,26 (0,82; 47,86) 0,077
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	4 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,02; 0,38) 0,025	4,29 (0,25; 72,12) 0,280	5,18 (0,25; 107,13) 0,280	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	4 (4,71%)	0 (0%)	0,05 (0,00; 0,09) 0,040	4,81 (0,26; 87,47) 0,298	5,02 (0,26; 95,45) 0,298	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	19 (11,88%)	2 (3,03%)	0,09 (0,02; 0,15) 0,008	3,92 (0,94; 16,35) 0,043	4,29 (0,99; 39,11) 0,043	4,00 (0,93; 17,18) 0,062
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	15 (7,77%)	1 (1,1%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,003	7,07 (0,95; 52,72) 0,025	7,55 (1,13; 322,33) 0,025	7,11 (0,94; 53,80) 0,058
Ipilimumab (n = 40, 13)	6 (15%)	1 (7,69%)	0,07 (-0,11; 0,26) 0,432	1,95 (0,26; 14,74) 0,667	2,09 (0,22; 105,36) 0,667	2,17 (0,26; 18,04) 0,474
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-328: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC CTCAE-Grad 3 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-329: Subgruppenanalyse für SOC CTCAE-Grad 3 - Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	35 (16,59%)	0 (0%)	0,17 (0,12; 0,22) <0,0001	30,14 (1,87; 486,02) <0,0001	36,00 (2,18; 593,76) <0,0001	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	25 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,13; 0,27) <0,0001	22,67 (1,40; 365,76) <0,0001	28,16 (1,68; 471,58) <0,0001	NK
Weiblich (n = 120, 56)	25 (20,83%)	0 (0%)	0,21 (0,14; 0,28) <0,0001	24,02 (1,49; 387,68) <0,0001	30,17 (1,80; 505,28) <0,0001	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	28 (22,22%)	0 (0%)	0,22 (0,15; 0,29) <0,0001	22,89 (1,42; 367,88) <0,0001	29,22 (1,75; 488,60) <0,0001	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	22 (18,49%)	0 (0%)	0,18 (0,12; 0,25) <0,0001	23,25 (1,43; 376,88) <0,0001	28,38 (1,69; 476,49) <0,0001	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	43 (22,4%)	0 (0%)	0,22 (0,16; 0,28) <0,0001	36,96 (2,30; 593,26) <0,0001	47,43 (2,88; 780,54) <0,0001	NK
1 (n = 49, 28)	7 (14,29%)	0 (0%)	0,14 (0,04; 0,24) 0,004	8,70 (0,52; 146,83) 0,044	10,06 (0,55; 183,14) 0,044	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	41 (21,24%)	0 (0%)	0,21 (0,15; 0,27) <0,0001	38,51 (2,40; 618,95) <0,0001	48,71 (2,96; 801,60) <0,0001	NK
> ULN (n = 51, 22)	9 (17,65%)	0 (0%)	0,18 (0,07; 0,28) 0,001	8,40 (0,51; 138,36) 0,050	10,06 (0,56; 180,89) 0,050	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	39 (24,68%)	0 (0%)	0,25 (0,18; 0,31) <0,0001	35,28 (2,20; 565,92) <0,0001	46,61 (2,82; 770,14) <0,0001	NK
> ULN (n = 87, 41)	11 (12,64%)	0 (0%)	0,13 (0,06; 0,20) 0,000	10,98 (0,66; 181,87) 0,016	12,48 (0,72; 217,13) 0,016	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	49 (20,85%)	0 (0%)	0,21 (0,16; 0,26) <0,0001	45,72 (2,85; 734,47) <0,0001	57,60 (3,52; 943,22) <0,0001	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	36 (26,47%)	0 (0%)	0,26 (0,19; 0,34) <0,0001	33,57 (2,09; 538,26) <0,0001	45,40 (2,74; 752,99) <0,0001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	11 (12,36%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,19) 0,000	10,48 (0,63; 173,55) 0,017	11,87 (0,68; 206,53) 0,017	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	3 (15%)	0 (0%)	0,15 (-0,01; 0,31) 0,060	3,33 (0,19; 58,55) 0,532	3,80 (0,18; 81,59) 0,532	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	18 (21,18%)	0 (0%)	0,21 (0,12; 0,30) <0,0001	19,79 (1,22; 320,96) 0,000	24,94 (1,47; 424,37) 0,000	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	32 (20%)	0 (0%)	0,20 (0,14; 0,26) <0,0001	27,05 (1,68; 435,35) <0,0001	33,64 (2,03; 558,03) <0,0001	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	7 (58,33%)	0 (0%)	0,58 (0,30; 0,86) <0,0001	9,23 (0,61; 140,67) 0,017	20,45 (0,95; 439,28) 0,017	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	31 (16,06%)	0 (0%)	0,16 (0,11; 0,21) <0,0001	29,88 (1,85; 482,87) <0,0001	35,47 (2,15; 586,57) <0,0001	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	12 (30%)	0 (0%)	0,30 (0,16; 0,44) <0,0001	8,54 (0,54; 134,99) 0,026	11,84 (0,65; 215,22) 0,026	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-330: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT CTCAE-Grad 3 Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-331: Subgruppenanalyse für PT CTCAE-Grad 3 Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	17 (8,06%)	0 (0%)	0,08 (0,04; 0,12) <0,0001	14,86 (0,90; 244,41) 0,004	16,11 (0,96; 270,82) 0,004	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	7 (5,6%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,10) 0,006	6,67 (0,39; 114,72) 0,102	7,03 (0,39; 125,21) 0,102	NK
Weiblich (n = 120, 56)	15 (12,5%)	0 (0%)	0,13 (0,07; 0,18) <0,0001	14,60 (0,89; 239,79) 0,003	16,60 (0,98; 282,65) 0,003	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	13 (10,32%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,16) 0,000	10,84 (0,66; 179,00) 0,021	12,01 (0,70; 206,05) 0,021	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	9 (7,56%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,002	9,82 (0,58; 165,89) 0,029	10,57 (0,61; 184,82) 0,029	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	19 (9,9%)	0 (0%)	0,10 (0,06; 0,14) <0,0001	16,57 (1,01; 271,18) 0,001	18,32 (1,09; 307,19) 0,001	NK
1 (n = 49, 28)	3 (6,12%)	0 (0%)	0,06 (-0,01; 0,13) 0,074	4,06 (0,22; 75,86) 0,297	4,29 (0,21; 86,15) 0,297	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	17 (8,81%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,13) <0,0001	16,24 (0,99; 267,01) 0,002	17,75 (1,06; 298,55) 0,002	NK
> ULN (n = 51, 22)	5 (9,8%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,18) 0,019	4,87 (0,28; 84,38) 0,314	5,32 (0,28; 100,53) 0,314	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	18 (11,39%)	0 (0%)	0,11 (0,06; 0,16) <0,0001	16,52 (1,01; 270,36) 0,002	18,57 (1,10; 312,60) 0,002	NK
> ULN (n = 87, 41)	4 (4,6%)	0 (0%)	0,05 (0,00; 0,09) 0,041	4,30 (0,24; 77,95) 0,305	4,47 (0,24; 85,07) 0,305	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	21 (8,94%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,13) <0,0001	19,86 (1,21; 324,85) 0,000	21,75 (1,31; 362,50) 0,000	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	18 (13,24%)	0 (0%)	0,13 (0,08; 0,19) <0,0001	17,01 (1,04; 277,88) 0,001	19,51 (1,16; 329,28) 0,001	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	3 (3,37%)	0 (0%)	0,03 (0,00; 0,07) 0,078	3,19 (0,17; 60,33) 0,552	3,28 (0,17; 64,96) 0,552	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	0 (0%)	0,05 (-0,05; 0,15) 0,305	1,43 (0,06; 32,05) 1,000	1,46 (0,05; 39,36) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	6 (7,06%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,13) 0,011	6,95 (0,40; 120,70) 0,092	7,44 (0,41; 135,15) 0,092	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	16 (10%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	13,73 (0,84; 225,61) 0,004	15,19 (0,90; 256,96) 0,004	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	15 (7,77%)	0 (0%)	0,08 (0,04; 0,12) <0,0001	14,70 (0,89; 243,02) 0,003	15,89 (0,94; 268,59) 0,003	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	5 (12,5%)	0 (0%)	0,13 (0,02; 0,23) 0,017	3,76 (0,22; 63,70) 0,317	4,18 (0,22; 80,90) 0,317	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-332: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT CTCAE-Grad 3 - Makulo-papulöser Hautausschlag – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-333: Subgruppenanalyse für PT CTCAE-Grad 3 - Makulo-papulöser Hautausschlag (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	13 (6,16%)	0 (0%)	0,06 (0,03; 0,09) 0,000	11,46 (0,69; 190,75) 0,012	12,17 (0,72; 207,06) 0,012	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	14 (11,2%)	0 (0%)	0,11 (0,06; 0,17) <0,0001	12,89 (0,78; 212,28) 0,006	14,43 (0,85; 246,47) 0,006	NK
Weiblich (n = 120, 56)	8 (6,67%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,003	8,01 (0,47; 136,35) 0,057	8,54 (0,48; 150,59) 0,057	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	15 (11,9%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,18) <0,0001	12,45 (0,76; 204,18) 0,007	14,04 (0,82; 239,30) 0,007	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	7 (5,88%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,10) 0,006	7,75 (0,45; 133,48) 0,097	8,20 (0,46; 146,02) 0,097	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	19 (9,9%)	0 (0%)	0,10 (0,06; 0,14) <0,0001	16,57 (1,01; 271,18) 0,001	18,32 (1,09; 307,19) 0,001	NK
1 (n = 49, 28)	3 (6,12%)	0 (0%)	0,06 (-0,01; 0,13) 0,074	4,06 (0,22; 75,86) 0,297	4,29 (0,21; 86,15) 0,297	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	21 (10,88%)	0 (0%)	0,11 (0,06; 0,15) <0,0001	19,95 (1,22; 325,66) 0,000	22,31 (1,34; 372,62) 0,000	NK
> ULN (n = 51, 22)	1 (1,96%)	0 (0%)	0,02 (-0,02; 0,06) 0,313	1,33 (0,06; 31,36) 1,000	1,34 (0,05; 34,09) 1,000	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	16 (10,13%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	14,74 (0,90; 242,22) 0,004	16,33 (0,97; 276,10) 0,004	NK
> ULN (n = 87, 41)	6 (6,9%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	6,20 (0,36; 107,57) 0,176	6,62 (0,36; 120,39) 0,176	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	22 (9,36%)	0 (0%)	0,09 (0,06; 0,13) <0,0001	20,78 (1,27; 339,48) 0,000	22,87 (1,37; 380,61) 0,000	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	14 (10,29%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	13,34 (0,81; 220,04) 0,006	14,80 (0,87; 252,15) 0,006	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	6 (6,74%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	5,92 (0,34; 102,65) 0,176	6,31 (0,35; 114,70) 0,176	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	13 (15,29%)	0 (0%)	0,15 (0,08; 0,23) <0,0001	14,44 (0,88; 237,46) 0,004	16,94 (0,98; 292,05) 0,004	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	9 (5,62%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,09) 0,002	7,91 (0,47; 133,92) 0,062	8,34 (0,48; 145,40) 0,062	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	14 (7,25%)	0 (0%)	0,07 (0,04; 0,11) 0,000	13,75 (0,83; 228,03) 0,006	14,78 (0,87; 250,62) 0,006	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	4 (10%)	0 (0%)	0,10 (0,01; 0,19) 0,035	3,07 (0,18; 53,56) 0,561	3,33 (0,17; 66,05) 0,561	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-334: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT CTCAE-Grad 3 - Pruritus – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-335: Subgruppenanalyse für PT CTCAE-Grad 3 - Pruritus (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	10 (4,74%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,08) 0,001	8,92 (0,53; 150,51) 0,037	9,33 (0,54; 160,93) 0,037	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	3 (2,4%)	0 (0%)	0,02 (0,00; 0,05) 0,080	3,11 (0,16; 59,23) 0,554	3,17 (0,16; 62,45) 0,554	NK
Weiblich (n = 120, 56)	8 (6,67%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,003	8,01 (0,47; 136,35) 0,057	8,54 (0,48; 150,59) 0,057	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	4 (3,17%)	0 (0%)	0,03 (0,00; 0,06) 0,042	3,61 (0,20; 65,92) 0,579	3,71 (0,20; 70,19) 0,579	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	7 (5,88%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,10) 0,006	7,75 (0,45; 133,48) 0,097	8,20 (0,46; 146,02) 0,097	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	9 (4,69%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,08) 0,002	8,07 (0,48; 137,07) 0,062	8,44 (0,49; 146,74) 0,062	NK
1 (n = 49, 28)	2 (4,08%)	0 (0%)	0,04 (-0,01; 0,10) 0,149	2,90 (0,14; 58,35) 0,531	3,00 (0,14; 64,74) 0,531	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	7 (3,63%)	0 (0%)	0,04 (0,01; 0,06) 0,007	6,96 (0,40; 120,52) 0,102	7,20 (0,41; 127,45) 0,102	NK
> ULN (n = 51, 22)	4 (7,84%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 0,15) 0,037	3,98 (0,22; 70,93) 0,308	4,26 (0,22; 82,64) 0,308	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	9 (5,7%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,09) 0,002	8,48 (0,50; 143,77) 0,060	8,96 (0,51; 156,13) 0,060	NK
> ULN (n = 87, 41)	2 (2,3%)	0 (0%)	0,02 (-0,01; 0,05) 0,153	2,39 (0,12; 48,61) 1,000	2,43 (0,11; 51,71) 1,000	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	11 (4,68%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,07) 0,001	10,62 (0,63; 178,63) 0,020	11,12 (0,65; 190,40) 0,020	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	9 (6,62%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,002	8,74 (0,52; 147,78) 0,059	9,31 (0,53; 162,62) 0,059	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	2 (2,25%)	0 (0%)	0,02 (-0,01; 0,05) 0,153	2,28 (0,11; 46,39) 1,000	2,31 (0,11; 49,32) 1,000	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	4 (4,71%)	0 (0%)	0,05 (0,00; 0,09) 0,040	4,81 (0,26; 87,47) 0,298	5,02 (0,26; 95,45) 0,298	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	7 (4,38%)	0 (0%)	0,04 (0,01; 0,08) 0,007	6,24 (0,36; 107,75) 0,109	6,50 (0,37; 115,44) 0,109	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	2 (16,67%)	0 (0%)	0,17 (-0,04; 0,38) 0,121	3,08 (0,17; 56,25) 0,509	3,57 (0,15; 85,69) 0,509	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	5 (2,59%)	0 (0%)	0,03 (0,00; 0,05) 0,023	5,22 (0,29; 93,34) 0,180	5,34 (0,29; 97,61) 0,180	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	4 (10%)	0 (0%)	0,10 (0,01; 0,19) 0,035	3,07 (0,18; 53,56) 0,561	3,33 (0,17; 66,05) 0,561	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-336: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC CTCAE-Grad 3 Gefäßerkrankungen – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,444
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,161
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,219
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,266
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,041
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	0,713
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,744
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,595
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	0,608
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-337: Subgruppenanalyse für SOC CTCAE-Grad 3 Gefäßerkrankungen - (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	26 (12,32%)	3 (3,37%)	0,09 (0,03; 0,15) 0,003	3,66 (1,14; 11,77) 0,018	4,01 (1,18; 21,28) 0,018	3,31 (1,00; 10,98) 0,050
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	14 (11,2%)	2 (3,64%)	0,08 (0,00; 0,15) 0,046	3,08 (0,72; 13,09) 0,154	3,32 (0,72; 31,20) 0,154	2,63 (0,59; 11,71) 0,204
Weiblich (n = 120, 56)	16 (13,33%)	1 (1,79%)	0,12 (0,05; 0,19) 0,001	7,47 (1,02; 54,91) 0,014	8,40 (1,24; 360,61) 0,014	7,33 (0,97; 55,33) 0,054
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	11 (8,73%)	0 (0%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,001	9,24 (0,55; 153,83) 0,035	10,06 (0,58; 173,98) 0,035	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	19 (15,97%)	3 (4,92%)	0,11 (0,03; 0,20) 0,011	3,25 (1,00; 10,54) 0,033	3,65 (1,01; 20,08) 0,033	2,99 (0,88; 10,13) 0,079
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	23 (11,98%)	3 (3,7%)	0,08 (0,02; 0,14) 0,009	3,23 (1,00; 10,47) 0,041	3,53 (1,02; 18,88) 0,041	3,05 (0,91; 10,19) 0,071
1 (n = 49, 28)	5 (10,2%)	0 (0%)	0,10 (0,02; 0,19) 0,018	6,38 (0,37; 111,26) 0,152	7,04 (0,38; 132,34) 0,152	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	24 (12,44%)	3 (3,37%)	0,09 (0,03; 0,15) 0,003	3,69 (1,14; 11,93) 0,016	4,06 (1,18; 21,62) 0,016	3,35 (1,01; 11,20) 0,049
> ULN (n = 51, 22)	6 (11,76%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	5,75 (0,34; 97,85) 0,169	6,43 (0,35; 119,25) 0,169	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	16 (10,13%)	3 (4,29%)	0,06 (-0,01; 0,13) 0,087	2,36 (0,71; 7,85) 0,195	2,51 (0,68; 13,89) 0,195	2,02 (0,58; 7,01) 0,266
> ULN (n = 87, 41)	14 (16,09%)	0 (0%)	0,16 (0,08; 0,24) <0,0001	13,84 (0,85; 226,50) 0,005	16,37 (0,95; 281,61) 0,005	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	1 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,09; 0,29) 0,292	1,09 (0,05; 21,67) 1,000	1,11 (0,04; 34,03) 1,000	NK
Nein (n = 235, 108)	29 (12,34%)	3 (2,78%)	0,10 (0,04; 0,15) 0,000	4,44 (1,38; 14,27) 0,004	4,91 (1,47; 25,77) 0,004	4,10 (1,24; 13,50) 0,020
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	16 (11,76%)	2 (3,23%)	0,09 (0,02; 0,16) 0,016	3,65 (0,86; 15,38) 0,063	3,98 (0,89; 36,78) 0,063	3,14 (0,71; 13,76) 0,130
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	12 (13,48%)	1 (2,5%)	0,11 (0,02; 0,20) 0,012	5,39 (0,73; 40,07) 0,063	6,02 (0,83; 266,06) 0,063	5,48 (0,71; 42,18) 0,102
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	13 (15,29%)	2 (4,44%)	0,11 (0,01; 0,21) 0,029	3,44 (0,81; 14,59) 0,085	3,85 (0,81; 36,74) 0,085	3,10 (0,70; 13,79) 0,138
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	17 (10,62%)	1 (1,52%)	0,09 (0,03; 0,15) 0,001	7,01 (0,95; 51,62) 0,027	7,68 (1,15; 327,37) 0,027	6,94 (0,92; 52,19) 0,060
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	1 (8,33%)	0 (0%)	0,08 (-0,07; 0,24) 0,296	1,85 (0,09; 40,05) 1,000	1,96 (0,07; 54,68) 1,000	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	24 (12,44%)	3 (3,3%)	0,09 (0,03; 0,15) 0,003	3,77 (1,17; 12,20) 0,016	4,15 (1,21; 22,12) 0,016	3,48 (1,04; 11,59) 0,042
Ipilimumab (n = 40, 13)	5 (12,5%)	0 (0%)	0,13 (0,02; 0,23) 0,017	3,76 (0,22; 63,70) 0,317	4,18 (0,22; 80,90) 0,317	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT), die bei \geq 2 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

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

Tabelle 4-338: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC SUE - Erkrankungen des Immunsystems – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-339: Subgruppenanalyse für SOC SUE - Erkrankungen des Immunsystems (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	12 (5,69%)	0 (0%)	0,06 (0,03; 0,09) 0,000	10,61 (0,64; 177,33) 0,021	11,22 (0,66; 191,53) 0,021	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	11 (8,8%)	0 (0%)	0,09 (0,04; 0,14) 0,001	10,22 (0,61; 170,45) 0,019	11,15 (0,65; 192,65) 0,019	NK
Weiblich (n = 120, 56)	14 (11,67%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,17) <0,0001	13,66 (0,83; 225,00) 0,005	15,38 (0,90; 262,71) 0,005	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	15 (11,9%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,18) <0,0001	12,45 (0,76; 204,18) 0,007	14,04 (0,82; 239,30) 0,007	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	10,85 (0,65; 182,11) 0,017	11,79 (0,68; 204,76) 0,017	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	19 (9,9%)	0 (0%)	0,10 (0,06; 0,14) <0,0001	16,57 (1,01; 271,18) 0,001	18,32 (1,09; 307,19) 0,001	NK
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	18 (9,33%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,13) <0,0001	17,16 (1,05; 281,67) 0,001	18,87 (1,12; 316,74) 0,001	NK
> ULN (n = 51, 22)	7 (13,73%)	0 (0%)	0,14 (0,04; 0,23) 0,004	6,63 (0,40; 111,34) 0,094	7,58 (0,41; 138,85) 0,094	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	12 (7,59%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,12) 0,000	11,16 (0,67; 185,95) 0,020	12,03 (0,70; 206,12) 0,020	NK
> ULN (n = 87, 41)	13 (14,94%)	0 (0%)	0,15 (0,07; 0,22) <0,0001	12,89 (0,78; 211,62) 0,009	15,04 (0,87; 259,53) 0,009	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	25 (10,64%)	0 (0%)	0,11 (0,07; 0,15) <0,0001	23,56 (1,45; 383,36) <0,0001	26,29 (1,59; 435,96) <0,0001	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	14 (10,29%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) <0,0001	13,34 (0,81; 220,04) 0,006	14,80 (0,87; 252,15) 0,006	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	9 (10,11%)	0 (0%)	0,10 (0,04; 0,16) 0,002	8,66 (0,52; 145,17) 0,056	9,56 (0,54; 168,39) 0,056	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18%)	0 (0%)	0,01 (-0,01; 0,03) 0,314	1,60 (0,07; 38,61) 1,000	1,62 (0,06; 40,47) 1,000	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	24 (15%)	0 (0%)	0,15 (0,09; 0,21) <0,0001	20,39 (1,26; 330,47) 0,000	23,87 (1,43; 398,62) 0,000	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	14 (7,25%)	0 (0%)	0,07 (0,04; 0,11) 0,000	13,75 (0,83; 228,03) 0,006	14,78 (0,87; 250,62) 0,006	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	7 (17,5%)	0 (0%)	0,18 (0,06; 0,29) 0,004	5,12 (0,31; 84,03) 0,174	6,04 (0,32; 113,39) 0,174	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Tabelle 4-340: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für PT SUE - Zytokin-Freisetzungssyndrom – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-341: Subgruppenanalyse für PT SUE - Zytokin-Freisetzungssyndrom (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	1 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (-0,20; 0,87) 0,221	3,75 (0,20; 69,40) 0,429	5,40 (0,15; 188,84) 0,429	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	11 (5,21%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,08) 0,001	9,76 (0,58; 163,92) 0,038	10,27 (0,60; 176,15) 0,038	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	10 (8%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	9,33 (0,56; 156,51) 0,033	10,09 (0,58; 175,34) 0,033	NK
Weiblich (n = 120, 56)	14 (11,67%)	0 (0%)	0,12 (0,06; 0,17) <0,0001	13,66 (0,83; 225,00) 0,005	15,38 (0,90; 262,71) 0,005	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	14 (11,11%)	0 (0%)	0,11 (0,06; 0,17) <0,0001	11,65 (0,71; 191,59) 0,011	13,02 (0,76; 222,53) 0,011	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	10 (8,4%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	10,85 (0,65; 182,11) 0,017	11,79 (0,68; 204,76) 0,017	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	18 (9,38%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,13) <0,0001	15,72 (0,96; 257,77) 0,002	17,28 (1,03; 290,31) 0,002	NK
1 (n = 49, 28)	6 (12,24%)	0 (0%)	0,12 (0,03; 0,21) 0,009	7,54 (0,44; 129,03) 0,081	8,52 (0,46; 157,14) 0,081	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	17 (8,81%)	0 (0%)	0,09 (0,05; 0,13) <0,0001	16,24 (0,99; 267,01) 0,002	17,75 (1,06; 298,55) 0,002	NK
> ULN (n = 51, 22)	7 (13,73%)	0 (0%)	0,14 (0,04; 0,23) 0,004	6,63 (0,40; 111,34) 0,094	7,58 (0,41; 138,85) 0,094	NK
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	11 (6,96%)	0 (0%)	0,07 (0,03; 0,11) 0,001	10,27 (0,61; 171,89) 0,020	10,99 (0,64; 189,23) 0,020	NK
> ULN (n = 87, 41)	13 (14,94%)	0 (0%)	0,15 (0,07; 0,22) <0,0001	12,89 (0,78; 211,62) 0,009	15,04 (0,87; 259,53) 0,009	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	24 (10,21%)	0 (0%)	0,10 (0,06; 0,14) <0,0001	22,63 (1,39; 368,73) 0,000	25,14 (1,51; 417,34) 0,000	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	13 (9,56%)	0 (0%)	0,10 (0,05; 0,15) 0,000	12,42 (0,75; 205,58) 0,010	13,66 (0,80; 233,65) 0,010	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	9 (10,11%)	0 (0%)	0,10 (0,04; 0,16) 0,002	8,66 (0,52; 145,17) 0,056	9,56 (0,54; 168,39) 0,056	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	2 (10%)	0 (0%)	0,10 (-0,03; 0,23) 0,136	2,38 (0,13; 45,11) 1,000	2,57 (0,11; 59,06) 1,000	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18%)	0 (0%)	0,01 (-0,01; 0,03) 0,314	1,60 (0,07; 38,61) 1,000	1,62 (0,06; 40,47) 1,000	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	23 (14,37%)	0 (0%)	0,14 (0,09; 0,20) <0,0001	19,56 (1,21; 317,36) 0,000	22,73 (1,36; 380,00) 0,000	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	4 (33,33%)	0 (0%)	0,33 (0,07; 0,60) 0,014	5,54 (0,34; 89,80) 0,245	7,94 (0,36; 173,20) 0,245	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	13 (6,74%)	0 (0%)	0,07 (0,03; 0,10) 0,000	12,80 (0,77; 213,05) 0,011	13,69 (0,80; 232,84) 0,011	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	7 (17,5%)	0 (0%)	0,18 (0,06; 0,29) 0,004	5,12 (0,31; 84,03) 0,174	6,04 (0,32; 113,39) 0,174	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-342: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC SUE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	1,000
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	0,683
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	0,057
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	0,326
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	0,121
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	0,700
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	1,000
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	0,910
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	0,785
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	1,000
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

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

Tabelle 4-343: Subgruppenanalyse für SOC SUE - Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	5 (2,37%)	4 (4,49%)	-0,02 (-0,07; 0,03) 0,383	0,53 (0,14; 1,92) 0,458	0,52 (0,11; 2,67) 0,458	0,37 (0,10; 1,39) 0,141
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	3 (2,4%)	4 (7,27%)	-0,05 (-0,12; 0,02) 0,195	0,33 (0,08; 1,43) 0,203	0,32 (0,04; 1,94) 0,203	0,21 (0,05; 0,99) 0,048
Weiblich (n = 120, 56)	2 (1,67%)	2 (3,57%)	-0,02 (-0,07; 0,03) 0,487	0,47 (0,07; 3,23) 0,593	0,46 (0,03; 6,50) 0,593	0,39 (0,05; 2,85) 0,355
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	1 (0,79%)	4 (8%)	-0,07 (-0,15; 0,00) 0,066	0,10 (0,01; 0,87) 0,023	0,09 (0,00; 0,98) 0,023	0,09 (0,01; 0,78) 0,029
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	4 (3,36%)	2 (3,28%)	0,00 (-0,05; 0,06) 0,977	1,03 (0,19; 5,44) 1,000	1,03 (0,14; 11,65) 1,000	0,74 (0,13; 4,10) 0,728
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	5 (2,6%)	5 (6,17%)	-0,04 (-0,09; 0,02) 0,220	0,42 (0,13; 1,42) 0,168	0,41 (0,09; 1,83) 0,168	0,30 (0,08; 1,07) 0,063
1 (n = 49, 28)	0 (0%)	1 (3,57%)	-0,04 (-0,10; 0,03) 0,309	0,19 (0,01; 4,59) 0,364	0,19 (0,01; 4,70) 0,364	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	2 (1,04%)	5 (5,62%)	-0,05 (-0,10; 0,00) 0,072	0,18 (0,04; 0,93) 0,034	0,18 (0,02; 1,11) 0,034	0,12 (0,02; 0,62) 0,012
> ULN (n = 51, 22)	3 (5,88%)	1 (4,55%)	0,01 (-0,10; 0,12) 0,809	1,29 (0,14; 11,76) 1,000	1,31 (0,10; 72,11) 1,000	1,09 (0,11; 10,51) 0,943
LDH						
≤ ULN (n = 158, 70)	3 (1,9%)	4 (5,71%)	-0,04 (-0,10; 0,02) 0,200	0,33 (0,08; 1,45) 0,205	0,32 (0,05; 1,96) 0,205	0,22 (0,05; 1,02) 0,054
> ULN (n = 87, 41)	2 (2,3%)	2 (4,88%)	-0,03 (-0,10; 0,05) 0,489	0,47 (0,07; 3,23) 0,593	0,46 (0,03; 6,59) 0,593	0,41 (0,06; 2,89) 0,368
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	5 (2,13%)	6 (5,56%)	-0,03 (-0,08; 0,01) 0,153	0,38 (0,12; 1,23) 0,107	0,37 (0,09; 1,50) 0,107	0,28 (0,08; 0,94) 0,040
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	2 (1,47%)	2 (3,23%)	-0,02 (-0,07; 0,03) 0,477	0,46 (0,07; 3,16) 0,591	0,45 (0,03; 6,34) 0,591	0,32 (0,04; 2,36) 0,263
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	2 (2,25%)	3 (7,5%)	-0,05 (-0,14; 0,03) 0,238	0,30 (0,05; 1,72) 0,173	0,29 (0,02; 2,61) 0,173	0,20 (0,03; 1,27) 0,088
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	1 (5%)	1 (11,11%)	-0,06 (-0,29; 0,17) 0,597	0,45 (0,03; 6,42) 0,532	0,44 (0,01; 37,15) 0,532	0,45 (0,03; 7,18) 0,570

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	1 (1,18%)	2 (4,44%)	-0,03 (-0,10; 0,03) 0,320	0,26 (0,02; 2,84) 0,275	0,26 (0,00; 5,10) 0,275	0,18 (0,02; 2,00) 0,163
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	4 (2,5%)	4 (6,06%)	-0,04 (-0,10; 0,03) 0,264	0,41 (0,11; 1,60) 0,236	0,40 (0,07; 2,21) 0,236	0,33 (0,08; 1,35) 0,123
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	3 (1,55%)	4 (4,4%)	-0,03 (-0,07; 0,02) 0,222	0,35 (0,08; 1,55) 0,216	0,34 (0,05; 2,09) 0,216	0,26 (0,06; 1,20) 0,085
Ipilimumab (n = 40, 13)	2 (5%)	2 (15,38%)	-0,10 (-0,31; 0,10) 0,326	0,33 (0,05; 2,08) 0,249	0,30 (0,02; 4,55) 0,249	0,33 (0,05; 2,37) 0,273
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

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

Tabelle 4-344: Ergebnis des Interaktionstests der Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Effektmodifikator	p-Wert ^a
Herkunft (Hispanisch vs. nicht-hispanisch)	NK
Geschlecht (Männlich vs. weiblich)	NK
Alter beim Screening (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	NK
ECOG-Performance-Status (0 vs. 1)	NK
Alkalische Phosphatase (Baseline) (≤ ULN vs. > ULN)	NK
LDH (≤ ULN vs. > ULN)	NK
Vorherige systemische Therapie (Ja vs. nein)	NK
Größe metastatische Läsion (Baseline) (≤ 3,0 cm vs. 3,1-8,0 cm vs. ≥ 8,1 cm)	NK
Region (Nordamerika vs. Nicht-Nordamerika)	NK
Vorauswahl der Chemotherapie (Ipilimumab vs. Dacarbazin vs. Pembrolizumab)	NK
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal</p> <p>a: Es wurde versucht, p-Werte mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests zu berechnen, um die Signifikanz eines Interaktionsterms zwischen Behandlung und Subgruppe in einem Cox-PH-Modell mit der Ergebnisvariablen Zeit bis zum ersten jeweiligen UE zu testen, das den Behandlungsterm, die Subgruppe und die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppe enthält.</p> <p>NA: Wenn für das "Gesamt"-Modell keine HRs verfügbar sind (d. h. aufgrund von Nullzellen), wurden keine Interaktionstests durchgeführt, da in Fällen, in denen die vergleichenden Effekte für einen Endpunkt nicht definiert sind, die Heterogenität dieser Effekte nach Patienten-/klinischen Merkmalen nicht von Interesse ist.</p>	

Tabelle 4-345: Subgruppenanalyse für SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (Sicherheits-Analyse-Set) – Studie IMCgp100-202 – 3-Jahres-Analyse (Juni 2023)

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Effektschätzer (95%-KI); p-Wert ^a			
			Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Herkunft						
Hispanisch (n = 3, 4)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nicht- hispanisch (n = 211, 89)	7 (3,32%)	0 (0%)	0,03 (0,01; 0,06) 0,007	6,37 (0,37; 110,32) 0,109	6,56 (0,37; 116,19) 0,109	NK
Geschlecht						
Männlich (n = 125, 55)	9 (7,2%)	0 (0%)	0,07 (0,03; 0,12) 0,002	8,44 (0,50; 142,57) 0,059	9,05 (0,52; 158,33) 0,059	NK
Weiblich (n = 120, 56)	6 (5%)	0 (0%)	0,05 (0,01; 0,09) 0,012	6,12 (0,35; 106,84) 0,179	6,41 (0,36; 115,90) 0,179	NK
Alter						
< 65 Jahre (n = 126, 50)	10 (7,94%)	0 (0%)	0,08 (0,03; 0,13) 0,001	8,43 (0,50; 141,25) 0,064	9,10 (0,52; 158,36) 0,064	NK
≥ 65 Jahre (n = 119, 61)	5 (4,2%)	0 (0%)	0,04 (0,01; 0,08) 0,022	5,68 (0,32; 101,12) 0,168	5,91 (0,32; 108,64) 0,168	NK
ECOG-Performance-Status						
0 (n = 191, 81)	11 (5,73%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,09) 0,001	9,77 (0,58; 163,88) 0,037	10,33 (0,60; 177,39) 0,037	NK
1 (n = 49, 28)	4 (8,16%)	0 (0%)	0,08 (0,00; 0,16) 0,037	5,22 (0,29; 93,52) 0,290	5,64 (0,29; 108,69) 0,290	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Baseline-ALP						
≤ ULN (n = 193, 89)	12 (6,22%)	0 (0%)	0,06 (0,03; 0,10) 0,000	11,60 (0,69; 193,73) 0,011	12,33 (0,72; 210,59) 0,011	NK
> ULN (n = 51, 22)	3 (5,88%)	0 (0%)	0,06 (-0,01; 0,12) 0,074	3,10 (0,17; 57,54) 0,549	3,25 (0,16; 65,56) 0,549	NK
LDH						
≤ ULN (n=158, 70)	9 (5,7%)	0 (0%)	0,06 (0,02; 0,09) 0,002	8,48 (0,50; 143,77) 0,060	8,96 (0,51; 156,13) 0,060	NK
> ULN (n = 87, 41)	6 (6,9%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	6,20 (0,36; 107,57) 0,176	6,62 (0,36; 120,39) 0,176	NK
Vorherige systemische Therapie in adjuvantem/neoadjuvantem Setting						
Ja (n = 10, 3)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
Nein (n = 235, 108)	15 (6,38%)	0 (0%)	0,06 (0,03; 0,10) <0,0001	14,32 (0,86; 237,10) 0,004	15,25 (0,90; 257,34) 0,004	NK
Größte metastatische Läsion (Baseline)						
≤ 3,0 cm (n = 136, 62)	9 (6,62%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,11) 0,002	8,74 (0,52; 147,78) 0,059	9,31 (0,53; 162,62) 0,059	NK
3,1-8,0 cm (n = 89, 40)	6 (6,74%)	0 (0%)	0,07 (0,02; 0,12) 0,011	5,92 (0,34; 102,65) 0,176	6,31 (0,35; 114,70) 0,176	NK
≥ 8,1 cm (n = 20, 9)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK

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

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichs- therapie)	Patienten mit Ereignissen, n (%)		Vergleich Tebentafusp vs. Vergleichstherapie			
			Effektschätzer (95%-KI)			
	Tebentafusp (n = 245)	Vergleichs- therapie (n = 111)	Risiko-Differenz ^a	Relatives Risiko ^a	Odds Ratio ^a	Hazard Ratio ^b
Region						
Nordamerika (n = 85, 45)	2 (2,35%)	0 (0%)	0,02 (-0,01; 0,06) 0,152	2,67 (0,13; 54,54) 0,544	2,72 (0,13; 57,98) 0,544	NK
Nicht- Nordamerika (n = 160, 66)	13 (8,12%)	0 (0%)	0,08 (0,04; 0,12) 0,000	11,24 (0,68; 186,30) 0,012	12,17 (0,71; 207,83) 0,012	NK
Vorauswahl der Chemotherapie						
Dacarbazin (n = 12, 7)	5 (41,67%)	0 (0%)	0,42 (0,14; 0,70) 0,003	6,77 (0,43; 106,72) 0,106	11,00 (0,51; 236,24) 0,106	NK
Pembrolizumab (n = 193, 91)	10 (5,18%)	0 (0%)	0,05 (0,02; 0,08) 0,001	9,96 (0,59; 168,11) 0,034	10,47 (0,61; 180,69) 0,034	NK
Ipilimumab (n = 40, 13)	0 (0%)	0 (0%)	NK	NK	NK	NK
ALP: alkalische Phosphatase; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal						
a: Einschließlich Risikodifferenz (RD), relatives Risiko (RR), Odds Ratio (OR) und Hazard Ratio (HR) für Tebentafusp vs. Vergleichstherapie.						
Für RR und OR wurde eine 0,5-Korrektur für Null-Zellen und 100%-Zellen vorgenommen. In diesen Fällen werden die p-Werte weiterhin mit dem Fisher-Test unter Verwendung der unkorrigierten Daten berechnet. Bei Fällen mit einer Zellzahl von Null oder 100 % und einer geringen Zellzahl (< 5) sind die Ergebnisse für RR, RD und OR mit Vorsicht zu interpretieren. Die Zeit bis zum Auftreten von Ereignissen stellt die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis bei einem bestimmten PT/SOC dar.						
b: Hazard Ratio für die Berechnung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, berechnet mittels Cox-Proportional-Hazards-Modell. Eine Hazard Ratio < 1 begünstigt Tebentafusp.						

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in den USA, im Vereinigten Königreich, in Frankreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und in den Niederlanden durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Darüber hinaus werden die vom Prüfer gewählten Behandlungen in Übereinstimmung mit den lokalen behördlichen Informationen für jedes Produkt (z. B. SmPCs der EMA) und im Einklang mit ihrer Verwendung in Deutschland durchgeführt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Der G-BA hatte dies in seiner Nutzenbewertung vom 1. August 2022 bestätigt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022a). Zudem gibt es mittlerweile ausreichende Erfahrung mit Tebentafusp im deutschen Versorgungskontext und es wurden bereits Handlungsempfehlungen von Experten in der Versorgung des uvealen Melanoms veröffentlicht (Hassel et al., 2023a). Tebentafusp ist die bevorzugte Behandlung für die Zielpopulation, was durch die Aufforderung des G-BA nach einer vollständigen Bewertung nach Überschreiten der Umsatzgrenze für ein Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen gemäß § 35 a SGB V unterstrichen wird (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Tabelle 4-346: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
IMCgp100-202	Studienberichte: (Immunocore Ltd., 2021a) Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2017, EU Clinical Trials Register, 2017, ICTRP, 2017, ICTRP, 2017b, Eucr, 2017a, Eucr, 2017b, Nct, 2017) Publikationen: (Nathan et al., 2021, Schank und Hassel, 2022, Liu et al., 2022, Martinez-Perez et al., 2021, Hassel et al., 2023b, Hassel et al., 2023a)

4.3.2 Weitere Unterlagen**4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

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

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-347: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 0.**

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

Tabelle 4-348: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

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

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-349: 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 4-350: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

Tabelle 4-351: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.2 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 4-352: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-353: 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 4-354: 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 4-355: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

<< Angaben des pharmazeutischen Unternehmers >>

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- Es sollen alle weiteren Untersuchungen, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle weiteren Untersuchungen, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche weiteren Untersuchungen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-356: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
IMCgp100-102	ja	ja	abgeschlossen	Studienbeginn: 29.02.2016 (Aufnahme des ersten Patienten) Datenschnitt: 20.03.2020 Studienende: 17.10.2022	Tebentafusp

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-356 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information in Tabelle 4-356 bildet den Stand zum 25.10.2023 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-356 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-357: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

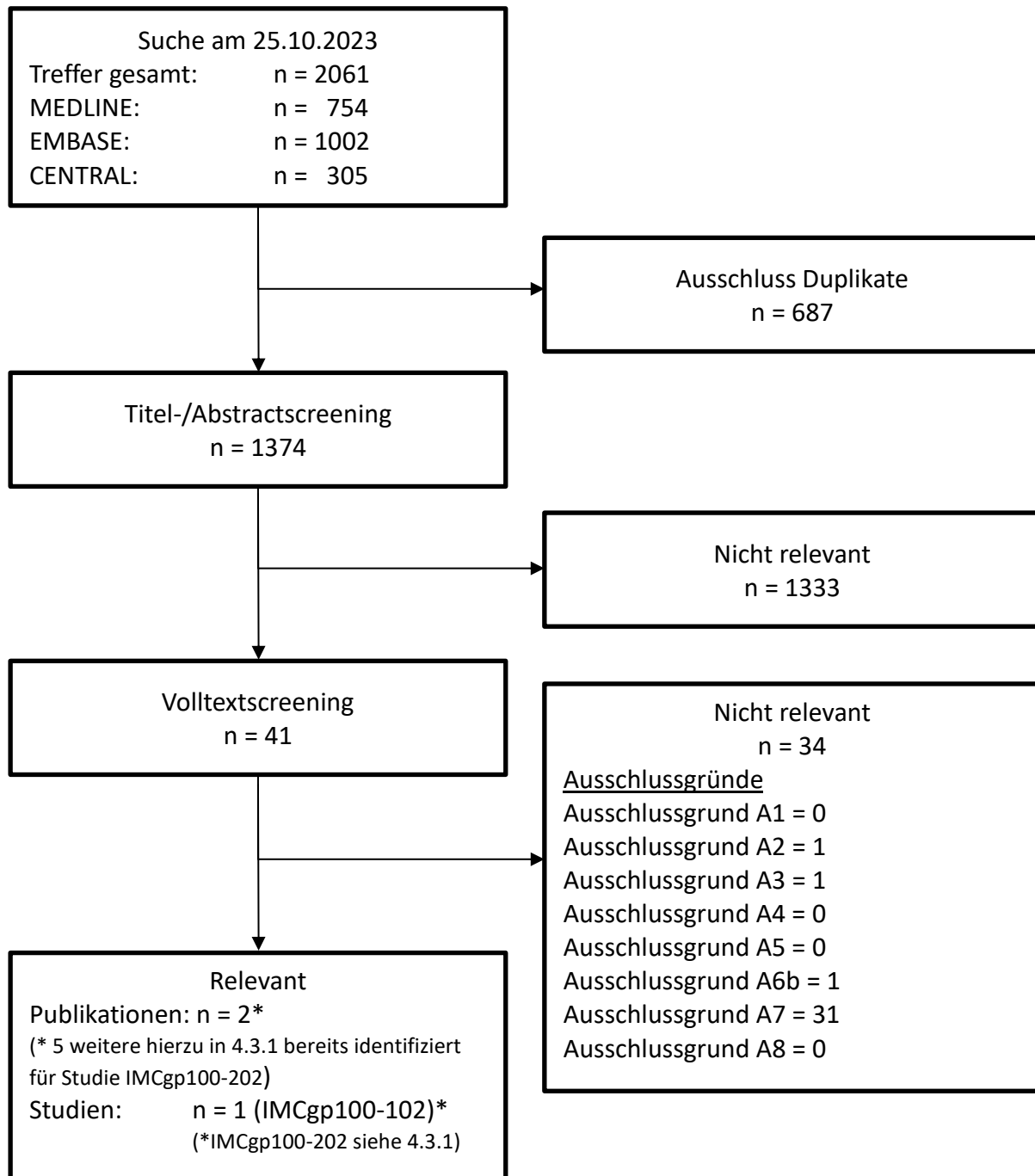


Abbildung 49: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die systematische Literatursuche wurde zuletzt am 25.10.2023 durchgeführt. Insgesamt konnten 2.061 Treffer in den drei Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL identifiziert werden, von denen 687 als Duplikate und weitere 1.333 als nicht relevant im Titel-/Abstractscreening ausgeschlossen werden konnten. Von den verbleibenden 41 im Volltext untersuchten Artikeln konnten 34 Artikel ausgeschlossen werden.

Bei den ausgeschlossenen Volltexten handelt es sich hauptsächlich um Konferenzbeiträge zu den Ergebnissen der einarmigen Phase-I/II-Studie IMCgp100-102 (NCT02570308) sowie der randomisierten kontrollierten Studie IMCgp100-202 (NCT03070392), sowie Reviews.

Fünf der eingeschlossenen Ergebnisse beziehen sich auf die randomisierte kontrollierte Studie IMCgp100-202, die bereits unter 4.3.1.1.2 identifiziert wurde: Nathan et al. (2021), Hassel et al. (2023b) sowie die Studienregistereinträge für IMCgp100-202 für (Nct, 2017) (mit Ergebnissen) und (Euctr, 2017a, Euctr, 2017b).

Zwei Volltexte stellen Ergebnissen der einarmigen Phase-I/II-Studie IMCgp100-102 dar: Carvajal et al. (2022b) und (Carvajal et al., 2022a) berichten ausschließlich Ergebnisse aus der Phase-I/II-Studie IMCgp100-102, welche in Abschnitt 4.3.2.3.3 Weitere Untersuchungen ergänzend dargestellt ist.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-356) 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 4-358: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
IMCgp100-102	ClinicalTrials.gov: NCT02570308 (ClinicalTrials.gov, 2016) EU Clinical Trials Register: EUCTR2015-004222-34 (EU Clinical Trials Register, 2016) International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP): (ICTRP, 2015, ICTRP, 2015b)	ja	nein	abgeschlossen
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 4-358 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche in den Studienregistern wurde zuletzt am 25.10.2023 durchgeführt.

Die Suche im Nachfolgeportal Clinical Trials Information System (CTIS) der EMA (<https://euclinicaltrials.eu/>) brachte keine Ergebnisse.

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

Es konnten keine relevanten Dokumente identifiziert werden.

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

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-356) 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 4-359: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
IMCgp100-102	Erstbewertung zu Tebentafusp (Verfahren 2022-05-01-D-768)	Ja	Ja	Ja
Es wurden keine relevanten Treffer für das zu bewertende Arzneimittel identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-359 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Auf den Seiten des G-BA wurde mit den Suchbegriffen „uveal melanoma“, „Aderhautmelanom“, „Uvealmelanom“, „uveales Melanom“, „Melanom der Aderhaut“ und „Melanom der Uvea“ gesucht. Die Suche wurde zuletzt am 25.10.2023 durchgeführt. Insgesamt wurden 54 Nutzenbewertungsverfahren identifiziert, darunter fanden sich keine relevanten Treffer für den zu bewertenden Wirkstoff Tebentafusp, außer der Erstbewertung zu Tebentafusp (Verfahren 2022-05-01-D-768).

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1, 4.3.2.3.1.2, 4.3.2.3.1.3 und 4.3.2.3.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.2.3.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-360: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
IMCgp100-102	ja	ja	nein	ja (Immunocore Ltd., 2021b)	ja (ClinicalTrials.gov, 2016, EU Clinical Trials Register, 2016, ICTRP, 2015, ICTRP, 2015b)	ja (Carvajal et al., 2022b, Carvajal et al., 2022a)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.2.3.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

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

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

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Tabelle 4-361: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der analysierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
IMCgp100-102	Offen, multizentrisch, Phase-I/II	Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom, die eine vorherige Therapie im metastasierten Setting erhalten hatten	Tebentafusp Phase I (n = 19) Phase II (n = 127)	Studienbeginn: 29.02.2016 (Aufnahme des ersten Patienten Phase I) 19.01.2017 (Aufnahme des ersten Patienten Phase II) Datenschnitt: 20.03.2020 Studienende: 17.10.2022	26 Zentren (d. h. Studienzentren, die mindestens 1 Patienten einschlossen) in 5 Ländern <ul style="list-style-type: none">• Kanada• Deutschland• Spanien• Vereinigtes Königreich• USA 02/2016 (erster eingeschriebener Patient) bis 10/2022	<u>Primäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none">• Phase-I-Dosis-Eskalation: Inzidenz von dosislimitierender Toxizität• Phase-II-Dosissteigerung: Gesamtansprechrage (ORR) nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none">• ORR (Phase 1), PFS, DCR, DOR, und Zeit bis zum Ansprechen gemäß RECIST v1.1.• Gesamtüberleben (OS)• Verträglichkeit: Dosisunterbrechungen, -reduzierungen und Dosisintensität aller verabreichten Mittel• Serum-PK-Parameter• Untersuchungen zur Bildung von Anti-Tebentafusp-Antikörpern• Geringfügiges Ansprechen des Tumors• Alle UEs, kodiert mit

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

Explorative Endpunkte:

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

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

Tabelle 4-362: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Tabelle 4-363: Demographie der Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)

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

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

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

Tabelle 4-364: Demographie der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Alter in Jahren		
Mittelwert (SD)	61,0 (10,93)	60,4 (11,05)
Median (Min; Max)	61,0 (25; 88)	60,5 (25; 88)
Altersgruppe, n (%)		
< 65	80 (63,0)	92 (63,0)
≥ 65	47 (37,0)	54 (37,0)
Geschlecht, n (%)		
Weiblich	64 (50,4)	74 (50,7)
Männlich	63 (49,6)	72 (49,3)
Ethnizität, n (%)		
Weiß	126 (99,2)	145 (99,3)
Andere	1 (0,8)	1 (0,7)
Herkunft, n (%)		
Hispanisch oder lateinamerikanisch	4 (3,1)	5 (3,4)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	123 (96,6)	141 (96,6)
Land, n (%)		
Kanada	19 (15,0)	19 (13,0)
Deutschland	10 (7,9)	10 (6,8)
Spanien	9 (7,1)	9 (6,2)
UK	14 (11,0)	17 (11,6)
USA	75 (59,1)	91 (62,3)
Region, n (%)		
Nordamerika	94 (74,0)	110 (75,3)
Europa	33 (26,0)	36 (24,7)
ECOG-Performance-Status zu Studienbeginn, n (%)		
0	89 (70,1)	103 (70,5)
1	38 (29,9)	43 (29,5)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Laktat-Dehydrogenase zu Studienbeginn, n (%)		
≤ ULN	53 (41,7)	58 (39,7)
> ULN	74 (58,3)	85 (58,2)
Fehlend	0	3 (2,1)
Absolute Lymphozytenzahl zu Studienbeginn, n (%)		
< 1,0 × 10 ⁹ /l	25 (19,7)	29 (19,9)
≥ 1,0 × 10 ⁹ /l	102 (80,3)	117 (80,1)
Alkalische Phosphatase zu Studienbeginn, n (%)		
≤ ULN	90 (70,9)	99 (67,8)
> ULN	37 (29,1)	47 (32,2)
Rauchbiographie/ Raucherstatus		
Derzeitiger Zigarettenraucher	4 (3,1)	7 (4,8)
Ehemaliger Zigarettenraucher	47 (37,0)	51 (34,9)
Nie geraucht	70 (55,1)	80 (54,8)
Unbekannt	6 (4,7)	8 (5,5)
Packungsjahre		
	n = 46	n = 53
Mittelwert (SD)	19,928 (21,2174)	19,187 (20,4041)
Median (Min; Max)	11,000 (0,00; 92,00)	10,000 (0,00; 92,00)
<p>ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung; ULN: upper limit of normal</p> <p>Die Gesamtzusammenfassung umfasst Daten sowohl aus den Phase-I-Eskalations-Kohorten als auch aus der Phase-II-Expansions-Kohorte.</p> <p>Das Alter wurde relativ zum Datum der Einverständniserklärung berechnet. Bei Patienten aus Deutschland, bei denen nur das Geburtsjahr erfasst wurde, wurde das Alter durch die Berechnung von Geburtsmonat und -tag als 15. Juni abgeleitet. Bei Patienten aus Kanada, bei denen nur Geburtsmonat und -jahr erfasst wurden, wurde das Alter durch Imputation des Geburtstags als 15. Tag des Monats abgeleitet.</p>		

Tabelle 4-365: Krankheit zu Studienbeginn für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 µg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 µg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 µg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 µg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Stadium bei Erstdiagnose, n (%)					
Stadium I	0	2 (33,3)	0	2 (33,3)	4 (21,1)
Stadium II	1 (33,3)	3 (50,0)	1 (25,0)	0	5 (26,3)
Stadium III	2 (66,7)	0	3 (75,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
Stadium IV	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Fehlend	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)					
Mittelwert (SD)	4,92 (2,573)	3,03 (2,804)	4,64 (2,199)	8,56 (9,063)	5,41 (5,649)
Median (Min; Max)	3,51 (3,4; 7,9)	2,21 (0,3; 8,3)	5,21 (1,5; 6,6)	5,60 (1,3; 26,2)	3,62 (0,3; 26,2)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Metastasenbildung (Jahre)					
Mittelwert (SD)	2,45 (0,322)	2,12 (2,178)	3,19 (1,516)	6,48 (6,489)	3,77 (4,138)
Median (Min; Max)	2,26 (2,3; 2,8)	1,21 (0,1; 6,1)	3,84 (0,9; 4,1)	4,98 (1,0; 18,6)	2,82 (0,1; 18,6)
Zeit seit den ersten Metastasen (Jahre)					
Mittelwert (SD)	2,47 (2,251)	0,91 (0,764)	1,45 (0,838)	2,08 (2,793)	1,64 (1,838)
Median (Min; Max)	1,25 (1,1; 5,1)	0,71 (0,2; 2,2)	1,37 (0,6; 2,5)	1,05 (0,3; 7,6)	1,10 (0,2; 7,6)
Größe Lebermetastase (Einschätzung des Prüfers)^a, n (%)					
Durchmesser < 3 cm	2 (66,7)	2 (33,3)	4 (100,0)	3 (50,0)	11 (57,9)
Durchmesser ≥ 3 cm	1 (33,3)	3 (50,0)	0	2 (33,3)	6 (31,6)
Keine Lebermetastasen	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Charakteristikum	Kohorte 1: Tebentafusp 54 µg (n = 3)	Kohorte 2: Tebentafusp 64 µg (n = 6)	Kohorte 3: Tebentafusp 73 µg (n = 4)	Kohorte 4: Tebentafusp 68 µg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Größe Lebermetastase (ICR), n (%)					
Durchmesser < 3 cm	1 (33,3)	1 (16,7)	2 (50,0)	3 (50,0)	7 (36,8)
Durchmesser ≥ 3 cm	1 (33,3)	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Keine Lebermetastasen	1 (33,3)	4 (66,7)	1 (25,0)	2 (33,3)	8 (42,1)
Frühere onkologische Behandlungen, n (%)					
Onkologische Chemotherapie und Medikation	3 (100,0)	4 (66,7)	4 (100,0)	2 (33,3)	13 (68,4)
Onkologische Strahlentherapie	3 (100,0)	5 (83,3)	3 (75,0)	5 (83,3)	16 (84,2)
Onkologische Chirurgie und Verfahren	3 (100,0)	4 (66,7)	1 (25,0)	2 (33,3)	10 (52,6)
Andere	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
<p>ICR: Independent central review; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung a: Messungen der Lebermetastasen nach Einschätzung des Prüfers. b: Messungen der Lebermetastasen auf der Grundlage des ICR.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die maximale theoretische Dosis widerzuspiegeln, da die Dosisvorbereitung anfänglich zu hoch eingeschätzt wurde.</p> <p>Die Zeit seit der Erstdiagnose/der ersten Metastase bis zum Beginn der Studie wurde relativ zum Datum des Behandlungsbeginns berechnet. Partielle Erstdiagnosedaten wurden unter Verwendung des 15. Tages des Monats berechnet, wenn nur Monat/Jahr vorhanden waren, oder des 02. Juli, wenn nur das Jahr vorhanden war.</p> <p>Patienten können in mehr als einer früheren onkologischen Behandlung gezählt worden sein.</p>					

Tabelle 4-366: Krankheit zu Studienbeginn für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Gesamt-Analyse-Set)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Stadium bei Erstdiagnose, n (%)		
Stadium I	11 (8,7)	15 (10,3)
Stadium II	41 (32,3)	46 (31,5)
Stadium III	28 (22,0)	36 (24,7)
Stadium IV	21 (16,5)	22 (15,1)
Fehlend	26 (20,5)	27 (18,5)
Zeit seit Erstdiagnose (Jahre)		
Mittelwert (SD)	6,25 (5,454)	6,14 (5,467)
Median (Min; Max)	4,42 (0,6; 28,5)	4,39 (0,3; 28,5)
Zeit von der Erstdiagnose bis zur Metastasenbildung (Jahre)		
Mittelwert (SD)	4,80 (4,850)	4,66 (4,763)
Median (Min; Max)	2,96 (0,0; 28,1)	2,96 (0,0; 28,1)
Zeit seit den ersten Metastasen (Jahre)		
Mittelwert (SD)	1,45 (1,727)	1,48 (1,737)
Median (Min; Max)	0,94 (0,1; 12,3)	0,94 (0,1; 12,3)
Größe Lebermetastase (Einschätzung des Prüfers)^a, n (%)		
Durchmesser < 3 cm	44 (34,6)	55 (37,7)
Durchmesser ≥ 3 cm	73 (57,5)	79 (54,1)
Keine Lebermetastasen	10 (7,9)	12 (8,2)
Größe Lebermetastase (ICR), n (%)		
Durchmesser < 3 cm	43 (33,9)	50 (34,2)
Durchmesser ≥ 3 cm	69 (54,3)	73 (50,0)
Keine Lebermetastasen	15 (11,8)	23 (15,8)

Charakteristikum	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Frühere onkologische Behandlungen, n (%)		
Onkologische Chemotherapie und Medikation	90 (70,9)	103 (70,5)
Onkologische Strahlentherapie	88 (69,3)	104 (71,2)
Onkologische Chirurgie und Verfahren	56 (44,1)	66 (45,2)
Andere	29 (22,8)	38 (26,0)
<p>ICR: Independent central review; Max: Maximum; Min: Minimum; SD: Standardabweichung a: Messungen der Lebermetastasen nach Einschätzung des Prüfers. b: Messungen der Lebermetastasen auf der Grundlage des ICR. Die Gesamtzusammenfassung umfasst Daten sowohl aus den Phase-I-Eskalations-Kohorten als auch aus der Phase-II-Expansions-Kohorte. Die Zeit seit der Erstdiagnose/der ersten Metastase bis zum Beginn der Studie wurde relativ zum Datum des Behandlungsbeginns berechnet. Partielle Erstdiagnosedaten wurden unter Verwendung des 15. Tages des Monats berechnet, wenn nur Monat/Jahr vorhanden waren, oder des 02. Juli, wenn nur das Jahr vorhanden war. Patienten können in mehr als einer früheren onkologischen Behandlung gezählt worden sein.</p>		

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

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

Studiendesign

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

Für Studie IMCgp100-102 wurden folgende Datenschnitte vorgelegt:

- März 2020
- April 2022 (Endpunkt Gesamtüberleben)

Studienpopulationen

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

- Kohorte A: Patienten, bei denen es unter einer systemischen Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor, einschließlich eines CTLA-4 (engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*)-Inhibitors (Ipilimumab oder Tremelimumab) und/oder eines PD-1 (engl. *programmed cell death protein 1*)/PD-L1 (engl. *programmed death-ligand 1*)-Inhibitors, zum Fortschreiten der Erkrankung gekommen war. Jede vorherige lebergerichtete Therapie (engl. *liver-directed therapy*, LDT) war in dieser Kohorte zulässig.
- Kohorte B: Patienten, bei denen die Krankheit während einer oder zwei vorhergehenden Therapielinien, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium, fortgeschritten war. Nur eine einzige lokale LDT-Linie, einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie, Radiofrequenzablation oder Embolisation, war zulässig. Eine LDT-Linie wurde als eine Behandlungsmodalität definiert, die bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung verabreicht wurde. Bei Patienten, die bereits eine LDT erhalten hatten, wurde diese als eine Therapielinie gezählt. Eine vorherige chirurgische Resektion einer oligometastatischen Lebererkrankung war zulässig und wurde nicht als eine LDT-Linie gezählt. Ein Patient konnte die systemische Therapie vor dem Fortschreiten der Erkrankung absetzen, wenn bei ihm eine unerwünschte Reaktion auftrat, die einen Abbruch der Behandlung erforderlich machte, entsprechend dem Urteil des Prüfarztes und der geltenden Fachinformation. Eine vorherige Checkpoint-Inhibitor-Therapie war in dieser Kohorte zulässig, aber nicht erforderlich.
- Das bedeutet, dass Patienten mit den folgenden Behandlungen in Kohorte B teilnahmeberechtigt waren:
 - 1 systemische Therapie und 1 LDT
 - 1 bis 2 systemische Therapien und 0 LDT
 - 0 systemische Therapien und 1 LDT
- Adjuvante Therapien und lokale Therapien zur Behandlung von Erkrankungen außerhalb der Leber wurden nicht auf die Anzahl der vorangegangenen Therapielinien angerechnet.

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

146 Patienten (100 %) wurden in beide Studienphasen aufgenommen und behandelt sowie in das Sicherheits-Analyse-Set und das Gesamtanalyse-Set aufgenommen. Davon wurden 19 Patienten in die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten aufgenommen und 127 Patienten wurden behandelt und in die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte eingeschlossen. Das Per-Protokoll-Set (PPS) umfasste 126 Patienten (99,2 %) aus der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte. Ein Patient wurde aus dem PPS ausgeschlossen, da der Patient die nach dem Protokoll erforderlichen Nachbehandlungs-Scans bis zur Krankheitsprogression nicht abgeschlossen hatte. Der Patient verweigerte die Durchführung von Nachbehandlungs-Scans (widerrief aber nicht formell seine Zustimmung) (Tabelle 4-367).

Tabelle 4-367: Analyse-Sets (Set aller eingeschlossenen Patienten) – IMCgp100-102

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

Die demographischen Daten für die Phase-I-Kohorten sind in Tabelle 4-363 und für die Phase-II-Kohorte sowie für die gesamte Studienpopulation in Tabelle 4-364 dargestellt.

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Alle Patienten waren weiß, etwa die Hälfte war weiblich (52,6 %) und das Durchschnittsalter betrug 56,5 Jahre (Spanne 34 bis 73 Jahre). Der Anteil der Patienten, die unter 65 Jahre alt waren, war höher (63,2 %) als der Anteil der Patienten, die über 65 Jahre alt waren (36,8 %). Die Mehrheit der Patienten (73,7 %) hatte zu Beginn der Behandlung einen ECOG-Performance-Status-Wert von 0. Bei insgesamt 57,9 % der Patienten war der Ausgangswert der Laktatdehydrogenase (LDH) > ULN, bei 78,9 % der Patienten war

der Ausgangswert der absoluten Lymphozytenzahl $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und bei 52,6 % der Patienten war der Ausgangswert der alkalischen Phosphatase (ALP) $> ULN$; diese Werte gelten als schlechte prognostische Indikatoren für das metastasierte uveale Melanom. Die demographischen Merkmale waren in den vier Phase-I-Dosis-Eskalationskohorten vergleichbar (Tabelle 4-363).

Von den 19 Patienten befanden sich bei der Erstdiagnose 42,1% im Stadium III, 26,3% im Stadium II, 21,1% im Stadium I und 15,3% im Stadium IV. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zum Auftreten von Metastasen betrug 2,82 Jahre, die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zum Studieneintritt betrug 3,62 Jahre. Die häufigsten Vorbehandlungen waren Chemotherapie und Medikation (68,4 %), Strahlentherapie (84,2 %) sowie onkologische Chirurgie und Verfahren (52,6 %). Bei Studienbeginn wiesen 17 Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes mindestens eine messbare metastatische Läsion in der Leber auf; die größte Läsion hatte bei 11 Patienten (57,9 %) einen Durchmesser von < 3 cm und bei 6 Patienten (10,5 %) einen Durchmesser von ≥ 3 cm (Tabelle 4-365).

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Die Mehrheit der Patienten war weiß (99,3 %), etwa die Hälfte war weiblich (50,7 %) und das Durchschnittsalter betrug 60,4 Jahre (Spanne 25 bis 88 Jahre). Der Anteil der Patienten, die unter 65 Jahre alt waren, war höher (63,0 %) als der Anteil derer, die unter 65 Jahre alt waren (37,0 %). Die Mehrheit der Patienten (70,1 %) hatte zu Beginn der Behandlung einen ECOG-Performance-Status-Wert von 0. Bei insgesamt 58,3 % der Patienten war der LDH-Wert zu Beginn der Behandlung $> ULN$, bei 80,3 % der Patienten war die absolute Lymphozytenzahl zu Beginn der Behandlung $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und bei 70,9 % der Patienten war der ALP-Wert zu Beginn der Behandlung $\leq ULN$ (Tabelle 4-364).

Von den 127 Patienten hatten bei der Erstdiagnose 32,3 % ein Stadium II, 22,0 % ein Stadium III, 16,5 % ein Stadium IV und 8,7 % ein Stadium I. Die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zum Auftreten von Metastasen betrug 2,96 Jahre, und die mediane Zeit von der Erstdiagnose bis zum Studieneintritt betrug 4,39 Jahre. Alle Patienten hatten eine vorherige Krebstherapie erhalten. Die häufigsten Vorbehandlungen waren Chemotherapie und Medikation (70,9 %), Strahlentherapie (69,3 %) sowie onkologische Chirurgie und Verfahren (44,1 %). Bei Studienbeginn hatten 117 Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes mindestens eine messbare metastatische Läsion in der Leber; die größte Läsion hatte bei 43 (33,9 %) Patienten einen Durchmesser von < 3 cm und bei 69 (54,3 %) Patienten einen Durchmesser von ≥ 3 cm (Tabelle 4-366).

Studienziele und patientenrelevante Endpunkte

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

mit fortgeschrittenem UM, die mit der RP2D von Tebentafusp in der RP2D-IE behandelt wurden (Phase II, Dosis-Expansion).

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

Als patientenrelevante Endpunkte werden in dieser Studie folgende Parameter berichtet:

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

Intervention

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

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

Diese eskalierte Dosis, die am ersten Tag der dritten Woche verabreicht wurde, war die Dosis, die für den Rest des Behandlungszeitraums verwendet wurde, es sei denn, die Dosis wurde aufgrund von Toxizität reduziert (siehe auch Abbildung 55). Eine Vergleichstherapie gab es nicht.

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Die mediane Dauer der Behandlung betrug 358 Tage. Die mittlere (\pm SD) Anzahl der abgeschlossenen Zyklen wurde mit 14,0 (\pm 12,1) angegeben. Die mittlere (\pm SD) tatsächliche Gesamtdosis wurde mit 3954,8 µg (\pm 3434,2) µg angegeben (Tabelle 4-368).

Bei 18 Patienten (94,7 %) wurde die Dosis wie geplant erhöht, und bei 13 Patienten (68,4 %) wurden Dosisunterbrechungen oder -reduzierungen gemeldet. 41 Unterbrechungen wurden gemeldet; die mediane Dauer der Unterbrechungen betrug 7,0 Tage und reichte von 1 bis 28 Tagen (Tabelle 4-369).

Tabelle 4-368: Exposition gegenüber dem Studienmedikament für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

Tabelle 4-369: Dosisunterbrechungen und -reduktionen für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Die mediane Behandlungsdauer betrug 169 Tage. Die mittlere (\pm SD) Anzahl der abgeschlossenen Zyklen wurde mit 7,9 (\pm 7,3) angegeben. Die mittlere (\pm SD) Gesamtdosis wurde mit 2270,1 µg (\pm 2053,1 µg) angegeben (Tabelle 4-370).

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

berichteten über Dosisunterbrechungen, wobei die Hauptgründe bei 22 Patienten (51,2 %) "andere" und bei 21 Patienten (48,8 %) Nebenwirkungen waren. Bei 14 Patienten (11,0 %) wurde die im Prüfplan angegebene Dosis reduziert, wobei die Hauptgründe bei 5 Patienten (35,7 %) „andere“ waren und bei 4 Patienten (28,6 %) Nebenwirkungen auftraten. 79 Unterbrechungen wurden gemeldet; die mittlere Dauer der Unterbrechungen betrug 7,0 Tage und reichte von 2 bis 66 Tagen (Tabelle 4-371).

Tabelle 4-370: Exposition gegenüber dem Studienmedikament für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

Tabelle 4-371: Dosisunterbrechungen und -reduktionen für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

Studien- und Nachbeobachtungsdauer

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-372: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Weitere Untersuchungen

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht randomisierte, nicht verblindete Studien ohne Vergleichsgruppe unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungsrisiko. Daher muss das Verzerrungsrisiko für die Studie IMCgp100-102 insgesamt als hoch eingestuft werden.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-373: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-374: Operationalisierung von Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen

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

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-375: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – weitere Untersuchungen

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

Nicht randomisierte, nicht verblindete Studien ohne Vergleichsgruppe unterliegen grundsätzlich einem hohen Verzerrungsrisiko. Da es sich bei dem Endpunkt „Mortalität (Gesamtüberleben)“ um einen eindeutig feststellbaren Zustand und dichotomen Endpunkt (Überleben ja/nein) handelt, kann das Verzerrungspotenzial für die Studie IMCgp100-102 dennoch als niedrig angesehen werden.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Eine Zusammenfassung der Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte ist in Tabelle 4-377 dargestellt. Eine Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens (OS) ist in Abbildung 50 dargestellt.

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

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

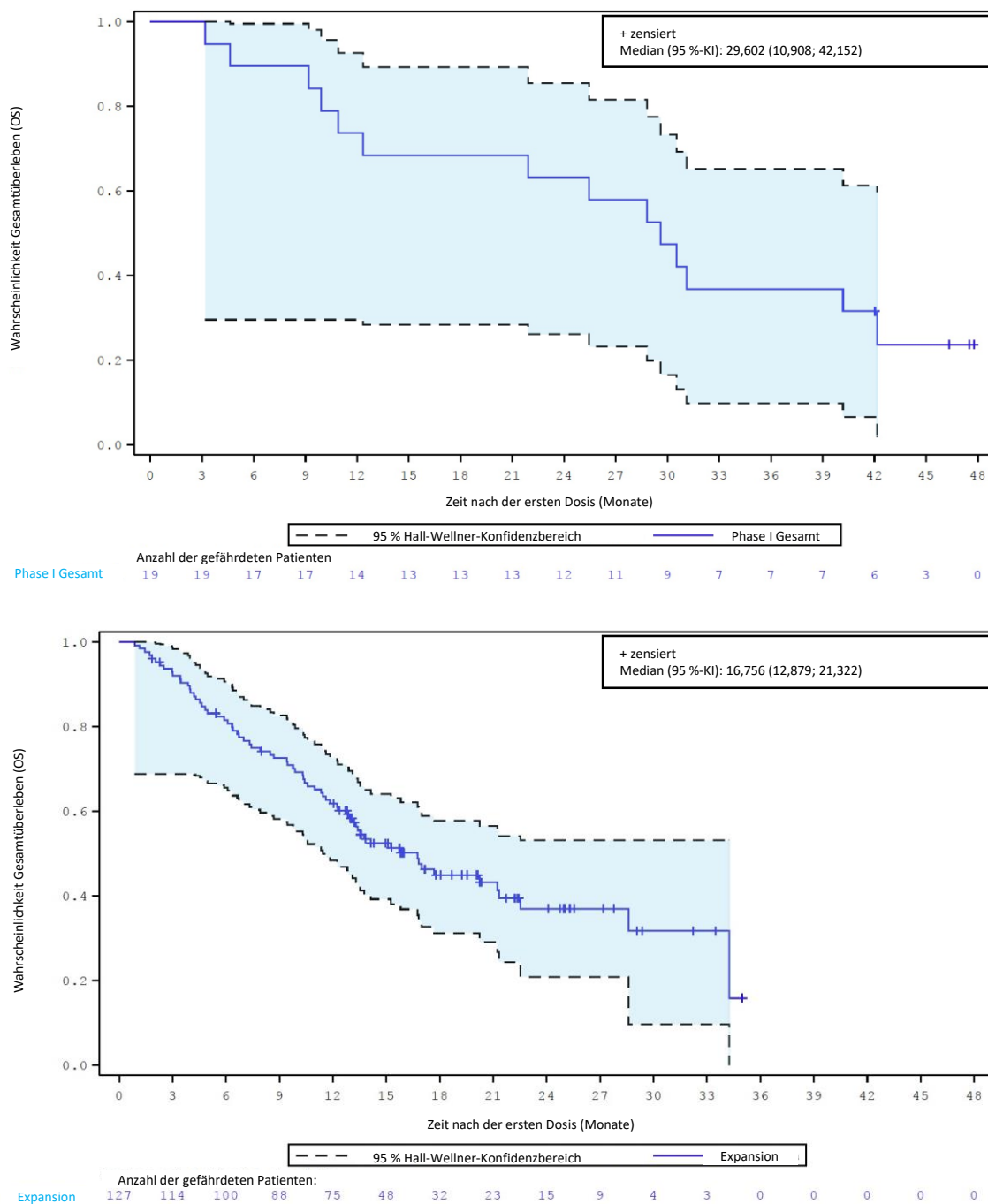
Angaben zu den Zensierungsgründen finden sich in Tabelle 4-376. Bei circa 92 % der zensierten Patienten war der Grund, dass sie noch am Leben waren. Die übrigen Patienten zogen ihre Einwilligung zurück oder wurden nicht weiterverfolgt.

Tabelle 4-376: Gründe für die Zensierung beim Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) – IMCgp100-102 (Gesamtanalyse-Set)

Charakteristikum	Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – Gesamt (N=19)	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Zensiert, n	5	58	63
Zensierungsgrund			
Lebend, n (%)	5 (100,0)	53 (91,3)	58 (92,1)
Abbruch der Studie aus anderem Grund, n (%)	0 (0,0)	2 (3,5)	2 (3,2)
Lost-to-follow-up, n (%)	0 (0,0)	2 (3,5)	2 (3,2)
Zurückgezogene Zustimmung, n (%)	0 (0,0)	1 (1,7)	1 (1,6)

Tabelle 4-377: Mortalität (Gesamtüberleben, in Monaten) - Kaplan-Meier-Schätzungen – IMCgp100-102 (Gesamtanalyse-Set)

Charakteristikum	Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – Gesamt (N=19)	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)
Gesamtzahl der Ereignisse ^a	14	69
Gesamt aus irgendeinem Grund zensiert	5	58
Kaplan-Meier-Analyse		
Medianes Gesamtüberleben - Monate (95 %-KI)	29,6 (10,9; 42,2)	16,8 (12,9; 21,3)
Geschätzte Gesamtüberlebensraten nach ^b		
3 Monaten (95 %-KI)	100,0 % (NK; NK)	92,0 % (85,7 %; 95,6 %)
6 Monaten (95 %-KI)	89,5 % (64,1 %; 97,3 %)	81,5 % (73,5 %; 87,3 %)
9 Monaten (95 %-KI)	89,5 % (64,1 %; 97,3 %)	72,5 % (63,8 %; 79,5 %)
12 Monaten (95 %-KI)	73,7 % (47,9 %; 88,1 %)	61,8 % (52,6 %; 69,8 %)
15 Monaten (95 %-KI)	68,4 % (42,8 %; 84,4 %)	52,5 % (43,0 %; 61,0 %)
18 Monaten (95 %-KI)	68,4 % (42,8 %; 84,4 %)	44,9 % (35,2 %; 54,2 %)
21 Monaten (95 %-KI)	68,4 % (42,8 %; 84,4 %)	43,2 % (33,3 %; 52,7 %)
24 Monaten (95 %-KI)	63,2 % (37,9 %; 80,4 %)	37,0 % (26,5 %; 47,5 %)
27 Monaten (95 %-KI)	57,9 % (33,2 %; 76,3 %)	37,0 % (26,5 %; 47,5 %)
30 Monaten (95 %-KI)	47,4 % (24,4 %; 67,3 %)	31,7 % (19,2 %; 45,0 %)
33 Monaten (95 %-KI)	36,8 % (16,5 %; 57,5 %)	31,7 % (19,2 %; 45,0 %)
36 Monaten (95 %-KI)	36,8 % (16,5 %; 57,5 %)	NK (NK; NK)
39 Monaten (95 %-KI)	36,8 % (16,5 %; 57,5 %)	NK (NK; NK)
42 Monaten (95 %-KI)	31,6 % (12,9 %; 52,2 %)	NK (NK; NK)
45 Monaten (95 %-KI)	23,7 % (7,2 %; 45,5 %)	NK (NK; NK)
48 Monaten (95 %-KI)	NK (NK; NK)	NK (NK; NK)
Mediane Nachbeobachtungszeit - Monate (95 %-KI) ^c	46,3 (42,0; 47,8)	19,5 (15,97; 22,2)
<p>KI: Konfidenzintervall; NK: nicht kalkulierbar.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da bei der Vorbereitung der Dosis anfänglich zu hohe Schätzungen vorgenommen wurden.</p> <p>a: Ereignisse sind Todesfälle aus beliebiger Ursache. Patienten, von denen zum Zeitpunkt der Analyse nicht bekannt ist, dass sie gestorben sind, werden zensiert.</p> <p>b: Die Gesamtüberlebensraten werden anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p> <p>c: Die mediane Nachbeobachtungszeit wird mit der umgekehrten Kaplan-Meier-Methode geschätzt.</p>		



KI: Konfidenzintervall; OS: overall survival

Abbildung 50: Kaplan-Meier-Schätzung des Gesamtüberlebens – Phase-I-Dosis-Eskalation und Phase-II-Dosis-Expansion – Studie IMCgp100-102

Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme im August 2022 wurde der nicht präspezifizierte Datenschnitt zum Gesamtüberleben aus dem April 2022 in Form von Kaplan-Meier-Kurven durch den pU nachgereicht. Der Vollständigkeit halber sind diese dem vorliegenden Dossier in Modul 5 beigefügt (M4A_IMCgp100-102_KM OS DCO APR2022).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

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

4.3.2.3.2 Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – 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 4-378: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

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

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

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-379: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) – weitere Untersuchungen

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

Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip. Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann potenziell nicht frei von Subjektivität gemessen werden. Die Berichterstattung der Prüfarzte ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ wird daher für Studie IMCgp100-102 insgesamt mit hoch bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

EORTC QLQ-C30

Die Veränderung der standardisierten Werte des EORTC QLQ-C30-Fragebogens gegenüber dem Ausgangswert ist für die Dimension „globaler Gesundheitszustand“ in Tabelle 4-380 stellvertretend für alle Dimensionen dargestellt.

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

Tabelle 4-380: Veränderung des EORTC-QLQ-C30-Werts in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

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

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

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

EQ-5D-5L

Die Ergebnisse für die Einhaltung des EQ-5D-5L-Fragebogens lagen bei 75,3 % zu Studienbeginn (erwartet, 93 gemäß Protokollversion 7 oder später, davon 70 auswertbar), 78,7 % bei C3D1, 80,4 % bei C5D1 und 82,1 % bei C9D1 (Tabelle 4-381).

Die Werte des allgemeinen Gesundheitszustandes, des Gesundheitszustandsindex und der visuellen Analogskala (VAS) sind in Tabelle 4-382, Tabelle 4-383 und in Tabelle 4-384 stellvertretend für alle Dimensionen des Fragebogens aufgeführt.

Tabelle 4-381: EQ-5D-5L-Compliance für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

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

Tabelle 4-382: EQ-5D-5L-Dimension „Allgemeiner Gesundheitszustand“ für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

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

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

EQ-VAS in Zyklus 1, Zyklus 5 oder Zyklus 9 oder am Ende der Behandlung (Tabelle 4-383 und Tabelle 4-384).

Tabelle 4-383: EQ-5D-5L-Fragebogen-Dimension „Gesundheitszustandsindex“, Veränderung gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

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

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

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

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

Tabelle 4-384: EQ-5D-5L-Fragebogen-Dimension „VAS“, Veränderung gegenüber Ausgangswert (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

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

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

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

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

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

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

4.3.2.3.3 Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-385: Operationalisierung von Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Studie	Operationalisierung
IMCgp100-102	<p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs)</p> <p>Die Inzidenz von UEs von besonderem Interesse wurde nach UE-Kategorien von besonderem Interesse und bevorzugtem Begriff (engl. <i>preferred term</i>, PT) dargestellt. Auf der Grundlage von Daten aus den laufenden und abgeschlossenen klinischen Studien betrachtete der Sponsor die folgenden unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (engl. <i>adverse event of special interest</i>, AESI) für Tebentafusp:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS) - Hautausschlag - Leberfunktionstest-Erhöhungen (engl. <i>liver function test</i>, LFT elevations) <p><u>CRS</u></p> <p>Aufgrund der Entwicklung der Einstufung und der Terminologie ist es wahrscheinlich, dass CRS als UE zu wenig berichtet wird. Daher basierte die Inzidenz und der Schweregrad von CRS auf einer medizinischen Überprüfung unter Verwendung des ASTCT-Konsensus-Gradings für CRS (Lee et al., 2019). Durch die Einbeziehung von UE, Begleitmedikation und Vitaldaten wurde bestimmt, ob nach jeder verabreichten Dosis bei einem Patienten ein CRS auftrat und, wenn ja, mit welchem Grad. Mit diesem Ansatz wird die Inzidenz von CRS als AESI nicht mit Berichten von CRS als UE in UE-basierten Tabellen übereinstimmen.</p> <p><u>Hautausschlag</u></p> <p>Zum Zweck detaillierter Sicherheitsbewertungen wurde durch den pU ein Verfahren zur Bestimmung einer zusammengesetzten Liste von Hautausschlägen entwickelt:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Alle eindeutigen MedDRA-PTs unter der SOC "Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes" aus der Studie IMCgp100-102 wurden aufgelistet und vom medizinischen Monitor der Studie überprüft. 2. Die PTs wurden dann auf der Grundlage dieser medizinischen Überprüfung in einen von mehreren zusammengesetzten Begriffen für Hauttoxizität gruppiert: <ol style="list-style-type: none"> a. Hautausschlag b. Juckreiz c. Pigmentveränderung d. Erythem e. Ödeme f. Trockene Haut g. Andere Veränderungen 3. Aufgrund ihres vermuteten Zusammenhangs mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp wurden die folgenden PTs aus anderen SOC's ebenfalls in diese Kategorien aufgenommen: <ol style="list-style-type: none"> a. Juckreiz am Auge (zu Pruritus) b. Hypopigmentierung der Wimpern (zu Pigmentveränderung) c. Periorbitale Ödeme (zu Ödeme) 4. Das Verfahren wurde retrospektiv für die First-in-Human-Studie IMCgp100-01 wiederholt, die einige neue PTs in der SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“ enthielt, die in der Studie IMCgp100-102 nicht berichtet wurden, sowie einige PTs aus anderen SOC's (Wimpernverfärbung, Erythem des Augenlids, Hautabschürfung, Augenlidödem). Alle diese PTs wurden in die entsprechenden zusammengesetzten Listen aufgenommen. 5. Die zusammengesetzten Listen wurden von an den Studien teilnehmenden Ärzten verifiziert. Auf der Grundlage derer Bewertungen wurden nur wenige PTs von einer zusammengesetzten Liste in eine andere übertragen. 6. Die resultierende Liste der Hautausschlag-PTs lautete: Blasen, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, exfoliative Dermatitis, Medikamentenausschlag (Arzneimittel-Eruption), Ekzem, palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom, Papel, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulo-löser Hautausschlag, pruritischer

<p>Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Hautabschürfung, Hautabschälung, Urtikaria (Studie IMCgp100-102, SAP Version 4.0, Appendix 6).</p> <p>Die endgültige Liste der Begriffe, die für die Aufnahme in die zusammengesetzte Liste für diese Studie ausgewählt wurden, umfasst:</p> <p><i>Blasen, Dermatitis, akneiforme Dermatitis, allergische Dermatitis, bullöse Dermatitis, Kontaktdermatitis, exfoliative Dermatitis, Dermatose, Arzneimittel-Eruption, Ekzem, Ekzem der Augenlider, Erythema multiforme, Exkoration, exfoliativer Hautausschlag, interstitielle granulomatöse Dermatitis, Lichenifikation, lichenoider Keratose, palmar-plantares Erythrodyästhesie-Syndrom, Papel, Prurigo, Psoriasis, Hautausschlag, erythematöser Hautausschlag, generalisierter Hautausschlag, makulöser Hautausschlag, makulo-papulöser Hautausschlag, papulöser Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag, vesikulärer Hautausschlag, Seborrhoe, seborrhoische Dermatitis, Hautabschürfung, Hauterosion, Hautabschälung, Hautreizung, Hautplaque, solare Dermatitis, toxische Hauteruption und Urtikaria.</i></p> <p><u>Leberfunktionstest-Erhöhungen</u> basierten auf der MedDRA-SMQ "Drug related hepatic disorders - comprehensive search" („Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – Umfassende Suche“). Es wurden sowohl Begriffe mit engem als auch mit weitem Umfang berücksichtigt.</p>
<p>AESI: adverse event of special interest; ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EAIR: exposure-adjusted incidence rate; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SMQ: Standardized MedDRA Query; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p>

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Tabelle 4-386: Verzerrungsaspekte für Endpunkt Sicherheit und Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

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

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da diese eindeutig definiert sind. Das potenzielle Risiko einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung auf Grund des Open-Label-Designs wird als niedrig eingestuft, weil der Eintritt eines unerwünschten Ereignisses frei von Subjektivität gemessen werden kann. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Sicherheit und Verträglichkeit“ wird daher für Studie IMCgp100-102 insgesamt mit niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Kurze Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse

Eine Gesamtzusammenfassung der UEs findet sich in Tabelle 4-387 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-388 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte.

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

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Bei insgesamt 17 von 19 Patienten (89,5 %) traten UEs des Grades ≥ 3 auf und bei 15 Patienten (78,9 %) traten mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs des Grades ≥ 3 auf. Insgesamt 10 Patienten (52,6 %) hatten schwerwiegende UEs und 6 Patienten (31,6 %) hatten schwerwiegende UEs, die mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen. Insgesamt 10 Patienten (52,6 %) hatten UEs, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten, und 6 Patienten (31,6 %) hatten UEs, die zu einem Krankenhausaufenthalt führten und mit dem Studienmedikament in Zusammenhang standen. Bei insgesamt 8 Patienten (42,1 %) traten UEs auf, die zu einer Dosisunterbrechung führten, und bei 5 Patienten (26,3 %) führten UEs, die im Zusammenhang mit dem Studienmedikament standen, zu einer Dosisunterbrechung. Bei keinem Patienten traten UEs auf, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, und bei keinem Patienten führten mit der Behandlung in Zusammenhang stehende UEs zum Absetzen des Studienmedikaments. Von den 14 Patienten, die nach dem RECIST-PD behandelt wurden, traten bei allen 14 Patienten (100 %) UEs nach dem RECIST-PD (bewertet durch den Prüfarzt) auf (Tabelle 4-387).

Tabelle 4-387: UEs – Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

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

Von den 81 Patienten, die nach dem RECIST-PD behandelt wurden, traten bei 79 Patienten (97,5 %) UEs nach dem RECIST-PD (bewertet durch den Prüfarzt) auf (Tabelle 4-388).

Tabelle 4-388: UEs – Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

Gesamtinzidenz der UEs

Die Gesamtinzidenz von UEs, die bei ≥ 20 % der Patienten auftraten, ist in Tabelle 4-389 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-390 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte dargestellt.

Tabelle 4-389: UEs bei ≥ 20 % der Gesamtpatienten in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

In der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte waren auf PT-Ebene die am häufigsten berichteten UEs Pruritis (68,5 %), Übelkeit (67,7 %) und Hypotonie (41,7 %) (Tabelle 4-390).

Tabelle 4-390: UEs bei ≥ 20 % der Gesamtpatienten in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

Inzidenz der UEs nach Kausalität

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Die am häufigsten berichteten UEs, die als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, waren Fieber und Pruritus (jeweils 89,5 %), Müdigkeit (84,2 %), Übelkeit und Schüttelfrost (jeweils 68,4 %) und Kopfschmerzen (26,3 %) (Tabelle 4-391).

Bei insgesamt 78,9 % der Patienten wurden mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs des Grades ≥ 3 gemeldet. Die am häufigsten berichteten mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden UEs des Grades ≥ 3 waren Müdigkeit, Hypotonie und ein erhöhter AST-Wert (jeweils 15,8 %) (Tabelle 4-392).

Tabelle 4-391: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-392: Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Die am häufigsten berichteten UEs, die als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, waren Fieber (79,5 %), Pruritus (66,9 %) und Schüttelfrost (63,8 %) (Tabelle 4-393).

Bei insgesamt 46,5 % der Patienten wurden mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs des Grades ≥ 3 gemeldet. Die am häufigsten berichteten mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden UEs des Grades ≥ 3 waren makulo-papulöser Hautausschlag (12,6 %), Hypotonie (7,9 %), erhöhter AST-Wert und Hypophosphatämie (jeweils 4,7 %) (Tabelle 4-394).

Tabelle 4-393: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Generalisierte Ödeme	5 (3,9)	5 (3,4)
Schmerzen	4 (3,1)	4 (2,7)
Periphere Schwellung	1 (0,8)	2 (1,4)
Schmerzen in der Achselhöhle	1 (0,8)	1 (0,7)
Bluterguss an der Katheterstelle	1 (0,8)	1 (0,7)
Schmerzen in der Brust	1 (0,8)	1 (0,7)
Schmerzen im Gesicht	0	1 (0,7)
Kältegefühl	1 (0,8)	1 (0,7)
Hitzegefühl	0	1 (0,7)
Syndrom der multiplen Organdysfunktion	1 (0,8)	1 (0,7)
Knötchen	0	1 (0,7)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	1 (0,8)	1 (0,7)
Systemisches Entzündungsreaktions-syndrom	1 (0,8)	1 (0,7)
Temperatur-unverträglichkeit	1 (0,8)	1 (0,7)
Temperaturregulations-störung	0	1 (0,7)
Xerose	1 (0,8)	1 (0,7)
Leber- und Gallenerkrankungen	9 (7,1)	13 (8,9)
Hyperbilirubinämie	5 (3,9)	8 (5,5)
Leberschmerzen	4 (3,1)	7 (4,8)
Erkrankungen des Immunsystems	12 (9,4)	12 (8,2)
Syndrom der Zytokin-Freisetzung	10 (7,9)	10 (6,8)
Kontrastmittelallergie	1 (0,8)	1 (0,7)
Saisonale Allergie	1 (0,8)	1 (0,7)

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

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

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

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

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Keuchen	2 (1,6)	2 (1,4)
Asthma	1 (0,8)	1 (0,7)
Dysphonie	1 (0,8)	1 (0,7)
Dyspnoe in Ruhe	1 (0,8)	1 (0,7)
Dyspnoe bei Anstrengung	1 (0,8)	1 (0,7)
Epistaxis	1 (0,8)	1 (0,7)
Nasenödem	1 (0,8)	1 (0,7)
Pleuraerguss	1 (0,8)	1 (0,7)
Pleuritische Schmerzen	0	1 (0,7)
Produktiver Husten	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungenembolie	1 (0,8)	1 (0,7)
Lungenödem	1 (0,8)	1 (0,7)
Allergische Rhinitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Verstopfung der Nebenhöhlen	1 (0,8)	1 (0,7)
Schmerzen in den Nebenhöhlen	1 (0,8)	1 (0,7)
Niesen	1 (0,8)	1 (0,7)
Tachypnoe	1 (0,8)	1 (0,7)
Reizung des Rachens	1 (0,8)	1 (0,7)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Pruritus	122 (96,1)	141 (96,6)
Trockene Haut	85 (66,9)	102 (69,9)
Makulo-papulöser Hautausschlag	50 (39,4)	62 (42,5)
Hautausschlag	50 (39,4)	51 (34,9)
Veränderung der Haarfarbe	39 (30,7)	44 (30,1)
Erythem	32 (25,2)	40 (27,4)
Generalisierter Hautausschlag	20 (15,7)	30 (20,5)
Hypopigmentierung der Haut	30 (23,6)	30 (20,5)
Hautabschälung	25 (19,7)	30 (20,5)
	28 (22,0)	29 (19,9)

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

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

SOC	Phase-II-Dosis-Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
Gefäßerkrankungen	68 (53,5)	83 (56,8)
Hypotonie	52 (40,9)	66 (45,2)
Hautrötung	14 (11,0)	15 (10,3)
Hitzewallung	7 (5,5)	9 (6,2)
Hypertonie	5 (3,9)	5 (3,4)
Embolie	2 (1,6)	2 (1,4)
Schlechte periphere Durchblutung	1 (0,8)	1 (0,7)

Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.1.4.2.

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

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

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

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

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

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.

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

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

Tabelle 4-394: Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

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

Inzidenz von UEs nach Schweregrad

Die Inzidenz von UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 nach SOC und PT ist in Tabelle 4-395 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-396 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und die gesamte Studienpopulation zusammengefasst.

Insgesamt wurde berichtet, dass bei 63,0 % der Patienten UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 auftraten und bei 50,7 % der Patienten mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs des CTCAE-Grades ≥ 3 .

Tabelle 4-395: UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

Tabelle 4-396: UEs vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis
a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.

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

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

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.

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

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

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

Unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse bei Patienten, die die Behandlung nach RECIST-PD gemäß RECIST v1.1 nach Meinung des Prüfarztes fortsetzten, aufgeschlüsselt nach SOC, PT und Grad ≥ 3 , sind in Tabelle 4-397 zusammengefasst. Insgesamt wurden 95 Patienten nach RECIST-PD behandelt, von denen 92 Patienten (96,8 %) UEs nach Fortschreiten der Erkrankung und 27 Patienten (28,4 %) UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 aufwiesen.

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

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Bei insgesamt 97,5 % der Patienten traten nach Fortschreiten der Erkrankung UEs auf; 22,2 % der Patienten hatten UEs vom Grad ≥ 3 . Die am

häufigsten berichteten UEs des Grades ≥ 3 waren Rückenschmerzen (3,7 %), Lymphopenie, erhöhte Gamma-Glutamyl-Transferase (GGT), Rückenmarkskompression und Tumorschmerzen (jeweils 2,5 %).

Tabelle 4-397: UEs nach RECIST-PD für Patienten, die die Behandlung nach RECIST-PD gemäß RECIST v1.1 fortsetzen, nach Meinung des Prüfers, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC), bevorzugtem Begriff (PT) und CTCAE-Grad ≥ 3 – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

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

Todesfälle

Eine Zusammenfassung der Patienten, die gestorben sind, sowie die Todesursache sind in Tabelle 4-398 dargestellt.

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

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Von den 127 Patienten starben 69 Patienten (54,3 %) während des Studienzeitraums; die Haupttodesursache war bei 67 Patienten (52,8 %) ein Fortschreiten der Erkrankung. Die Todesursache von 2 Patienten (1,4 %) wurde als "Sonstiges" angegeben (Sturz und Schlaganfall sowie klinisches Fortschreiten der Erkrankung); beide Patienten starben nach der Behandlung (d. h. nach der letzten Dosis des Studienmedikaments innerhalb von 90 Tagen oder nach Beginn einer alternativen Krebstherapie). In dieser Studie gab es keine Todesfälle aufgrund von UEs oder aufgrund des Studienmedikaments.

Tabelle 4-398: Zusammenfassung der Todesfälle nach Ursache für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte sowie die gesamte Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation							
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 µg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 µg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 µg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 µg (n = 6)	Gesamt (n = 19)	Phase-II- Dosis- Expan- sion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Primäre Todesursache	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jeglicher Todesfall ^a	1 (33,3)	5 (83,3)	4 (100,0)	4 (66,7)	14 (73,7)	69 (54,3)	83 (56,8)
Krankheitsprogression	1 (33,3)	5 (83,3)	4 (100,0)	4 (66,7)	14 (73,7)	67 (52,8)	81 (55,5)
UE	0	0	0	0	0	0	0
In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehendes UE mit Todesfolge ^{b, c}	0	0	0	0	0	0	0
Andere	0	0	0	0	0	2 (1,6)	2 (1,4)
<p>(S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis a: Wie im Fallberichtsformular für Tod oder UE/SUE angegeben. b: Wie im Fallberichtsformular für UE/SUE angegeben. c: Vom Prüfarzt als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisvorbereitung zurückzuführen ist.</p> <p>Die Gesamtzusammenfassung besteht aus den Daten sowohl der Phase-1-Dosis-Eskalations-Kohorten als auch der Phase-2-Dosis-Expansions-Kohorte.</p> <p>Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten im Sicherheits-Analyse-Set innerhalb jeder Behandlungsgruppe.</p>							

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Eine Zusammenfassung der Häufigkeit schwerwiegender UEs nach SOC und PT ist in Tabelle 4-399 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-401 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte dargestellt. Eine Zusammenfassung der Häufigkeit schwerwiegender mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender UEs nach SOC und PT ist in Tabelle 4-400 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-402 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte dargestellt.

Insgesamt wurden 104 schwerwiegende UEs bei 52 Patienten (35,6 %) gemeldet (Tabelle 4-401) und insgesamt 53 schwerwiegende mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs bei 33 Patienten (22,6 %) (Tabelle 4-402).

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Insgesamt wurden 15 schwerwiegende UEs bei 10 Patienten (52,6 %) gemeldet. Bei den schwerwiegenden UEs handelte es sich um einen Anstieg der AST bei 2 Patienten (10,5 %) sowie um Bauchschmerzen, Fieber, Hyperbilirubinämie, infusionsbedingte Reaktion, ALT-Anstieg, Hypophosphatämie, Knochenschmerzen, Schmerzen in den Extremitäten, Aphasie, Hypoxie, Lungenembolie und Hypotonie bei jeweils einem Patienten (5,3 %) (Tabelle 4-399).

Tabelle 4-399: Schwerwiegende UEs unabhängig von der Kausalität in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

Insgesamt wurden 10 schwerwiegende mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs bei 6 Patienten (31,6 %) gemeldet. Die mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden schwerwiegenden UEs waren ein erhöhter AST-Wert bei 2 Patienten (10,5 %) sowie Fieber, Hyperbilirubinämie, infusionsbedingte Reaktion, erhöhter ALT-Wert, Knochenschmerzen, Hypoxie und Hypotonie bei jeweils einem Patienten (5,3 %) (Tabelle 4-400).

Tabelle 4-400: Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende schwerwiegende UEs in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Insgesamt wurden 86 schwerwiegende UEs bei 42 Patienten (33,1 %) gemeldet. Bei den schwerwiegenden UEs handelte es sich um CRS bei 4 Patienten (3,1 %) sowie um Sepsis, erhöhte ALT-Werte, makulo-papulösen Hautausschlag und Hypotonie bei jeweils 3 Patienten (2,4 %) (Tabelle 4-401).

Tabelle 4-401: Schwerwiegende UEs unabhängig von der Kausalität in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

SOC PT	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
Gefäßerkrankungen	6 (4,7)	7 (4,8)
Hypotonie	3 (2,4)	4 (2,7)
Embolie	1 (0,8)	1 (0,7)
Hypertensive Krise	1 (0,8)	1 (0,7)
Infarkt	1 (0,8)	1 (0,7)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.2.1.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Gesamtzusammenfassung besteht aus den Daten sowohl der Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten als auch der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte.</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>		

Insgesamt wurden 43 schwerwiegende mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs bei 27 Patienten (21,3 %) gemeldet. Die mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden schwerwiegenden UEs waren Fieber bei 8 Patienten (6,3 %), CRS bei 4 Patienten (3,1 %) sowie makulo-papulöser Hautausschlag und Hypotonie bei jeweils 3 Patienten (2,4 %) (Tabelle 4-402).

Tabelle 4-402: Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende schwerwiegende UEs in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten

Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten, sind in Tabelle 4-403 pro Patient aufgeführt.

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

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte: Von den 127 Patienten brachen 9 Patienten (7,1 %) die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von UEs ab. Vier Patienten (3,1 %) hatten mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs, die zum Abbruch des Studienmedikaments führten (Tabelle 4-388).

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

Tabelle 4-403: Unerwünschte Ereignisse, die zum Absetzen des Studienmedikaments führten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

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

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

CXDX: Zyklus X Tag X; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; PT: preferred term; SOC: system organ class; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis
 a: Bezeichnet Ereignisse mit demselben PT, bei denen das Anfangsdatum des späteren Ereignisses einen Tag nach dem Enddatum des früheren Ereignisses liegt oder deren Anfangs- und Enddaten sich überschneiden. Diese wurden bei der Zählung der Anzahl der Ereignisse in den Übersichtstabellen gruppiert.
 Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.
 Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.
 *Zum Schutze der Patientendaten wurde in der Darstellung eine einfache Nummerierung gewählt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Eine Gesamtzusammenfassung der AESIs (LFT-Erhöhung, Hautausschlag) und der Inzidenz von AESIs (LFT-Erhöhung, Hautausschlag) nach Kategorie und PT finden sich in Tabelle 4-404 bzw. Tabelle 4-405 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-406 bzw. Tabelle 4-407 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte. Schwerwiegende AESIs (LFT-Erhöhung, Hautausschlag) sind in Tabelle 4-416 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-417 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte zusammengefasst.

Unter der Behandlung aufgetretene mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-410 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-411 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte nach Kategorie und PT zusammengefasst. UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 sind in Tabelle 4-408 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-409 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte nach Kategorie und PT und zusammengefasst. Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 sind in Tabelle 4-412 für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in Tabelle 4-413 für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte nach Kategorie und PT zusammengefasst. Schwerwiegende mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende UEs von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-418 (Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten) und in Tabelle 4-419 (Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte) nach Kategorie und PT zusammengefasst. UEs von besonderem Interesse sind in Tabelle 4-414 (Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten) und in Tabelle 4-415 (Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte) nach Kategorie und maximalem berichteten Grad zusammengefasst.

Leberfunktionstest (LFT)-Erhöhung

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten:

Bei insgesamt 10 Patienten (52,6 %) traten Ereignisse in der AESI-Kategorie "LFT-Erhöhung" auf (Tabelle 4-404). Von den vordefinierten PTs in dieser Kategorie waren die häufigsten PTs (> 20 % der Patienten) eine erhöhte AST, eine erhöhte ALT und eine erhöhte ALP im Blut (jeweils 26,3 %; Tabelle 4-405). 4 Patienten (21,1 %) hatten Ereignisse des Schweregrads 3 und ein Patient (5,3 %) hatte LFT-Erhöhrungen des Schweregrads 3 und 4; Ereignisse des Schweregrads 5 wurden nicht berichtet (Tabelle 4-404). 3 Patienten (15,8 %) hatten SUEs in der Kategorie der LFT-Erhöhrung. Keine der UEs in der Kategorie der LFT-Erhöhrung führte zum Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament.

Mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende LFT-AESIs traten häufig in der zweiten bis fünften Behandlungswoche auf, und zwar bei 3 (15,8 %) bis 4 (21,1 %) Patienten. Alle mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehenden LFT-AESIs des Grades 3 traten

innerhalb der ersten 5 Behandlungswochen auf und waren in Woche 3 am häufigsten (2 Patienten [10,5 %]).

6 von 14 Patienten (42,9 %), die nach dem RECIST-PD behandelt wurden, hatten AESIs in der Kategorie LFT-Erhöpfung nach RECIST-PD (Tabelle 4-404); bei einem dieser Patienten trat eine mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende Hyperbilirubinämie des Grades 3 auf und ALP war 2 Wochen nach der Dokumentation der PD erhöht.

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte:

Bei insgesamt 56 Patienten (38,4 %) traten Ereignisse in der AESI-Kategorie LFT-Erhöpfung auf (Tabelle 4-406). Von den vordefinierten PTs in dieser Kategorie waren die häufigsten PTs (> 10 % der Patienten) eine erhöhte AST (18,1 %), eine erhöhte ALT (15,0 %) und ein erhöhtes ALP im Blut (10,2 %; Tabelle 4-407). 17 Patienten (13,4%) hatten Ereignisse des Schweregrads 3 oder 4, und es wurden keine Ereignisse des Schweregrads 5 gemeldet (Tabelle 4-406). Acht Patienten hatten eine oder mehrere LFT-AESI der Schweregrade 3 oder 4, die vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, einschließlich AST-Erhöpfung des Schweregrads 3 (5 Patienten), ALT-Erhöpfung des Schweregrads 3 (3 Patienten) sowie AST-Erhöpfung des Schweregrads 4 und GGT-Erhöpfung des Schweregrads 4 (jeweils 1 Patient). Bei 4 Patienten (3,1 %) traten SUEs in der Kategorie LFT-Erhöpfung auf, darunter ALT-Erhöpfung, AST-Erhöpfung, GGT-Erhöpfung, Lebersversagen, Hyperbilirubinämie und cholestatischer Ikterus (Tabelle 4-417). Bei 2 Patienten (1,6 %) traten mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende SUEs auf (ALT erhöht, AST erhöht, GGT erhöht und Hyperbilirubinämie); alle Ereignisse klangen ab. 2 Patienten (1,6 %) brachen die Behandlung mit dem Studienmedikament aufgrund von LFT-AESIs ab (GGT-Erhöpfung Grad 4 und ALP-Erhöpfung Grad 3); keines der Ereignisse wurde vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend eingestuft.

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

16 von 81 Patienten (19,8 %), die nach der RECIST-PD behandelt wurden, hatten AESIs in der Kategorie der LFT-Erhöpfung nach der RECIST-PD; keiner dieser Patienten hatte ein mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes Ereignis vom Grad ≥ 3 (Tabelle 4-406).

Insgesamt traten in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten und in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehende Ereignisse jeglichen Grades in der AESI-Kategorie LFT-Erhöpfung im Allgemeinen während der ersten fünf Behandlungswochen auf, wobei die Häufigkeit und der Schweregrad der Ereignisse in den nachfolgenden Behandlungswochen tendenziell abnahmen. Später wurde ein zahlenmäßiger Anstieg der Häufigkeit von Ereignissen beobachtet, was angesichts der Neigung von UM, in

die Leber zu metastasieren, wahrscheinlich auf das Fortschreiten der Krankheit zurückzuführen ist.

Hautausschlag

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten:

Bei insgesamt 15 Patienten (78,9 %) traten Ereignisse in der AESI-Kategorie Hautausschlag auf (Tabelle 4-404). Von den vordefinierten PTs in dieser Kategorie waren die häufigsten PTs (> 20 % der Patienten) makulöser Hautausschlag (42,1 %), Hautausschlag und Hautabschürfungen (jeweils 26,3 %) sowie pruritischer Hautausschlag und bullöse Dermatitis (jeweils 21,1 %; Tabelle 4-405). Bei fünf Patienten (26,3 %) traten Ereignisse des Schweregrads 3 auf (erythematöser Hautausschlag; makulöser Hautausschlag [3 Ereignisse]; Hautausschlag [5 Ereignisse]); bei allen fünf Patienten wurden die Ereignisse vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Es gab keine Ereignisse mit einem Schweregrad von 4 oder 5. Keine der UEs in der AESI-Kategorie Hautausschlag war schwerwiegend und keine führte zu einer Dosisunterbrechung oder einem Absetzen des Studienmedikaments (Tabelle 4-404).

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

6 von 14 Patienten (42,9 %), die nach dem RECIST-PD behandelt wurden, hatten AESIs in der Kategorie Hautausschlag nach dem RECIST-PD; keiner dieser Patienten hatte ein mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes Ereignis vom Grad ≥ 3 (Tabelle 4-404).

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte:

Bei insgesamt 112 Patienten (88,2 %) traten Ereignisse in der AESI-Kategorie Hautausschlag auf (Tabelle 4-406). Von den vordefinierten PTs in dieser Kategorie waren die häufigsten PTs (> 10 % der Patienten) makulo-papulöser Hautausschlag (40,2 %), Hautausschlag (33,1 %), generalisierter Hautausschlag (23,6 %) und Hautabschälung (22,0 %; Tabelle 4-407). Bei 20 Patienten (15,7 %) traten Ereignisse des Schweregrads 3 auf; alle Ereignisse wurden vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Es wurden keine Ereignisse der Schweregrade 4 oder 5 gemeldet. Die häufigsten AESIs der Kategorie Hautausschlag mit Schweregrad 3 waren makulo-papulöser Hautausschlag (16 Patienten, 11,0 %) und Hautausschlag (4 Patienten, 2,7 %). Bei 4 Patienten (3,1 %) traten SUEs in der Kategorie Hautausschlag auf, darunter makulo-papulöser und generalisierter Hautausschlag (Tabelle 4-417); alle SUEs wurden vom Prüfarzt als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend bewertet. Bei drei Patienten wurde die Dosis aufgrund eines

Hautausschlags unterbrochen. Keine der UEs in der Kategorie Hautausschlag führte zu einem Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament (Tabelle 4-406).

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

22 von 81 Patienten (27,2 %), die nach der RECIST-PD behandelt wurden, hatten AESIs in der Kategorie Hautausschlag nach der RECIST-PD; keiner dieser Patienten hatte ein mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehendes Ereignis von Grad ≥ 3 (Tabelle 4-406).

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

Zytokin-Freisetzungssyndrom

Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten:

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

Basierend auf der Beurteilung durch den Sponsor trat bei 18 Patienten (94,7 %) ein CRS auf, darunter 3 (15,8 %) mit CRS Grad 1 und 15 (78,9 %) mit CRS Grad 2 (Tabelle 4-414). Es gab keine vom Sponsor bestätigten CRS-Ereignisse von Grad ≥ 3 .

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte:

Basierend auf der Bewertung des Prüfarztes berichteten 10 Patienten (7,9 %) über CRS-Ereignisse, darunter 2 (1,6 %) mit CRS Grad 3. Es gab keine CRS-Ereignisse der Grade 4 oder 5. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse von CRS wurden von 4 Patienten (3,1 %) gemeldet. Alle CRS-Ereignisse wurden als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen (Tabelle 4-393) und alle Ereignisse klangen ab.

Basierend auf der Entscheidung des Sponsors trat bei 109 Patienten (85,5 %) ein CRS auf, darunter 4 (3,1 %) mit CRS Grad 3 und 1 (0,8 %) mit CRS Grad 4 (Tabelle 4-415). Es gab keine vom Sponsor bestätigten CRS-Ereignisse des Grades 5.

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

- Beim ersten Patienten trat am ersten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS vom Grad 3 (CRS Grad 4 nach Entscheidung des Sponsors) auf. Zu den gleichzeitigen UEs gehörten Fieber Grad 1, Hypotonie Grad 4 und multiple Organdysfunktion Grad 4. Der Patient erhielt eine Behandlung mit intravenöser Flüssigkeit, gefolgt von intravenösen Steroiden, Tocilizumab und Vasopressoren und wurde zur Unterstützung der Atmung intubiert. Das CRS-Ereignis klang 2 Tage später ab. Das Studienmedikament wurde aufgrund der multiplen Organfunktionsstörung abgesetzt.

- Beim zweiten Patienten trat am zweiten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS vom Grad 1 CRS auf. Zu den Symptomen des CRS gehörten leichtes Fieber, Schüttelfrost Grad 1 und Übelkeit Grad 1. Der für die Verabreichung geplante Krankenhausaufenthalt wurde zur Beobachtung und Behandlung der Symptome verlängert. Das CRS-Ereignis klang 2 Tage später ab. Der Patient setzte die Behandlung fort und erhielt insgesamt 52 Dosen Tebentafusp, bevor die Behandlung aufgrund des Fortschreitens der Krankheit abgebrochen wurde.

- Beim dritten Patienten trat am zweiten Tag des ersten Zyklus ein nicht schwerwiegendes UE mit CRS vom Grad 1 und am achten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS auf. Zu den Symptomen des CRS gehörten Fieber und Schüttelfrost. Der für die Verabreichung geplante Krankenhausaufenthalt wurde zur Beobachtung und Behandlung der Symptome verlängert. Das CRS-Ereignis klang 2 Tage später ab. Der Patient setzte die Behandlung fort und erhielt insgesamt 52 Dosen Tebentafusp, bevor die Behandlung auf ärztliche Entscheidung hin abgebrochen wurde.

- Beim vierten Patienten trat am ersten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS vom Grad 2 auf. Zu den Symptomen des CRS gehörten Fieber Grad 1, Hypotonie Grad 2, Übelkeit Grad 1, Erbrechen Grad 1 und Rigor. Der für die Verabreichung geplante Krankenhausaufenthalt wurde zur Beobachtung verlängert. Der Patient wurde mit intravenöser Flüssigkeit, Paracetamol und intravenösem Methylprednisolon behandelt. Der geplante Krankenhausaufenthalt für die Verabreichung wurde verlängert. Das CRS-Ereignis klang 2 Tage später ab. Zum Stichtag der primären Analyse wurde der Patient im Zyklus 27 weiter behandelt.

- Beim fünften Patienten trat am ersten Tag des ersten Zyklus ein SUE mit CRS vom Grad 2 (Grad 3 CRS nach Entscheidung des Sponsors) auf, mit einem gleichzeitigen SUE mit Vorhofflimmern vom Grad 4. Der Patient wurde mit intravenöser Flüssigkeit, Paracetamol, intravenösem Methylprednisolon und Sauerstoff (15 l über Maske) behandelt. Das CRS-Ereignis klang am nächsten Tag ab. Das Studienmedikament wurde wegen des Auftretens von Vorhofflimmern abgesetzt.

- Beim sechsten Patienten traten am achten Tag des ersten Zyklus nicht schwerwiegende Ereignisse wie Dyspnoe (Grad 3), Hypotonie (Grad 3) und Fieber (Grad 2) (Grad 3 CRS nach Einschätzung des Sponsors) auf, mit einem gleichzeitigen SUE einer linksventrikulären Dysfunktion. Weitere Symptome waren Schüttelfrost und Tachykardie. Das Fieber klang noch am selben Tag ab; Dyspnoe und Hypotonie verschwanden einen Tag später. Das Studienmedikament wurde aufgrund der linksventrikulären Funktionsstörung abgesetzt.

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

Tabelle 4-404: UEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

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

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

Tabelle 4-405: UEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

Tabelle 4-406: UEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

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

Tabelle 4-407: UEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

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

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

ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis

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

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.

Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.

UEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert

Tabelle 4-408: UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie UE von besonderem Interesse PT	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 µg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 µg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 µg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 µg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
LFT-Erhöhung	0	2 (33,3)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	2 (50,0)	0	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Erhöhte Blut-ALP	0	1 (16,7)	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Leberversagen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Hautausschlag	2 (66,7)	0	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Hautausschlag	0	0	0	2 (33,3)	2 (10,5)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	1 (16,7)	2 (10,5)
Blase	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.4.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>UEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>					

Tabelle 4-409: UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie UE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöhung	17 (13,4)	22 (15,1)
Erhöhte AST	8 (6,3)	11 (7,5)
Erhöhte ALT	5 (3,9)	7 (4,8)
Erhöhte Blut-ALP	2 (1,6)	4 (2,7)
Hyperbilirubinämie	4 (3,1)	5 (3,4)
Hypoalbuminämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Bilirubin im Blut erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Erhöhte GGT	5 (3,9)	5 (3,4)
Aszites	2 (1,6)	2 (1,4)
Leberversagen	1 (0,8)	2 (1,4)
Hautausschlag	20 (15,7)	25 (17,1)
Makulo-papulöser Hautausschlag	16 (12,6)	16 (11,0)
Hautausschlag	2 (1,6)	4 (2,7)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Akneiforme Dermatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Erythematöser Hautausschlag	0	1 (0,7)

Kategorie UE von besonderem Interesse	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)
Hautausschlag		
Pruritischer Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Makulöser Hautausschlag	0	2 (1,4)
Blase	0	1 (0,7)
Urtikaria	1 (0,8)	1 (0,7)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.4.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>UEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert.</p>		

Tabelle 4-410: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie UE von besonderem Interesse PT	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 µg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 µg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 µg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 µg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	0	2 (33,3)	3 (75,0)	2 (33,3)	7 (36,8)
Erhöhte AST	0	2 (33,3)	2 (50,0)	0	4 (21,1)
Erhöhte ALT	0	2 (33,3)	2 (50,0)	1 (16,7)	5 (26,3)
Erhöhte Blut-ALP	0	1 (16,7)	0	2 (33,3)	3 (15,8)
Hyperbilirubinämie	0	0	2 (50,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Leberschmerzen	0	0	2 (50,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	6 (100,0)	15 (78,9)
Makulo-papulöser Hautausschlag	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Hautausschlag	0	1 (16,7)	2 (50,0)	2 (33,3)	5 (26,3)
Hautablösung	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Akneiforme Dermatitis	1 (33,3)	0	0	1 (25,0)	2 (10,5)
Pruritischer Hautausschlag	0	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	2 (33,3)	8 (42,1)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	1 (16,7)	0	0	2 (10,5)
Bullöse Dermatitis	0	2 (33,3)	2 (50,0)	0	4 (21,1)
Blase	1 (33,3)	0	0	1 (25,0)	2 (10,5)
Papulöser Hautausschlag	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	3 (15,8)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 µg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 µg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 µg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 µg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
Kategorie UE von besonderem Interesse					
PT					
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend					
Palmar-plantares Erythrodyssästhesie- Syndrom	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Knötchen	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Allergische Dermatitis	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.3.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>UEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>					

Tabelle 4-411: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie UE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	27 (21,3)	34 (23,3)
Erhöhte AST	14 (11,0)	18 (12,3)
Erhöhte ALT	11 (8,7)	16 (11,0)
Erhöhte Blut-ALP	5 (3,9)	8 (5,5)
Hyperbilirubinämie	5 (3,9)	8 (5,5)
Leberschmerzen	4 (3,1)	7 (4,8)
Bilirubin im Blut erhöht	3 (2,4)	3 (2,1)
Erhöhte GGT	2 (1,6)	2 (1,4)
Hypoalbuminämie	2 (1,6)	2 (1,4)
Hepatische Enzyme erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Leberfunktionstest erhöht	1 (0,8)	1 (0,7)
Erhöhte Transaminasen	1 (0,8)	1 (0,7)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	111 (87,4)	126 (86,3)
Makulo-papulöser Hautausschlag	50 (39,4)	51 (34,9)
Hautausschlag	39 (30,7)	44 (30,1)
Generalisierter Hautausschlag	30 (23,6)	30 (20,5)
Hautablösung	28 (22,0)	29 (19,9)
Akneiforme Dermatitis	8 (6,3)	10 (6,8)
Pruritischer Hautausschlag	5 (3,9)	9 (6,2)
Makulöser Hautausschlag	0	8 (5,5)
Erythematöser Hautausschlag	5 (3,9)	7 (4,8)
Bullöse Dermatitis	1 (0,8)	5 (3,4)
Blase	2 (1,6)	4 (2,7)

Kategorie UE von besonderem Interesse	Phase-II-Dosis-Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
PT	n (%)	n (%)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	27 (21,3)	34 (23,3)
Papulöser Hautausschlag	1 (0,8)	4 (2,7)
Palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom	2 (1,6)	3 (2,1)
Knötchen	1 (0,8)	2 (1,4)
Urtikaria	2 (1,6)	2 (1,4)
Allergische Dermatitis	0	1 (0,7)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.3.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>UEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>		

Tabelle 4-412: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie UE von besonderem Interesse	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 µg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 µg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 µg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 µg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	0	1 (16,7)	2 (50,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	2 (50,0)	0	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Erhöhte Blut-ALP	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (25,0)	1 (5,3)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	2 (66,7)	0	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Hautausschlag	0	0	0	2 (33,3)	2 (10,5)
Makulöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	1 (25,0)	2 (10,5)
Erythematöser Hautausschlag	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
Blase	1 (33,3)	0	0	0	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.5.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>UEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>					

Tabelle 4-413: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende UEs von besonderem Interesse vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie UE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	8 (6,3)	12 (8,2)
Erhöhte AST	6 (4,7)	9 (6,2)
Erhöhte ALT	3 (2,4)	5 (3,4)
Erhöhte Blut-ALP	0	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	1 (0,8)	2 (1,4)
Erhöhte GGT	2 (1,6)	2 (1,4)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	20 (15,7)	25 (17,1)
Makulo-papulöser Hautausschlag	16 (12,6)	16 (11,0)
Hautausschlag	2 (1,6)	4 (2,7)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Akneiforme Dermatitis	1 (0,8)	1 (0,7)
Pruritischer Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
Makulöser Hautausschlag	0	2 (1,4)
Erythematöser Hautausschlag	0	1 (0,7)
Blase	0	1 (0,7)
Urtikaria	1 (0,8)	1 (0,7)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.5.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>UEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert.</p>		

Tabelle 4-414: UEs von besonderem Interesse nach Kategorie und höchstem berichteten Grad in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
UE-Kategorie	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 µg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 µg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 µg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 µg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
Maximal berichteter Grad ^a	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Jegliches UE von besonderem Interesse					
Gesamt ^b	3 (100,0)	6 (100,0)	4 (100,0)	6 (100,0)	19 (100,0)
Grad 0 ^c	0	0	0	0	0
Grad 1	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Grad 2	1 (33,3)	3 (50,0)	2 (50,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
Grad 3	2 (66,7)	2 (33,3)	1 (25,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
Grad 4	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Grad 5	0	0	0	0	0
UE von besonderem Interesse der Kategorie: Zytokin-Freisetzungssyndrom					
Jegliches UE von besonderem Interesse					
Gesamt ^b	3 (100,0)	5 (83,3)	4 (100,0)	6 (100,0)	18 (94,7)
Grad 0 ^c	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Grad 1	0	1 (16,7)	0	2 (33,3)	3 (15,8)
Grad 2	3 (100,0)	4 (66,7)	4 (100,0)	4 (66,7)	15 (78,9)
Grad 3	0	0	0	0	0
Grad 4	0	0	0	0	0
Grad 5	0	0	0	0	0
UE von besonderem Interesse der Kategorie: LFT-Erhöhung					
Jegliches UE von besonderem Interesse					
Gesamt ^b	1 (33,3)	3 (50,0)	3 (75,0)	3 (50,0)	10 (52,6)
Grad 0 ^c	2 (66,7)	3 (50,0)	1 (25,0)	3 (50,0)	9 (47,4)
Grad 1	1 (33,3)	0	1 (25,0)	2 (33,3)	4 (21,1)
Grad 2	0	1 (16,7)	0	0	1 (5,3)
Grad 3	0	2 (33,3)	1 (25,0)	1 (16,7)	4 (21,1)
Grad 4	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Grad 5	0	0	0	0	0

Phase-I-Dosis-Eskalation					
	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 µg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 µg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 µg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 µg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
UE-Kategorie	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Maximal berichteter Grad ^a	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
UE von besonderem Interesse der Kategorie: Hautausschlag					
Jegliches UE von besonderem Interesse					
Gesamt ^b	2 (66,7)	4 (66,7)	3 (75,0)	6 (100,0)	15 (78,9)
Grad 0 ^c	1 (33,3)	2 (33,3)	1 (25,0)	0	4 (21,1)
Grad 1	0	2 (33,3)	0	0	2 (10,5)
Grad 2	0	2 (33,3)	3 (75,0)	3 (50,0)	8 (42,1)
Grad 3	2 (66,7)	0	0	3 (50,0)	5 (26,3)
Grad 4	0	0	0	0	0
Grad 5	0	0	0	0	0
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.8.1.</p> <p>ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da die Dosis bei der Vorbereitung der Studie ursprünglich zu hoch angesetzt wurde.</p> <p>a: Die CTCAE-Einstufung wird für Hautausschlag und LFT-Erhöhung verwendet. Für CRS werden die ASTCT Consensus Grading Criteria verwendet.</p> <p>b: Gesamt = Gesamtzahl der Patienten mit den UE von besonderem Interesse (Grad 1 bis 5).</p> <p>c: Grad 0 = Kein UE von besonderem Interesse</p> <p>Jeder Patient wurde nur mit dem maximalen gemeldeten Grad für jede AESI-Kategorie dargestellt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse definiert, die ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung auftraten, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>					

Tabelle 4-415: UEs von besonderem Interesse nach Kategorie und höchstem berichteten Grad in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

UE-Kategorie	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Maximal berichteter Grad ^a	n (%)	n (%)
Jegliches UE von besonderem Interesse		
Gesamt ^b	127 (100,0)	146 (100,0)
Grad 0 ^c	0	0
Grad 1	25 (19,7)	26 (17,8)
Grad 2	63 (49,6)	72 (49,3)
Grad 3	33 (26,0)	41 (28,1)
Grad 4	6 (4,7)	7 (4,8)
Grad 5	0	0
UE von besonderem Interesse der Kategorie: Zytokin-Freisetzungssyndrom		
Jegliches UE von besonderem Interesse		
Gesamt ^b	109 (85,8)	127 (87,0)
Grad 0 ^c	18 (14,2)	19 (13,0)
Grad 1	42 (33,1)	45 (30,8)
Grad 2	62 (48,8)	77 (52,7)
Grad 3	4 (3,1)	4 (2,7)
Grad 4	1 (0,8)	1 (0,7)
Grad 5	0	0
UE von besonderem Interesse der Kategorie: LFT-Erhöhung		
Jegliches UE von besonderem Interesse		
Gesamt ^b	46 (36,2)	56 (38,4)
Grad 0 ^c	81 (63,8)	90 (61,6)
Grad 1	20 (15,7)	24 (16,4)
Grad 2	9 (7,1)	10 (6,8)
Grad 3	11 (8,7)	15 (10,3)
Grad 4	6 (4,7)	7 (4,8)
Grad 5	0	0

UE-Kategorie	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127)	Gesamt (n = 146)
Maximal berichteter Grad ^a	n (%)	n (%)
UE von besonderem Interesse der Kategorie: Hautausschlag		
Jegliches UE von besonderem Interesse		
Gesamt ^b	112 (88,2)	127 (87,0)
Grad 0 ^c	15 (11,8)	19 (13,0)
Grad 1	51 (40,2)	53 (36,3)
Grad 2	41 (32,3)	49 (33,6)
Grad 3	20 (15,7)	25 (17,1)
Grad 4	0	0
Grad 5	0	0
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.8.1.</p> <p>ASTCT: American Society for Transplantation and Cellular Therapy; CRS: cytokine release syndrome; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, da die Dosis bei der Vorbereitung der Studie ursprünglich zu hoch angesetzt wurde.</p> <p>a: Die CTCAE-Einstufung wird für Hautausschlag und LFT-Erhöhung verwendet. Für CRS werden die ASTCT Consensus Grading Criteria verwendet.</p> <p>b: Gesamt = Gesamtzahl der Patienten mit den UE von besonderem Interesse (Grad 1 bis 5).</p> <p>c: Grad 0 = Kein UE von besonderem Interesse</p> <p>Jeder Patient wurde nur mit dem maximalen gemeldeten Grad für jede AESI-Kategorie dargestellt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p>		

Tabelle 4-416: Schwerwiegende UEs von besonderem Interesse unabhängig von der Kausalität in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie UE von besonderem Interesse PT	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 µg (n = 3) n (%)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 µg (n = 6) n (%)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 µg (n = 4) n (%)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 µg (n = 6) n (%)	Gesamt (n = 19) n (%)
LFT-Erhöhung	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.6.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>					

Tabelle 4-417: Schwerwiegende UEs von besonderem Interesse unabhängig von der Kausalität in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie UE von besonderem Interesse PT	Phase-II-Dosis- Expansion (n = 127) n (%)	Gesamt (n = 146) n (%)
LFT-Erhöhung	4 (3,1)	7 (4,8)
Erhöhte ALT	3 (2,4)	4 (2,7)
Erhöhte AST	2 (1,6)	4 (2,7)
Erhöhte GGT	2 (1,6)	2 (1,4)
Leberversagen	1 (0,8)	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	0	1 (0,7)
Cholestatischer Ikterus	1 (0,8)	1 (0,7)
Hautausschlag	4 (3,1)	4 (2,7)
Makulo-papulöser Hautausschlag	3 (2,4)	3 (2,1)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)
<p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p> <p>UEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert</p>		

Tabelle 4-418: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende UEs von besonderem Interesse in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Phase-I-Dosis-Eskalation					
Kategorie UE von besonderem Interesse	Kohorte 1: Tebenta- fusp 54 µg (n = 3)	Kohorte 2: Tebenta- fusp 64 µg (n = 6)	Kohorte 3: Tebenta- fusp 73 µg (n = 4)	Kohorte 4: Tebenta- fusp 68 µg (n = 6)	Gesamt (n = 19)
PT	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	0	1 (16,7)	1 (25,0)	1 (16,7)	3 (15,8)
Erhöhte ALT	0	0	1 (25,0)	0	1 (5,3)
Erhöhte AST	0	1 (16,7)	1 (25,0)	0	2 (10,5)
Hyperbilirubinämie	0	0	0	1 (16,7)	1 (5,3)
<p>Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.7.</p> <p>Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; SOC: system organ class; UE: unerwünschtes Ereignis</p> <p>a: Vom Prüfer als möglicherweise mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend oder in Zusammenhang stehend eingestuft.</p> <p>Die Kohorten wurden umbenannt, um die tatsächliche Dosis und nicht die theoretische Höchstdosis widerzuspiegeln, was auf anfängliche Überschätzungen bei der Dosisfindung zurückzuführen ist.</p> <p>Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.</p> <p>Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p>Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.</p>					

Tabelle 4-419: In Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehende schwerwiegende UEs von besonderem Interesse in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte und der gesamten Studienpopulation, aufgeschlüsselt nach Systemorganklasse (SOC) und bevorzugtem Begriff (PT) – IMCgp100-102 (Sicherheits-Analyse-Set)

Kategorie UE von besonderem Interesse	Phase-II-Dosis- Expansion	Gesamt
PT	(n = 127)	(n = 146)
	n (%)	n (%)
LFT-Erhöhung, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	2 (1,6)	5 (3,4)
Erhöhte ALT	2 (1,6)	3 (2,1)
Erhöhte AST	1 (0,8)	3 (2,1)
Erhöhte GGT	1 (0,8)	1 (0,7)
Hyperbilirubinämie	0	1 (0,7)
Hautausschlag, in Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend	4 (3,1)	4 (2,7)
Makulo-papulöser Hautausschlag	3 (2,4)	3 (2,1)
Generalisierter Hautausschlag	1 (0,8)	1 (0,7)

Die Daten stammen aus dem Dokument M4A_IMCgp100-102_CSR 1-0_Primary Analysis_All Tables_Figures.pdf, Table 14.3.3.7.

Es werden lediglich Datensätze mit $n \geq 1$ dargestellt.

ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GGT: Gamma-Glutamyltransferase; LFT: Leberfunktionstest; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred term; UE: unerwünschtes Ereignis

Patienten mit mehreren UEs pro SOC oder PT wurden in jeder Zeile nur einmal gezählt.

Unerwünschte Ereignisse wurden mit MedDRA v22.0 kodiert.

Als unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse wurden alle unerwünschten Ereignisse mit einem Anfangsdatum ab dem Tag der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu 90 Tagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer alternativen Krebstherapie nach Abbruch der Behandlung definiert, je nachdem, was zuerst eintrat.

Die Anzahl (%) der Patienten wurde für SOC alphabetisch und für PT nach absteigender Häufigkeit sortiert. Bei einem Patienten konnten unter einer bestimmten SOC ein oder mehrere PTs gemeldet worden sein.

UEs von besonderem Interesse für Tebentafusp waren Hautausschlag und LFT-Erhöhung. Diese wurden durch eine vom Sponsor zur Verfügung gestellte Liste bevorzugter Begriffe spezifiziert

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde außer in Deutschland in Studienzentren in Kanada, Spanien, im Vereinigten Königreich und in den USA durchgeführt. Es liegen keine Hinweise auf biodynamische oder kinetische Unterschiede zwischen den einzelnen Bevölkerungsgruppen und in Bezug auf Deutschland in dem Maße vor, dass sie sich deutlich auf die Studienergebnisse auswirken würden. Außerdem decken sich die in der Studie beschriebenen Interventionen mit den Empfehlungen der nationalen Leitlinien. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die

Ergebnisse unter Berücksichtigung der Unsicherheit, die mit der Übertragbarkeit klinischer Daten assoziiert ist, grundsätzlich auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

4.3.2.3.4 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.5.**

Tabelle 4-420 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte – Studie IMCgp100-102

Endpunkt Studie	Alter	Absolute Neutrophilenzahl (Baseline)	Geschlecht	Herkunft	Region
Gesamtüberleben					
IMCgp100-102	•	•	•	•	•
Endpunkt Studie	ECOG-Performance-Status	LDH (Baseline)	Größte Lebermetastase	Vorherige Therapie	Bestes Ansprechen auf vorherige Therapie
Gesamtüberleben					
IMCgp100-102	•	•	•	•	•
Endpunkt Studie	Frühere immunonkologische Checkpoint-Inhibitoren	Alkalische Phosphatase (Baseline)	Vorherige Immuntherapie	Hautausschlag	
Gesamtüberleben					
IMCgp100-102	•	•	•	•	
ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase					

Für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte wurden Subgruppenanalysen zu OS durchgeführt. Tabelle 4-421 fasst die wichtigsten Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach Behandlungsgruppen zusammen. In den Subgruppen Alter und Geschlecht überschneiden sich die Konfidenzintervalle, so dass kein sinnvoller Vergleich möglich ist. Die medianen OS-Punktschätzungen des ECOG-Performance-Status waren bei Patienten mit einem ECOG-Leistungsstatus von Grad 0 höher als bei Patienten mit Grad ≥ 1 . Bezüglich LDH waren die OS-Punktschätzungen in der \leq ULN-Gruppe höher als in der $>$ ULN-Gruppe. In der Subgruppe der größten Lebermetastase waren die OS-Punktschätzungen in der Gruppe mit Metastasen < 3 cm höher als in der Gruppe mit Metastasen ≥ 3 cm. In der Subgruppe ALP waren die OS-Punktschätzungen in der \leq ULN-Gruppe höher als in der $>$ ULN-Gruppe. Die 95 %-KI für OS überschneiden sich nicht, so dass aussagekräftige Unterschiede zu erkennen sind.

Tabelle 4-421: Gesamtüberleben nach Subgruppe für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (Gesamtanalyse-Set) – Studie IMCgp100-102

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	OS	
	Medianes OS (95 %-KI), Monate	12-Monats-OS-Rate, %
Alter		
< 65 Jahre (n = 80)	21,2 (14,1; 34,2)	67,8
≥ 65 Jahre (n = 47)	12,8 (7,9; 16,8)	51,4
Absolute Lymphozytenzahl (Baseline)		
< 1,0 x 10 ⁹ /l (n = 25)	10,3 (6,3; 13,4)	42,3
≥ 1,0 x 10 ⁹ /l (n = 102)	21,2 (13,8; NK)	66,2
Geschlecht		
Männlich (n = 63)	13,54 (11,34; 17,68)	59,2
Weiblich (n = 64)	21,32 (12,22; NK)	64,4
Herkunft		
Weiß (n = 126)	16,76 (12,88; 21,32)	62,3
Nicht weiß (n = 1)	11,43 (NK, NK)	0,0
Region		
Nordamerika (n = 94)	16,82 (12,81; 22,54)	61,8
Europa (n = 33)	13,41 (7,43; 34,23)	62,2
ECOG-Performance-Status		
Grad 0 (n = 89)	16,99 (12,88; 34,23)	65,5
Grad ≥ 1 (n = 38)	13,41 (7,43; 22,54)	53,0
LDH (Baseline)		
≤ ULN (n=53)	28,62 (17,68; NK)	86,2
> ULN (n = 74)	10,97 (7,43; 13,11)	44,5
Größte Lebermetastase		
< 3 cm (n = 43)	34,23 (16,99; 34,23)	74,1
≥ 3cm (n = 69)	12,26 (9,39; 15,24)	52,7
Keine Lebermetastase (n = 15)	17,68 (6,08; NK)	66,7
Vorherige Therapie		
Kombinierte systemische Therapie und ≥ 1 lebergerichtete Therapie (n = 36)	21,32 (11,59; 34,234)	66,7
Nur systemische Therapie (n = 70)	14,13 (11,43; NK)	59,9
Nur lebergerichtete Therapie (n = 21)	13,54 (6,34; NK)	59,4

Subgruppe (Anzahl der Patienten für Tebentafusp, Vergleichstherapie)	OS	
	Medianes OS (95 %-KI), Monate	12-Monats-OS-Rate, %
Bestes Ansprechen auf vorherige Therapie		
Vollständige/partielle Remission (n = 18)	NK (11,60; NK)	72,2
Stabile Erkrankung (n = 53)	17,68 (12,81; 28,62)	66,8
Krankheitsprogression/nicht zutreffend/nicht auswertbar/fehlend (n = 56)	13,11 (10,32; 16,82)	53,5
Frühere immunonkologische Checkpoint-Inhibitoren		
Refraktär gegenüber vorherigen Checkpoint-Inhibitoren (n = 61)	14,13 (10,97; 17,68)	59,6
Rückfall nach vorherigen Checkpoint-Inhibitoren (n = 29)	28,62 (13,41; NC)	75,9
Kein vorheriger Checkpoint-Inhibitor (n = 37)	12,88 (7,43; NC)	54,0
Alkalische Phosphatase (Baseline)		
≤ ULN (n = 90)	21,3 (16,8; NC)	72,7
> ULN (n = 37)	8,476 (3,9; 12,2)	34,6
Vorherige Immuntherapie		
Ja (n = 93)	16,756 (12,813; 22,538)	62,8
Nein (n = 34)	13,536 (6,998; NK)	59,2
Hautausschlag		
Hautausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn (n = 81)	22,538 (16,756; NK)	72,4
Kein Haut Hautausschlag innerhalb von 7 Tagen nach Behandlungsbeginn (n = 46)	10,316 (6,637; 12,813)	42,5
KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; NK: nicht kalkulierbar; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal		

In Abbildung 51 sind Forest-Plots für Gesamtüberleben (OS) dargestellt.

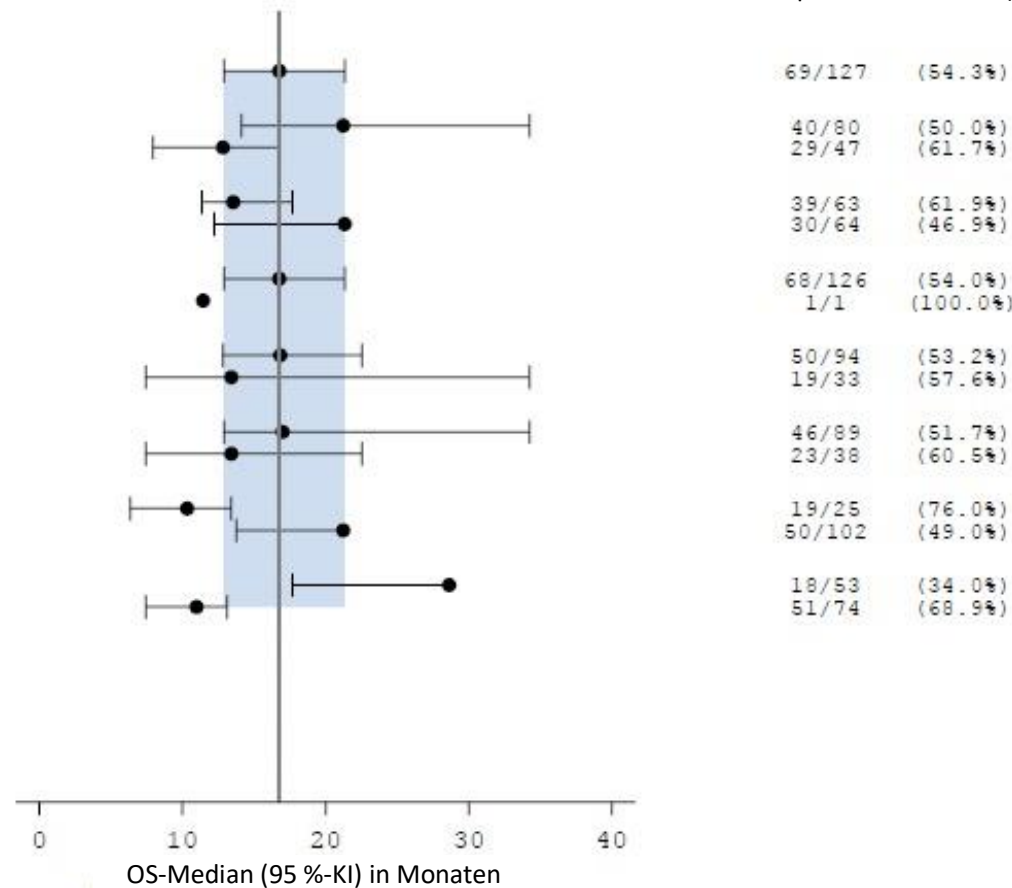
Gesamtüberleben (OS)

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (n = 127)

Alle Patienten

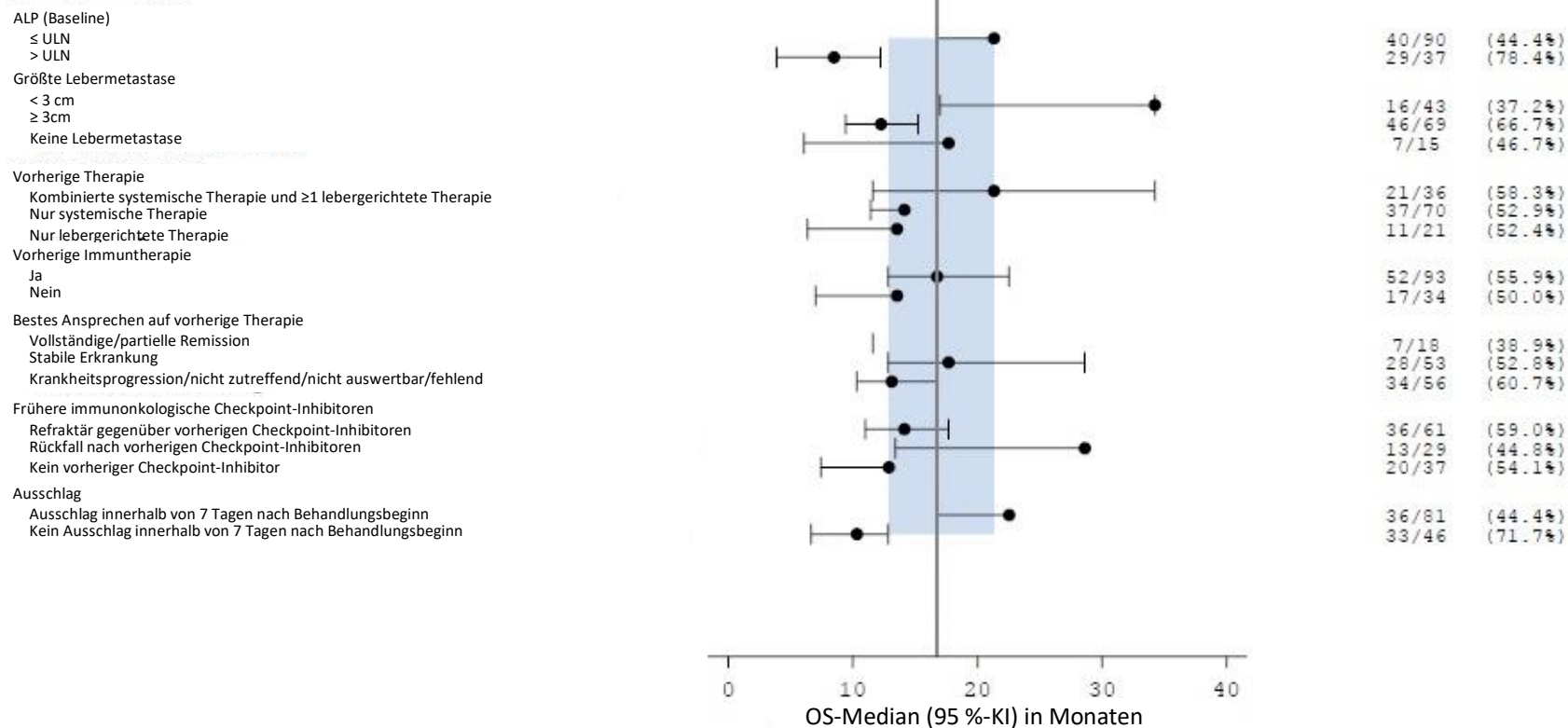
- Alter
 - < 65 Jahre
 - ≥ 65 Jahre
- Geschlecht
 - Männlich
 - Weiblich
- Herkunft
 - Weiß
 - Nicht weiß
- Region
 - Nord-Amerika
 - Europa
- ECOG-Performance-Status (Baseline)
 - Grad 0
 - Grad ≥ 1
- Absolute Lymphozytenzahl
 - < 1,0 x 10⁹/l
 - ≥ 1,0 x 10⁹/l
- LDH (Baseline)
 - ≤ ULN
 - > ULN



Gesamtüberleben (OS)

Anzahl der Patienten mit Ereignis (%)

Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte (n = 127)



ALP: Alkalische Phosphatase; KI: Konfidenzintervall; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; LDH: Laktatdehydrogenase; OS: overall survival; ULN: upper limit of normal

Abbildung 51: Wirksamkeits-Subgruppenanalyse – Forest Plot für Gesamtüberleben unter Verwendung unabhängiger zentraler Überprüfungsdaten – Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte – Studie IMCgp100-102

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-422: Studienpool – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verfügbare Quellen
IMCgp100-102	Studienberichte: (Immunocore Ltd., 2021b) Studienregistereinträge: (ClinicalTrials.gov, 2016, EU Clinical Trials Register, 2016, ICTRP, 2015, ICTRP, 2015b) Publikationen: (Carvajal et al., 2022b, Liu et al., 2022, Martinez-Perez et al., 2021, Carvajal et al., 2022a)

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Bei der Studie IMCgp100-202 handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studie. Diese ist der höchsten Evidenzstufe I b „randomisierte klinische Studien“ zuzuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a). Details zum Studiendesign der RCT IMCgp100-202 sind in Abschnitt 4.3.1.2.1 dargestellt.

Die RCT IMCgp100-202 wurde seitens des G-BA akzeptiert und auf Grundlage dieser Studienergebnisse hat der G-BA für Tebentafusp am 20. Oktober 2022 einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen beschieden (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b).

Nach der ersten Zwischenanalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls war es Patienten im Kontrollarm erlaubt, zu einer Behandlung mit Tebentafusp zu wechseln. Mögliche Verzerrungsaspekte werden auch in Abschnitt 4.3.1.2.2 besprochen.

Studie IMCgp100-102 ist eine offene, multizentrische Phase-I/II-Studie. Diese lässt sich aufgrund des Fehlens eines Vergleichsarmes der Evidenzstufe IV „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ zuordnen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a) und unterliegt damit per se einem hohen Verzerrungspotenzial. Im Folgenden wird auf die im vorliegenden Dossier getroffene Wahl der Endpunkte näher eingegangen.

Laut 5. Kapitel der G-BA-Verfahrensordnung, § 3 „Nutzen und Zusatznutzen“, Absatz 1, ist „der Nutzen eines Arzneimittels [...] der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich [...] der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen

oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a). Die drei Endpunkte Gesamtüberleben, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit und Verträglichkeit werden vom Antragsteller ebenfalls für die vorliegende Nutzenbewertung als patientenrelevant erachtet.

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten, dargestellt durch den Studienendpunkt Gesamtüberleben, ist von unmittelbarer Patientenrelevanz und stellt neben der Reduktion tumorbedingter Symptome und dem Erhalt der Lebensqualität ein wichtiges Ziel neuer Therapieansätze bei einer Erkrankung wie dem metastasierten uvealen Melanom ohne Perspektive auf Heilung dar. Die Gesamtüberlebenszeit gilt als wichtigstes Maß für den klinischen Nutzen in randomisierten klinischen Studien in diesem Therapiebereich (Korn et al., 2011).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Auf der Grundlage der in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten und im Folgenden zusammengefassten Ergebnisse der RCT IMCgp100-202 wird der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Tebentafusp aus den Ergebniskategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit abgeleitet. Die Analysen sind unterteilt in die Primäranalyse (Oktober 2020) und der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) zusammengefasst. Die Daten aus der 3-Jahres-Analyse (Hassel et al., 2023b) haben rein deskriptiven Charakter.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Tebentafusp gegenüber der zVT (Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe) beschrieben.

Tabelle 4-423 gibt einen Überblick über die Ergebnisse der Primäranalyse (Oktober 2020).

Mortalität (Gesamtüberleben) (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1)

Das Gesamtüberleben (engl. *overall survival*, OS), basierend auf der präspezifizierten Anzahl an Ereignissen, war der primäre Endpunkt der klinischen Studie IMCgp100-202. Die Ergebnisse der Studie IMCgp100-202 für den Endpunkt "Gesamtüberleben (OS)" als Ergebnis für die Kategorie "Mortalität" zeigten einen klaren, statistisch signifikanten (Signifikanzniveau: $\alpha = 0,05$) und bisher unerreichten Vorteil für Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes. Die Überlegenheit von Tebentafusp in Bezug auf das Gesamtüberleben zeigte sich durchgängig in der Primäranalyse (Oktober 2020) und in der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).

Im Intention-to-treat (ITT) -Analyse-Set der Primäranalyse (Oktober 2020), basierend auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 14,1 Monaten und 150 Todesfällen (87 [34,5 %] im Tebentafusp-Arm und 63 [50,0 %] im Vergleichstherapie-Arm), wurde bei Patienten, die Tebentafusp erhielten, eine 49 %-ige Verringerung des Sterberisikos im Vergleich zur Vergleichstherapie beobachtet, mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,51 (95 %-Konfidenzintervall [KI]: 0,37; 0,71; $p < 0,0001$) für das Gesamtüberleben. Das mediane Gesamtüberleben (Kaplan-Meier-Schätzungen) war im Tebentafusp-Arm länger (21,7 Monate; 95 %-KI: 18,6; 28,6) als im Vergleichstherapie-Arm (16,0 Monate; 95 %-KI: 9,7; 18,4). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist statistisch signifikant ($p < 0,001$) und klinisch relevant mit im Median beinahe 6 zusätzlichen Lebensmonaten. Die Gesamtüberlebensraten (Kaplan-Meier-Schätzungen) für Tebentafusp und die Vergleichstherapie betragen 73,2 % bzw. 58,5 % nach 12 Monaten und 44,8 % bzw. 20,3 % nach 24 Monaten. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen sind statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls von 0,71 führt beim Endpunkt Gesamtüberleben zur Ausmaßkategorie „erheblich“.

Aufgrund eines statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich des Gesamtüberlebens, stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder

metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp führt zu einer bis dahin nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022d).

Nach der Überprüfung durch das Independent Review Board (IRB) und der Bestätigung, dass die Studie IMCgp100-202 ihren primären Endpunkt erreicht hat, nämlich den Nachweis eines Gesamtüberlebensvorteils von Tebentafusp gegenüber der Vergleichstherapie nach Wahl des Prüfarztes, wechselten 16 Patienten nach der Primäranalyse (Oktober 2020) und nach Änderung des Studienprotokolls aus dem Vergleichstherapie-Arm zur Behandlung mit Tebentafusp. Mit dem Zeitpunkt des Cross-overs endete die präspezifizierte randomisierte Behandlung gemäß Studienprotokoll. Anhand des ITT-Analyse-Sets, basierend auf einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 43,3 Monaten und 292 Todesfällen (189 [75,0 %] im Tebentafusp-Arm und 103 [81,7 %] im Vergleichstherapie-Arm), zeigte die 3-Jahres-Analyse, dass der Überlebensvorteil von Tebentafusp erhalten blieb (Hassel et al., 2023b) und bestätigte den signifikanten Überlebensvorteil zugunsten von Tebentafusp.

Auf Ebene des Endpunkts „Mortalität“ liefern die in Studie IMCgp100-202 bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem uvealem Melanom beobachteten Ergebnisse einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp.

Morbidität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2)

Die Ergebnisse zu den folgenden Outcomes werden unter dem Oberbegriff "Response" für die Kategorie "Morbidität" dargestellt: „Gesundheitszustand“ (EQ-5D-VAS) und „Krankheitssymptomatik“ (EORTC QLQ-C30).

Gemäß der Primäranalyse (Oktober 2020) war für die EuroQoL-5-Dimension visuelle Analogskala (EQ-5D-VAS) im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Das Effektmaß deutet auf keinen relevanten Effekt hin (Hedges' g 0,15).

Die Daten des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30) werden stellvertretend für alle Symptomskalen anhand der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Diarrhö“ dargestellt. Für die EORTC-QLQ-C30-Werte in der Dimension „Diarrhö“ ist die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen bei Zyklus 3 statistisch signifikant (-5,67; $p = 0,04$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges' g -0,43). Auch bei Zyklus 17 zeigt sich eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen (10,26; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen mittleren Effekt hin (Hedges' g 0,61). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigt sich bei Zyklus 5 eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz (-65,38; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen großen Effekt hin (Hedges' g -1,13).

Die Analyse anhand der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse der Primäranalyse (Oktober 2020) zur Morbidität. Für EQ-5D-VAS war im

Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Das Effektmaß deutet auf keinen relevanten Effekt hin (Hedges' g 0,07). Für die EORTC-QLC-C30-Werte in der Dimension „Diarrhö“ ist die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen bei Zyklus 3 statistisch signifikant (-6,01; $p = 0,03$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges' g -0,46). Auch bei Zyklus 17 und bei Zyklus 21 zeigen sich statistisch signifikante Mittelwert-Differenzen zwischen den Behandlungsarmen ($p < 0,05$). Die Effektgröße deutet jeweils auf einen kleinen bis mittleren Effekt hin (Hedges' g 0,52 bzw. 0,44). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigt sich bei Zyklus 5 eine statistisch signifikante Mittelwert-Differenz (-65,38; $p < 0,01$). Die Effektgröße deutet auf einen großen Effekt hin (Hedges' g -1,13).

Auf Ebene des Endpunktes „Morbidity“ ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (siehe Abschnitt 4.3.1.3.3)

Die Daten für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden stellvertretend für alle Funktionsskalen anhand der EORTC-QLQ-C30-Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ dargestellt. Gemäß der Primäranalyse (Oktober 2020) war für den EORTC-QLQ-C30 in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Das Effektmaß deutet auf keinen relevanten Effekt hin (Hedges' g 0,05). Die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen war bei der prozentualen Veränderung zu Baseline bei Zyklus 5 (13,06; $p = 0,047$) sowie bei Zyklus 21 (-22,30; $p = 0,03$) statistisch signifikant. Die Effektgröße deutet bei der prozentualen Veränderung zu Baseline bei Zyklus 5 auf einen kleinen Effekt (Hedges' g 0,41) und bei Zyklus 21 auf einen sehr großen Effekt hin (Hedges' g -1,52).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie (7,13 vs. 3,68 Monate; HR 0,67 [95 %-KI: 0,47; 0,95]; $p = 0,03$).

Die Analyse anhand der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für den EORTC-QLQ-C30 in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ war im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Das Effektmaß deutet auf keinen relevanten Effekt hin (Hedges' g 0,02). Die Mittelwert-Differenz der EORTC-QLQ-C30-Werte für den globalen Gesundheitszustand zwischen den Behandlungsarmen war bei Zyklus 17, 21 und 25 statistisch signifikant ($p < 0,05$). Die Effektgröße deutet auf einen mittleren bis großen Effekt hin (Hedges' g -0,6 bis -1,2). Bei der prozentualen Veränderung zu Baseline zeigen sich bei Zyklus 5 und Zyklus 21 statistisch signifikante Mittelwert-Differenzen ($p < 0,05$). Die Effektgröße deutet auf einen kleinen Effekt hin (Hedges' g 0,42 und 0,44).

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie (8,31 vs. 5,52 Monate; HR 0,69 [95 %-KI: 0,48; 0,99]).

Auf Ebene des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.

Sicherheit und Verträglichkeit (siehe Abschnitt 4.3.1.3.4)

Bei der Primäranalyse (Oktober 2020) wurden unter der Behandlung aufgetretene unerwünschte Ereignisse (UEs) bei 245 Patienten (100 %) im Tebentafusp-Arm und 105 Patienten (94,6 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 4,22 [95 %-KI: 3,25; 5,47]; $p < 0,01$). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse, die während der Behandlung auftraten, waren Fieber, Juckreiz, Hautausschlag, Schüttelfrost, Übelkeit, Müdigkeit, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag, wobei die häufigsten Ereignisse mit einem Grad ≥ 3 Hautausschlag und makulo-papulöser Hautausschlag und erhöhte Lipase waren. Ein Absetzen des Studienmedikaments aufgrund von unter der Behandlung aufgetretenen UEs trat bei 8 Patienten (3,3 %) im Tebentafusp-Arm und 7 Patienten (6,3 %) im Vergleichstherapie-Arm auf. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR 0,45 [95 %-KI: 0,16; 1,24]; $p = 0,12$). 5 von 8 Patienten im Tebentafusp-Arm und 5 von 7 Patienten im Vergleichstherapie-Arm (2,0 % vs. 4,5 %) hatten Ereignisse, die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden, oder behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse.

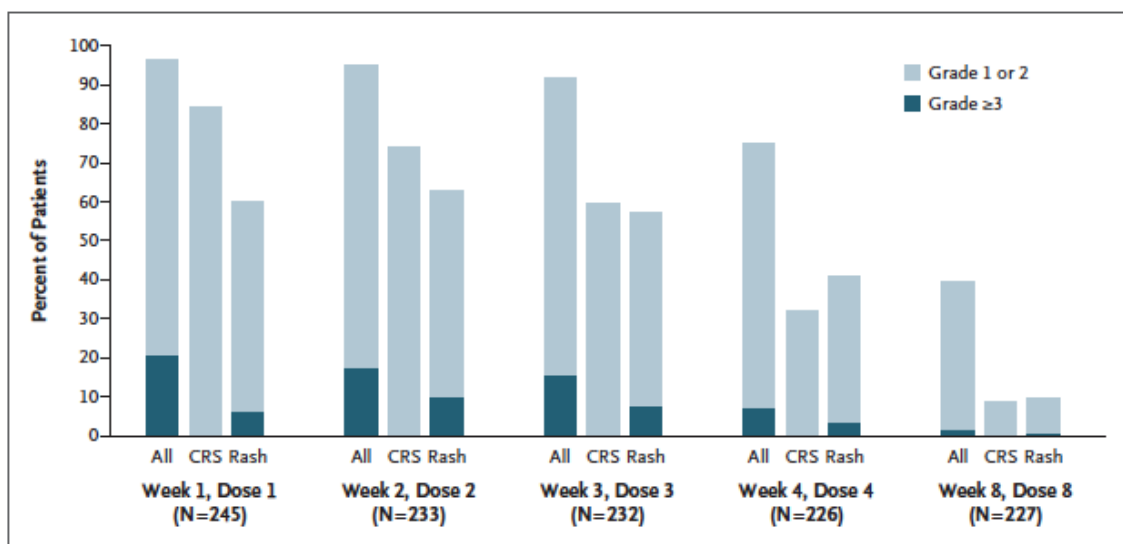
Ereignisse vom *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) -Grad ≥ 3 traten bei 54,3 % der Patienten im Tebentafusp-Arm bzw. bei 36,0 % der Patienten im Vergleichstherapie-Arm auf. Der Unterschied ist statistisch signifikant (HR 1,93 [95 %-KI: 1,35; 2,75]; $p < 0,01$). 44,5 % bzw. 17,1 % der Patienten hatten Ereignisse vom Grad ≥ 3 , die vom Prüfer als mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehend angesehen wurden.

Die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) betrug 28,2 % im Tebentafusp-Arm und 23,4 % im Vergleichstherapie-Arm. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR 1,26 [95 %-KI: 0,80; 1,99]; $p = 0,31$). Mit der Behandlung in Zusammenhang stehende SUEs traten im Tebentafusp-Arm häufiger auf als im Vergleichstherapie-Arm (22,0 % gegenüber 7,2 %). Wie aufgrund des Wirkmechanismus von Tebentafusp zu erwarten war, handelte es sich bei diesen Ereignissen am häufigsten um das Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. *cytokine release syndrome*, CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag.

Begleitmedikamente aus den Klassen Analgetika, Antihistaminika, Blutersatzmittel, entzündungshemmende Arzneimittel und Kortikosteroide wurden von einem deutlich höheren Prozentsatz der Patienten in der Tebentafusp-Gruppe eingenommen, da sie als vorbeugende oder therapeutische Maßnahmen zur Behandlung von Hautausschlag und CRS eingesetzt wurden, die mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp in Verbindung stehen.

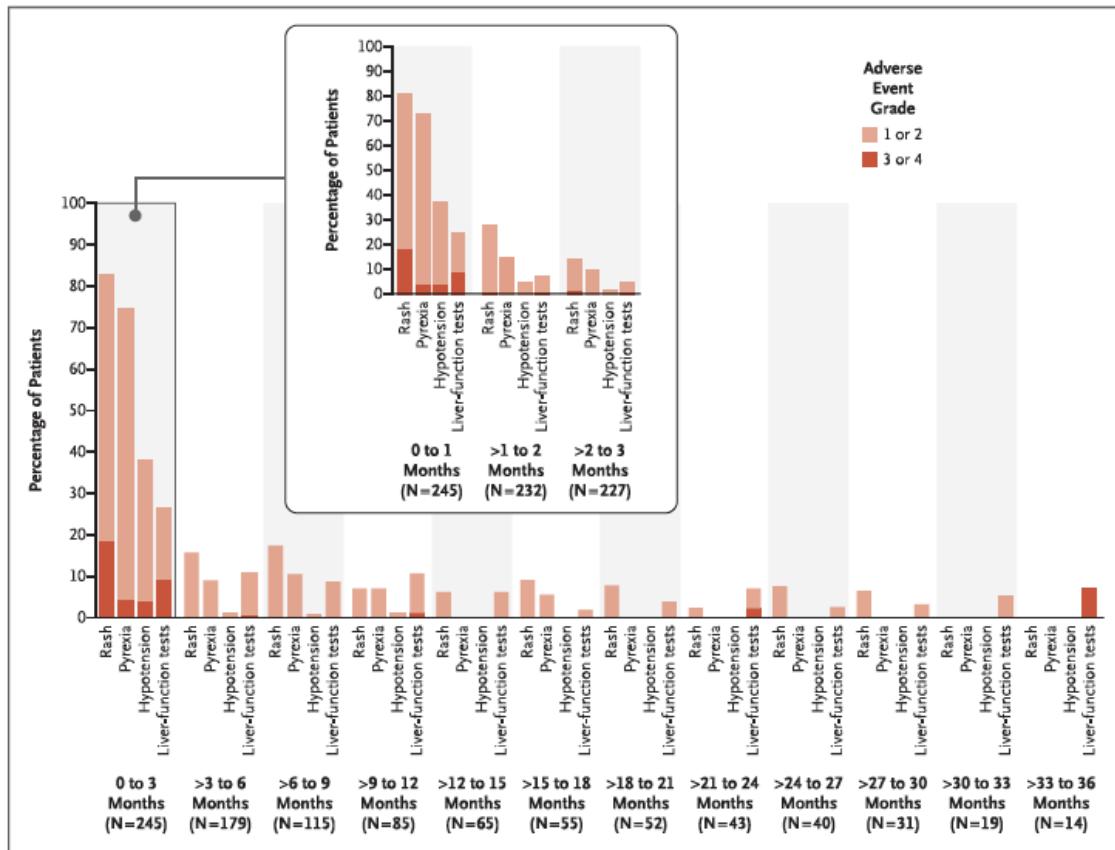
In den Subgruppenanalysen nach demographischen Merkmalen (Alter, Geschlecht, Herkunft, Region), nach Krankheitsmerkmalen (Therapielinie, Baseline-ECOG-Performance-Status, vorherige Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren, größte Leberläsion) und nach laborbasierten Merkmalen (Baseline) (Nierenfunktion, LDH, ALP, Lymphozytenzahl) für den Endpunkt Sicherheit (Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse [engl. *adverse events of special interest*, AESIs] CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhungen/Hepatotoxizität) ist zu beobachten, dass die Anzahl der AESIs in den Subgruppen niedriger war, insbesondere AESIs des Grades ≥ 3 . So hatten im Tebentafusp-Arm maximal 3 Patienten ein CRS mit CTCAE-Grad ≥ 3 , maximal 50 % der Patienten einen Hautausschlag mit CTCAE-Grad ≥ 3 und maximal 30 % der Patienten eine LFT-Erhöpfung mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

Aus den Time-to-event-Analysen für die vorgenannten Subgruppen lässt sich erkennen, dass die AESIs in den ersten Wochen der Behandlung mit Tebentafusp auftraten und im weiteren Behandlungsverlauf in der Häufigkeit abnahmen. In der Publikation zur Primäranalyse beschreiben Nathan et al. (2021), dass bei der Mehrheit der Patienten im Tebentafusp-Arm (57 %) die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse in den ersten vier Wochen der Behandlung während der Dosisescalation auftraten; die Häufigkeit und der Schweregrad solcher Ereignisse nahmen mit wiederholter Verabreichung ab (Abbildung 52). Dies wird in der Publikation zur 3-Jahres-Analyse bestätigt. Hassel et al. (2023b) beschreiben, dass die meisten Tebentafusp-bedingten unerwünschten Ereignisse innerhalb der ersten vier Behandlungswochen während der Verabreichung von steigenden Dosen auftraten und in Häufigkeit und Schweregrad mit den nachfolgenden Dosen abnahmen (Abbildung 53).



Dargestellt ist der prozentuale Anteil der Patienten im Tebentafusp-Arm, die nach den ersten Tebentafusp-Dosen behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse des Grades 1 oder 2 oder des Grades 3 oder höher hatten. CRS: Zytokinfreisetzungssyndrom

Abbildung 52: Häufigkeit und Schweregrad behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse nach den ersten Tebentafusp-Dosen (Nathan et al., 2021)



Die Anzahl der Patienten unter Risiko für jedes Zeitintervall ist angegeben. Hautausschlag, Hypotonie und Leberfunktionstests (d. h. erhöhte Leberfunktionswerte) sind zusammengesetzte Begriffe für eine Liste verwandter unerwünschter Ereignisse jeden Grades.

Abbildung 53: Langfristige Häufigkeit und Schwere ausgewählter behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse bei Tebentafusp (Hassel et al., 2023b)

UEs, die zum Tod führten, wurden bei einem Patienten (0,4 %) im Tebentafusp-Arm und bei 2 Patienten (1,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet. Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen (HR 0,21 [95 %-KI: 0,02; 2,41]; $p = 0,21$). In beiden Behandlungsarmen gab es keine Todesfälle aufgrund von mit dem Studienmedikament in Zusammenhang stehender unerwünschter Ereignisse. Die Mehrheit der Patienten in beiden Behandlungsarmen starb aufgrund einer Krankheitsprogression (32,7 % im Tebentafusp-Arm bzw. 46,8 % im Vergleichstherapie-Arm).

Die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) bestätigt die oben beschriebenen Ergebnisse für das Auftreten von UEs, SUEs sowie UEs von besonderem Interesse (CRS, Hautausschlag und LFT-Erhöhung).

Auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich ein Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.

Tabelle 4-423: Zusammenfassung der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen – Studie IMCgp100-202 – Primäranalyse (Oktober 2020)

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach ärztlicher Maßgabe)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
Mortalität (Gesamtüberleben)				Erheblich
Todesfälle, n/N (%)	87/252 (34,5)	63/126 (50,0)	HR 0,51 (0,37; 0,71) < 0,0001	
Medianes Gesamtüberleben, Monate (95 %-KI)	21,7 (18,6; 28,6)	16,0 (9,7; 18,4)		
Morbidität				Nicht- quantifizierbar
Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS), MW (SD)				
Baseline	81,0 (16,36)	80,4 (18,31)	Hedges' g 0,15 (0,02; 0,28) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	80,6 (18,43)	82,9 (14,08)		
Zyklus 21 Tag 1	80,6 (17,67)	94,5 (0,71)		
Ende der Behandlung	73,3 (19,75)	71,3 (20,28)		
Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30 Diarrhö), MW (SD)				
Baseline	6,36 (16,99)	4,62 (15,45)	Hedges' g -0,38 (-0,71; -0,05) (Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	6,84 (15,53)	2,56 (9,25)		
Zyklus 21 Tag 1	9,80 (19,60)	0,0 (0,0)		
Ende der Behandlung	6,21 (13,86)	13,33 (25,34)		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
EORTC-QLQ-C30 Globaler Gesundheitszustand/QoL, MW (SD)				
Baseline	76,11 (20,23)	74,87 (20,44)	Hedges' g 0,05 (-0,10; 0,20) (Baseline bis Ende der Behandlung)	
Zyklus 9 Tag 1	76,50 (16,81)	76,92 (18,37)		
Zyklus 21 Tag 1	73,53 (15,09)	95,83 (5,90)		
Ende der Behandlung	68,22 (21,20)	67,58 (24,57)		
Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung, Monate (95 %-KI)			HR (95 %-KI) p-Wert	
6,7 Punkte	4,40 (2,79; 5,55)	2,79 (2,73; 2,83)	0,69 (0,51; 0,94) 0,02	
10 Punkte	5,75 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 5,55)	0,68 (0,48; 0,96) 0,03	
15 Punkte	7,13 (5,55; 8,31)	3,68 (2,79; 8,31)	0,67 (0,47; 0,95) 0,03	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach ärztlicher Maßgabe)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Einschätzung Zusatznutzen durch pU
<i>Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)</i>				Nicht- quantifizierbar
Jegliches UE	245 (100,0)	105 (94,6)	RR 1,06 (1,01; 1,11) 0,01 OR 30,25 (1,69; 541,89) < 0,01 HR 4,22 (3,25; 5,47) < 0,01	
Jegliches UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	133 (54,3)	40 (36,0)	RR 1,51 (1,15; 1,98) < 0,01 OR 2,10 (1,30; 3,44) < 0,01 HR 1,93 (1,35; 2,75) < 0,01	
Jegliches SUE	69 (28,2)	26 (23,4)	RR 1,20 (0,81; 1,78) 0,36 OR 1,28 (0,74; 2,25) 0,37 HR 1,26 (0,80; 1,99) 0,31	
Jeglicher Abbruch durch UE	8 (3,3)	7 (6,3)	RR 0,52 (0,19; 1,39) 0,25 OR 0,50 (0,15; 1,67) 0,25 HR 0,45 (0,16; 1,24) 0,12	

Endpunkt	Tebentafusp	Vergleichstherapie (nach ärztlicher Maßgabe)	Vergleich Effektschätzer Tebentafusp vs. Vergleichstherapie [95%-KI] p-Wert	Nicht- quantifizierbar
Sicherheit und Verträglichkeit, n (%)				
Jegliches UE, das zum Tod führte	1 (0,4)	2 (1,8)	RR 0,23 (0,02; 2,47) 0,23 OR 0,22 (0,004; 4,35) 0,23 HR 0,21 (0,02; 2,41) 0,21	
Gesamt				Beträchtlich
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire-Core 30; EQ-5D-5L: EuroQoL-5 Dimensions – 5-levels of disease severity scale; HR: Hazard Ratio; (HR)QoL: (health-related) quality of life; KI: Konfidenzintervall; NK: nicht kalkulierbar; OR: Odds Ratio; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RD: Risiko-Differenz; RR: relatives Risiko; (S)UE: (schwerwiegendes) unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala				

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Vor der regulatorischen Zulassung bzw. der kommerziellen Verfügbarkeit von Tebentafusp in Deutschland gab es keine Behandlung mit nachgewiesenem Überlebensvorteil als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom; Wie vom G-BA in dessen Niederschrift zur zVT von Tebentafusp festgehalten, soll Patienten mit metastasierter Erkrankung in spezialisierten Zentren eine systemische Therapie angeboten werden. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten in klinische Studien einzuschließen. Angesichts der limitierten Evidenz lässt sich keine Standardtherapie benennen. Dabei können von einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe die für das metastasierte Melanom zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab (PD-1 [engl. *programmed cell death protein 1*] -Inhibitoren) und Ipilimumab (CTLA-4 [engl. *cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*] -Inhibitor) sowie das zu den Alkylanzien gehörende Dacarbazin umfasst sein. Es existieren keine spezifisch für das inoperable oder metastasierte uveale Melanom zugelassenen Wirkstoffe. (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b).

Vor der Zulassung von Tebentafusp hat sich die Überlebensrate für diese wenigen Patienten in den letzten 40 Jahren nicht verbessert (Gill et al., 2022). Nach der Diagnose eines inoperablen oder metastasierten uvealen Melanoms betrug die Lebenserwartung in der Regel weniger als 12 Monate (Rantala et al., 2019, Khoja et al., 2019). Tebentafusp ist der einzige Wirkstoff, der spezifisch für die Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven

erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom zugelassen ist. Da es auf Patienten mit dem Genotyp HLA-A*02:01 beschränkt ist, ist es nur für etwa die Hälfte der Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom (128 bis 159 GKV-versicherte Patienten) pro Jahr in Deutschland anwendbar. Da Tebentafusp innerhalb des ersten Jahres die Umsatzgrenze für ein Arzneimittel für seltene Leiden von 30 Millionen Euro überschritten hat (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c), zeigt diese hohe Nachfrage, dass Tebentafusp die erste Wahl für die Behandlung dieser wenigen Patienten ist.

Mortalität (Gesamtüberleben)

Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zeigte Tebentafusp eine bisher unerreichte Verbesserung des Gesamtüberlebens bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom. Hierbei konnte bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 14,1 Monaten das relative Sterberisiko um 49 % reduziert werden (HR 0,51 [95 %-KI: 0,37; 0,71]; $p < 0,0001$). Nach 12 Monaten betrug die Überlebensrate für Tebentafusp 73,2 % (95 %-KI: 66,4; 78,8) gegenüber 58,5 % im Vergleichsarm (95 %-KI: 48,3; 67,3), der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,041$) (siehe auch (Nathan et al., 2021)). Nach 30 Monaten waren noch 33,6 % der Patienten unter einer Tebentafusp-Behandlung am Leben (95 %-KI: 20,2; 47,6) und damit 3-mal so viele wie im Vergleichsarm (10,2 %; 95 %-KI: 1,1; 31,1), der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,001$). Der Überlebensvorteil blieb bei Patienten in allen vordefinierten Subgruppen erhalten, einschließlich der wichtigsten prognostischen Faktoren. Der Überlebensvorteil von Tebentafusp wird durch eine reale Studie an Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom in Deutschland bestätigt, die vergleichbare Ansprechraten und ein vergleichbares OS nach der Behandlung mit Tebentafusp wie in Studie IMCgp100-202 zeigte (Tomsitz et al., 2023). Dies ist ein wesentlicher Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen der Behandlung mit Tebentafusp.

Auf Ebene des Endpunkts „Mortalität“ liefern die in Studie IMCgp100-202 bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem uvealem Melanom beobachteten Ergebnisse einen **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Tebentafusp**.

Morbidität

Für den EQ-5D-VAS war im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Für die EORTC-QLC-C30-Werte in der Dimension „Diarrhö“ ist die Mittelwert-Differenz zwischen den Behandlungsarmen bei der prozentualen Veränderung zu Baseline bei Zyklus 5 statistisch signifikant.

Der G-BA hatte in seiner ersten Nutzenbewertung aufgrund der bereits zu Baseline niedrigen und stark zwischen den Gruppen differierenden Rücklaufquoten die Ergebnisse des EQ-5D-VAS und EORTC QLQ-C30 nicht herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Ergebnisse wurden durch den pU noch einmal neu aufbereitet und werden ergänzt durch die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) erneut dargestellt.

Auf Ebene des Endpunktes „Morbidity“ ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.**

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den EORTC-QLC-C30 in der Dimension „Globaler Gesundheitszustand/QoL“ war im Allgemeinen die mittlere Veränderung gegenüber dem Ausgangswert während der gesamten Studie in allen Bereichen zwischen den Behandlungsarmen ähnlich. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität war bei Tebentafusp länger als bei der Vergleichstherapie

Der G-BA hatte in seiner ersten Nutzenbewertung aufgrund der geringen Rücklaufquoten die Ergebnisse des EORTC QLQ-C30 nicht herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Ergebnisse wurden durch den pU noch einmal neu aufbereitet und werden ergänzt durch die 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) erneut dargestellt.

Auf Ebene des Endpunktes „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.**

Sicherheit und Verträglichkeit

UEs in Zusammenhang mit Tebentafusp standen im Einklang mit seinem Wirkmechanismus. Die meisten UEs (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.4) beziehen sich entweder auf 1) die Reaktion von T-Zellen durch den T-Zell-Rezeptor auf gp100-positive Zellen (Melanozyten) in der Haut oder 2) die Aktivierung von T-Zellen, die zur Produktion von Zytokinen führt, und sind im Allgemeinen auf die ersten Dosen des Medikaments beschränkt. Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS), Hautausschlag, Fieber, Hypotonie und makulo-papulöser Hautausschlag waren die häufigsten mit Tebentafusp in Zusammenhang stehenden SUEs. Der Zeitpunkt des Auftretens war vorhersehbar, die SUEs waren beherrschbar und vorübergehend, wobei die Mehrzahl der SUEs im Zusammenhang mit Tebentafusp in den ersten Wochen der Behandlung auftrat.

Im Allgemeinen nahmen Häufigkeit und Schweregrad der Ereignisse nach der ersten Verabreichung des Studienmedikaments ab, und die Ereignisse waren bei angemessener Überwachung und Intervention klinisch beherrschbar. Dies führte zu einer geringeren Inzidenz von Studienabbrüchen aufgrund von unter der Behandlung aufgetretenen UEs bei Verwendung von Tebentafusp im Vergleich zur Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe (2,0 % vs. 4,5 %). Insgesamt stellt sich ein gut zu bewältigendes Sicherheitsprofil von Tebentafusp dar (Hassel et al., 2023a).

Auf Ebene des Endpunktes „Sicherheit und Verträglichkeit“ ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht-quantifizierbaren Zusatznutzen von Tebentafusp.**

Zusammenfassung

Insgesamt wurde mit den Daten aus der Studie IMCgp100-202 ein beträchtlicher Zusatznutzen der Behandlung mit Tebentafusp im Vergleich zur Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) bei der Behandlung von HLA-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom nachgewiesen. Dies liegt vor allem begründet in der erheblichen Verbesserung des OS bei Aufrechterhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem gut zu bewältigendem Sicherheitsprofil, was als wichtigstes Maß für den klinischen Nutzen in randomisierten klinischen Studien in diesem Therapiebereich gilt (Korn et al., 2011).

Dies wurde durch den G-BA bestätigt. Aufgrund eines statistisch signifikanten Unterschieds hinsichtlich des Gesamtüberlebens, stellte der G-BA am 20. Oktober 2022 in seiner ersten Nutzenbewertung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp fest (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022b). Die Behandlung von HLA-A*02:01-positiven Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom mit Tebentafusp führt zu einer bis dahin nicht erreichten Verbesserung des Gesamtüberlebens (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022d). Dies wird durch das Gesamtüberleben nach 3 Jahren anhand der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) bestätigt (Hassel et al., 2023b).

In der Zusammenschau der Ergebnisse ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp**.

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 4-424: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
HLA-A*02:01-positiv erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem uvealem Melanom.	Beträchtlich

Aufgrund des deutlichen Vorteils im Gesamtüberleben gelangte der G-BA in seiner ersten Nutzenbewertung vom 20. Oktober 2022 zu einem beträchtlichen Zusatznutzen. Die Aussagekraft der Studienergebnisse wurde vom G-BA als „Anhaltspunkt“ eingestuft (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2022d). Die im vorliegenden Nutzenbewertungsdossier dargestellten klinischen Nachweise der 3-Jahres-Analyse (Juni 2023) bestätigen den beträchtlichen Zusatznutzen von Tebentafusp.

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Im vorliegenden Dossier werden keine indirekten Vergleiche dargestellt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Neben der Einarmstudie IMCgp100-102 ohne Vergleichstherapie wurde die randomisierte kontrollierte Studie IMCgp100-202 für das vorliegende Dossier herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

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. ANSCOMBE, F. J. 1956. On estimating binomial response relations. *Biometrika*, 43, 461-464.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

2. ÄRZTE ZEITUNG ONLINE. 2023. *Galenus-Preis 2023: Kimmtrak in Kategorie Orphan Drugs ausgezeichnet* [Online]. Available: <https://www.aerztezeitung.de/Specials/Galenus-Preis-2023-Kimmtrak-in-Kategorie-Orphan-Drugs-ausgezeichnet-443917.html> [Accessed 28.11.2023].
3. BRISTOL-MYERS SQUIBB PHARMA EEIG. 2023. *FACHINFORMATION Ipilimumab - Yervoy® Bearbeitungsstand: 05.2023* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 28.11.2023].
4. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ (BMJ). 2023a. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 2 Begriffsbestimmungen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_2.html [Accessed 28.11.2023].
5. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ (BMJ). 2023b. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) § 5 Zusatznutzen* [Online]. Available: https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/_5.html [Accessed 28.11.2023].
6. CARVAJAL, R. D., BUTLER, M. O., SHOUSHARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., PIULATS, J. M., RIOTH, M., JOHNSON, D. B., LUKE, J. J., ESPINOSA, E., LEYVRAZ, S., COLLINS, L., GOODALL, H. M., RANADE, K., HOLLAND, C., ABDULLAH, S. E., SACCO, J. J. & SATO, T. 2022a. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. *Nature Medicine*, 28(11), 2364-2373.
7. CARVAJAL, R. D., NATHAN, P., SACCO, J. J., ORLOFF, M., HERNANDEZ-AYA, L. F., YANG, J., LUKE, J. J., BUTLER, M. O., STANHOPE, S., COLLINS, L., MCALPINE, C., HOLLAND, C., ABDULLAH, S. E. & SATO, T. 2022b. Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. *J Clin Oncol*, JCO2101805.
8. CARVAJAL, R. D., PIPERNO-NEUMANN, S., KAPITEIJN, E., CHAPMAN, P. B., FRANK, S., JOSHUA, A. M., PIULATS, J. M., WOLTER, P., COCQUYT, V., CHMIELOWSKI, B., EVANS, T. R. J., GASTAUD, L., LINETTE, G., BERKING, C., SCHACHTER, J., RODRIGUES, M. J., SHOUSHARI, A. N., CLEMETT, D., GHIORGHIU, D., MARIANI, G., SPRATT, S., LOVICK, S., BARKER, P., KILGOUR, E., LAI, Z., SCHWARTZ, G. K. & NATHAN, P. 2018. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT). *J Clin Oncol*, 36, 1232-1239.
9. CHAPMAN, P. B., EINHORN, L. H., MEYERS, M. L., SAXMAN, S., DESTRO, A. N., PANAGEAS, K. S., BEGG, C. B., AGARWALA, S. S., SCHUCHTER, L. M., ERNSTOFF, M. S., HOUGHTON, A. N. & KIRKWOOD, J. M. 1999. Phase III Multicenter Randomized Trial of the Dartmouth Regimen Versus Dacarbazine in Patients With Metastatic Melanoma 1999. *Journal of Clinical Oncology*, 17, 2745-2751.
10. CLINICALTRIALS.GOV. 2016. *A Study of the Intra-Patient Escalation Dosing Regimen With IMCgp100 in Patients With Advanced Uveal Melanoma*. NCT02570308

- = *IMCgp100-102*. [Online]. Available: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02570308> [Accessed 28.11.2023].
11. CLINICALTRIALS.GOV. 2017. *Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma*. NCT03070392 = *IMCgp100-202*. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03070392> [Accessed 28.11.2023].
 12. ENGELHARDT, M., BERGER, D. P., MERTELSMANN, R. & DUYSSTER, J. 2017. *Das Blaue Buch. Chemotherapie-Manual Hämatologie und Onkologie*. 6. Auflage, Berlin Heidelberg, Springer-Verlag.
 13. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2016. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 using the Intra-patient Escalation Dosing Regimen in Patients with Advanced Uveal Melanoma*. 2015-004222-34 = *IMCgp100-102* [Online]. 2015-004222-34. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004222-34 [Accessed 28.11.2023].
 14. EU CLINICAL TRIALS REGISTER. 2017. *A Phase II Randomized, Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 Compared with Investigator's Choice in HLA-A*0201 Positive Patients with Previously Untreated Advanced U*. 2015-003153-18 = *IMCgp100-202*. [Online]. 2015-003153-18. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003153-18 [Accessed 28.11.2023].
 15. EUCTR, D. E. 2017a. *A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye)* [Online]. Available: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01885981/full> [Accessed 28.11.2023].
 16. EUCTR, N. L. 2017b. *A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread from the coloured cells of the eye)* [Online]. Available: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01905380/full> [Accessed 28.11.2023].
 17. EUROPÄISCHE KOMMISSION. 2022. *DURCHFÜHRUNGSBESCHLUSS DER KOMMISSION vom 1.4.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "KIMMTRAK - Tebentafusp" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates* [Online]. Available: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220401155304/dec_155304_de.pdf [Accessed 28.11.2023].
 18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2022. *Kimmtrak tebentafusp. Summary of opinion I (initial authorisation)*. 24 February 2022. EMA/CHMP/116411/2022. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-opinion-kimmtrak_en.pdf [Accessed 28.11.2023].
 19. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). 2023. *KIMMTRAK (Tebentafusp): EPAR-Product Information (DE) Anhang I-III (deutschsprachige Version, 2023)*. Letztes Update: 05.10.2023 [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kimmtrak-epar-product-information_de.pdf [Accessed 28.11.2023].

20. EUROQOL RESEARCH FOUNDATION. 2021. *Where is EQ-5D used?* [Online]. Available: <https://euroqol.org/eq-5d-instruments/how-can-eq-5d-be-used/where-is-eq-5d-used/> [Accessed 28.11.2023].
21. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2016. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Pembrolizumab. Vom 4. Februar 2016* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3592/2016-02-04_AM-RL-XII_Pembrolizumab_2015-08-15-D-186_TrG.pdf [Accessed 28.11.2023].
22. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2019. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-102. Tebentafusp zur Behandlung des Aderhautmelanoms.
23. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022a. *Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo. Wirkstoff: Tebentafusp. Datum der Veröffentlichung: 1. August 2022* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5696/2022-05-01_Nutzenbewertung-G-BA_Tebentafusp-D-768.pdf [Accessed 28.11.2023].
24. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022b. *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); Tebentafusp (Uveales Melanom, HLA-A*02:01-positiv)* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5660/2022-10-20_AM-RL-XII_Tebentafusp_D-768_BAnz.pdf [Accessed 28.11.2023].
25. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022c. *Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, hier: Tebentafusp (D-768)* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-822/2022-09-05_Wortprotokoll_Tebentafusp_D-768.pdf [Accessed 28.11.2023].
26. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2022d. *Tebentafusp: Beträchtlicher Zusatznutzen für erste spezifische Immuntherapie beim Aderhautmelanom* [Online]. Available: <https://www.g-ba.de/service/fachnews/32/> [Accessed 28.11.2023].
27. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA). 2023a. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 20. Juli 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1 in Kraft getreten am 8. November 2023* [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf [Accessed 28.11.2023].
28. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023b. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-207. Tebentafusp als Monotherapie bei der Behandlung von HLA (humanes Leukozyten-Antigen)-A*02:01-positiven erwachsenen Patienten.

29. GEMEINSAMER BUNDESAUSSCHUSS (G-BA) 2023c. Ankündigung der Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für den Wirkstoff Tebentafusp (Kimmtrak®) - Überschreitung der Umsatzgrenze von 30 Millionen Euro.
30. GILL, V., HERRSPIEGEL, C., SABAZADE, S., FILI, M., BERGMAN, L., DAMATO, B., SEREGARD, S. & STALHAMMAR, G. 2022. Trends in Uveal Melanoma Presentation and Survival During Five Decades: A Nationwide Survey of 3898 Swedish Patients. *Front Med (Lausanne)*, 9, 926034.
31. HALDANE, J. B. S. 1940. THE MEAN AND VARIANCE OF x^2 WHEN USED AS A TEST OF HOMOGENEITY, WHEN EXPECTATIONS ARE SMALL. *Biometrika*, 31, 346-355.
32. HASSEL, J. C., BERKING, C., FORSCHNER, A., GEBHARDT, C., HEINZERLING, L., MEIER, F., OCHSENREITHER, S., SIVEKE, J., HAUSCHILD, A. & SCHADENDORF, D. 2023a. Practical guidelines for the management of adverse events of the T cell engager bispecific tebentafusp. *Eur J Cancer*, 191, 112986.
33. HASSEL, J. C., PIPERNO-NEUMANN, S., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J.-F., SCHLAAK, M., BUTLER, M. O., SULLIVAN, R. J., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., ORLOFF, M., SACCO, J. J., OCHSENREITHER, S., JOSHUA, A. M., GASTAUD, L., CURTI, B., PIULATS, J. M., SALAMA, A. K. S., SHOUSHARI, A. N., DEMIDOV, L., MILHEM, M., CHMIELOWSKI, B., KIM, K. B., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., COLLINS, L., RANADE, K., HOLLAND, C., PFEIFFER, C. & NATHAN, P. 2023b. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *New England Journal of Medicine*.
34. HEPPT, M. V., AMARAL, T., KAHLER, K. C., HEINZERLING, L., HASSEL, J. C., MEISSNER, M., KREUZBERG, N., LOQUAI, C., REINHARDT, L., UTIKAL, J., DABROWSKI, E., GESIERICH, A., PFOHLER, C., TERHEYDEN, P., THOMS, K. M., ZIMMER, L., EIGENTLER, T. K., KIRCHBERGER, M. C., STEGE, H. M., MEIER, F., SCHLAAK, M. & BERKING, C. 2019. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: a retrospective, multi-center study. *J Immunother Cancer*, 7, 299.
35. HEPPT, M. V., STEEB, T., SCHLAGER, J. G., ROSUMECK, S., DRESSLER, C., RUZICKA, T., NAST, A. & BERKING, C. 2017. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev*, 60, 44-52.
36. ICTRP. 2015. *A Study of the Intra-Patient Escalation Dosing Regimen With IMCgp100 in Patients With Advanced Uveal Melanoma*. NCT02570308 = IMCgp100-102. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02570308> [Accessed 28.11.2023].
37. ICTRP. 2015b. *A Phase 1/2 Open-label, Multi-center Study of the Safety and Effectiveness of Increasing Doses of IMCgp100 in Patients with Advanced Uveal Melanoma*. 2015-004222-34-GB = IMCgp100-102. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02570308> [Accessed 28.11.2023].
38. ICTRP. 2017. *Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma*. NCT03070392 = IMCgp100-202. [Online]. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03070392> [Accessed 28.11.2023].
39. ICTRP. 2017b. *A clinical trial comparing the safety and activity of IMCgp100 to Investigator's Choice. This study will only take place in patients who have a particular type (HLA-A*0201) of the uveal melanoma (a cancer which started and then spread*

- from the coloured cells of the eye). 2015-003153-18-DE = IMCgp100-202. [Online]. Available: <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003153-18-DE> [Accessed 28.11.2023].
40. IMMUNOCORE LTD. 2021a. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-202.
 41. IMMUNOCORE LTD. 2021b. CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-102.
 42. INSTITUT FÜR QUALITÄT UND WIRTSCHAFTLICHKEIT IM GESUNDHEITSWESEN (IQWiG). 2023. *Allgemeine Methoden Version 7.0 vom 19.09.2023* [Online]. Available: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf [Accessed 28.11.2023].
 43. JINDAL, V. 2018. Role of immune checkpoint inhibitors and novel immunotherapies in uveal melanoma. *Chin Clin Oncol*, 7, 8.
 44. KAEHLER, K. C., PIEL, S., LIVINGSTONE, E., SCHILLING, B., HAUSCHILD, A. & SCHADENDORF, D. 2010. Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management. *Semin Oncol*, 37, 485-98.
 45. KHOJA, L., ATENAFU, E. G., SUCIU, S., LEYVRAZ, S., SATO, T., MARSHALL, E., KEILHOLZ, U., ZIMMER, L., PATEL, S. P., PIPERNO-NEUMANN, S., PIULATS, J., KIVELA, T. T., PFOEHLER, C., BHATIA, S., HUPPERT, P., VAN IERSEL, L. B. J., DE VRIES, I. J. M., PENEL, N., VOGL, T., CHENG, T., FIORENTINI, G., MOURIAUX, F., TARHINI, A., PATEL, P. M., CARVAJAL, R. & JOSHUA, A. M. 2019. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*, 30, 1370-1380.
 46. KORN, E. L., FREIDLIN, B. & ABRAMS, J. S. 2011. Overall survival as the outcome for randomized clinical trials with effective subsequent therapies. *J Clin Oncol*, 29, 2439-42.
 47. LAUER-FISCHER GMBH. 2023. *Lauertaxe, CGM Lauer* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 28.11.2023].
 48. LAWSON, R. 2004. Small Sample Confidence Intervals for the Odds Ratio. *Communications in Statistics - Simulation and Computation*, 33, 1095-1113.
 49. LEE, D. W., GARDNER, R., PORTER, D. L., LOUIS, C. U., AHMED, N., JENSEN, M., GRUPP, S. A. & MACKALL, C. L. 2014. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood*, 124, 188-195.
 50. LEE, D. W., SANTOMASSO, B. D., LOCKE, F. L., GHOBADI, A., TURTLE, C. J., BRUDNO, J. N., MAUS, M. V., PARK, J. H., MEAD, E., PAVLETIC, S., GO, W. Y., ELDJEROU, L., GARDNER, R. A., FREY, N., CURRAN, K. J., PEGGS, K., PASQUINI, M., DIPERSIO, J. F., VAN DEN BRINK, M. R. M., KOMANDURI, K. V., GRUPP, S. A. & NEELAPU, S. S. 2019. ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells. *Biol Blood Marrow Transplant*, 25, 625-638.
 51. LEURENT, B., GOMES, M., FARIA, R., MORRIS, S., GRIEVE, R. & CARPENTER, J. R. 2018. Sensitivity Analysis for Not-at-Random Missing Data in Trial-Based Cost-Effectiveness Analysis: A Tutorial. *Pharmacoeconomics*, 36, 889-901.
 52. LIPOMED GMBH. 2022. *FACHINFORMATION Dacarbazin - Lipomed® Bearbeitungsstand: 06.2022* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 28.11.2023].

53. LIU, A. W., WEI, A. Z., MANIAR, A. B. & CARVAJAL, R. D. 2022. Tebentafusp in advanced uveal melanoma: proof of principle for the efficacy of T-cell receptor therapeutics and bispecifics in solid tumors. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 1-8.
54. MALLONE, S., DE VRIES, E., GUZZO, M., MIDENA, E., VERNE, J., COEBERGH, J. W., MARCOS-GRAGERA, R., ARDANAZ, E., MARTINEZ, R., CHIRLAQUE, M. D., NAVARRO, C., VIRGILI, G. & RARECARE, W. G. 2012. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe. *Eur J Cancer*, 48, 1167-75.
55. MARTINEZ-PEREZ, D., VINAL, D., SOLARES, I., ESPINOSA, E. & FELIU, J. 2021. Gp-100 as a Novel Therapeutic Target in Uveal Melanoma. *Cancers*, 13, 27.
56. MARTINS, F., SOFIYA, L., SYKIOTIS, G. P., LAMINE, F., MAILLARD, M., FRAGA, M., SHABAFROUZ, K., RIBI, C., CAIROLI, A., GUEX-CROSIER, Y., KUNTZER, T., MICHIELIN, O., PETERS, S., COUKOS, G., SPERTINI, F., THOMPSON, J. A. & OBEID, M. 2019. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol*, 16, 563-580.
57. MERCK SHARP & DOHME B. V. 2023. *FACHINFORMATION Pembrolizumab - Keytruda® Bearbeitungsstand: 08.2023* [Online]. Available: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Accessed 28.11.2023].
58. MUSORO, J. Z., COENS, C., FITENI, F., KATARZYNA, P., CARDOSO, F., RUSSELL, N. S., KING, M. T., COCKS, K., SPRANGERS, M. A., GROENVOLD, M., VELIKOVA, G., FLECHTNER, H. H., BOTTOMLEY, A., BREAST, E. & QUALITY OF LIFE, G. 2019. Minimally Important Differences for Interpreting EORTC QLQ-C30 Scores in Patients With Advanced Breast Cancer. *JNCI Cancer Spectr*, 3, pkz037.
59. NAJJAR, Y. G., NAVRAZHINA, K., DING, F., BHATIA, R., TSAI, K., ABBATE, K., DURDEN, B., EROGLU, Z., BHATIA, S., PARK, S., CHOWDHARY, A., CHANDRA, S., KENNEDY, J., PUZANOV, I., ERNSTOFF, M., VACHHANI, P., DRABICK, J., SINGH, A., XU, T., YANG, J., CARVAJAL, R., MANSON, D., KIRKWOOD, J. M., COHEN, J., SULLIVAN, R., JOHNSON, D., FUNCHAIN, P. & SHOUSHARI, A. 2020. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer*, 8.
60. NATHAN, P., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., PIULATS, J. M., MILHEM, M., SALAMA, A. K. S., CURTI, B., DEMIDOV, L., GASTAUD, L., MAUCH, C., YUSHAK, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H., PIPERNO-NEUMANN, S. & INVESTIGATORS, I. M.-. 2021. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*, 385, 1196-1206.
61. NCT. 2017. *Safety and Efficacy of IMCgp100 Versus Investigator Choice in Advanced Uveal Melanoma* [Online]. Available: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01577298/full> [Accessed 28.11.2023].
62. NICHOLAS, M. N., KHOJA, L., ATENAFU, E. G., HOGG, D., QUIRT, I., BUTLER, M. & JOSHUA, A. M. 2018. Prognostic factors for first-line therapy and overall

- survival of metastatic uveal melanoma: The Princess Margaret Cancer Centre experience. *Melanoma Res*, 28, 571-577.
63. NOLTE, S., WALDMANN, A., LIEGL, G., PETERSEN, M. A., GROENVOLD, M., ROSE, M. & GROUP, E. Q. O. L. 2020. Updated EORTC QLQ-C30 general population norm data for Germany. *Eur J Cancer*, 137, 161-170.
64. QUEIROLO, P. & SPAGNOLO, F. 2017. Atypical responses in patients with advanced melanoma, lung cancer, renal-cell carcinoma and other solid tumors treated with anti-PD-1 drugs: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, 59, 71-78.
65. RANTALA, E. S., HERNBERG, M. & KIVELA, T. T. 2019. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Melanoma Res*, 29, 561-568.
66. SACCO, J. J., KALIRAI, H., KENYANI, J., FIGUEIREDO, C. R., COULSON, J. M. & COUPLAND, S. E. 2018. Recent breakthroughs in metastatic uveal melanoma: a cause for optimism? *Future Oncol*, 14, 1335-1338.
67. SALAUN, H., DE KONING, L., SAINT-GHISLAIN, M., SERVOIS, V., RAMTOHUL, T., GARCIA, A., MATET, A., CASSOUX, N., MARIANI, P., PIPERNO-NEUMANN, S. & RODRIGUES, M. 2022. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic uveal melanoma: a real-life, retrospective cohort of 47 patients. *Oncoimmunology*, 11, 2116845.
68. SCHANK, T. E. & HASSEL, J. C. 2022. Tebentafusp for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Future oncology*, 17.
69. SCHJESVOLD, F., GOLDSCHMIDT, H., MAISNAR, V., SPICKA, I., ABILDGAARD, N., ROWLINGS, P., CAIN, L., ROMANUS, D., SURYANARAYAN, K., RAJKUMAR, V., ODOM, D., GNANASAKTHY, A. & DIMOPOULOS, M. 2020. Quality of life is maintained with ixazomib maintenance in post-transplant newly diagnosed multiple myeloma: The TOURMALINE-MM3 trial. *Eur J Haematol*, 104, 443-458.
70. SZENDE, A., JANSSEN, B. & CABASES, J. 2014. *Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D*, Dordrecht Heidelberg New York London, Springer.
71. TOMSITZ, D., RUF, T., HEPPT, M., STAEGER, R., RAMELYTE, E., DUMMER, R., GARZAROLLI, M., MEIER, F., MEIER, E., RICHLI, H., GROMKE, T., SIVEKE, J. T., FRANKLIN, C., KLESPE, K. C., MAUCH, C., KILIAN, T., SEEGRABER, M., SCHILLING, B., FRENCH, L. E., BERKING, C. & HEINZERLING, L. 2023. Tebentafusp in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Real-Life Retrospective Multicenter Study. *Cancers (Basel)*, 15.
72. VALPIONE, S., MOSER, J. C., PARROZZANI, R., BAZZI, M., MANSFIELD, A. S., MOCELLIN, S., PIGOZZO, J., MIDENA, E., MARKOVIC, S. N., ALIBERTI, C., CAMPANA, L. G. & CHIARION-SILENI, V. 2015. Development and external validation of a prognostic nomogram for metastatic uveal melanoma. *PLoS One*, 10, e0120181.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Medline - Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	OvidSP interface	
Datum der Suche	25.10.2023	
Zeitsegment	1946 to October 25, 2023	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uveal Neoplasms/	10827
2	exp Choroid Neoplasms/	5634
3	or/1-2	10827
4	exp Melanoma/	109718
5	3 and 4	7770
6	((uvea\$ or choroid\$ or ciliochoroid\$ or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) adj2 melanoma\$) or aderhautmelanom\$.ti,ab.	9217
7	5 or 6	10945
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1110165
9	Randomized Controlled Trials as Topic/	164536
10	randomized controlled trial/	601385
11	Random Allocation/	107032
12	Double Blind Method/	176364
13	Single Blind Method/	32982
14	clinical trial/	538852
15	clinical trial, phase i.pt.	25285
16	clinical trial, phase ii.pt.	40352
17	clinical trial, phase iii.pt.	22088
18	clinical trial, phase iv.pt.	2446
19	controlled clinical trial.pt.	95423
20	randomized controlled trial.pt.	601385
21	multicenter study.pt.	338898
22	clinical trial.pt.	538852
23	exp Clinical Trials as topic/	338898
24	or/8-23	1867380
25	((clinical or controlled or phase) adj2 trial\$.tw.	809825
26	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3 or arm\$)).tw.	214475
27	PLACEBOS/	35932

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

28	placebo\$.tw.	250243
29	randomly allocated.tw.	37139
30	(allocated adj2 random\$.tw.	40965
31	or/25-30	1047248
32	24 or 31	2155682
33	case report.tw.	406846
34	letter/	1232628
35	historical article/	369447
36	or/33-35	1989581
37	32 not 36	2108678
38	7 and 37	754

Datenbankname		EMBASE
Suchoberfläche		OvidSP Interface
Datum der Suche		25.10.2023
Zeitsegment		Embase <1974 to 2023 Week 42>
Suchfilter		Conference abstracts limited to 2017 onwards only.
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uvea tumor/ or exp choroid tumor/	11156
2	exp melanoma/	198646
3	1 and 2	5906
4	((uvea\$ or choroid\$ or ciliochoroid\$ or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) adj2 melanoma\$) or aderhautmelanom\$.ti,ab.	12336
5	exp uvea melanoma/	10374
6	or/3-5	15148
7	random\$.tw. or placebo\$.mp. or double-blind\$.tw.	2263908
8	clinical trial/	1071613
9	randomized controlled trial/	787373
10	controlled clinical trial/	471212
11	multicenter study/	374969
12	Phase 3 clinical trial/	69732
13	Phase 4 clinical trial/	5457
14	exp RANDOMIZATION/	99007
15	Single Blind Procedure/	52076
16	Double Blind Procedure/	211494
17	Crossover Procedure/	75588

18	PLACEBO/	403507
19	randomi?ed controlled trial\$.tw.	328028
20	rct.tw.	54530
21	(random\$ adj2 allocat\$.tw.	55248
22	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3 or arm\$)).tw.	311707
23	placebo\$.tw.	368754
24	Prospective Study/	886096
25	or/7-23	3231636
26	Case Study/	96997
27	case report.tw.	544819
28	abstract report/ or letter/	1303268
29	(conference or "conference paper" or "conference proceeding" or "conference proceeding article" or "conference proceeding conference paper" or "conference proceeding editorial" or "conference proceeding note" or "conference proceeding review" or "journal conference abstract" or "journal conference paper" or "journal conference review").pt.	5702500
30	Editorial.pt.	782612
31	letter.pt.	1292354
32	note.pt.	961063
33	or/26-32	9288249
34	25 not 33	2331970
35	6 and 34	734
36	6 and 25 and 29	456
37	limit 36 to yr="2017 - 2022"	268
38	35 or 37	1002

Datenbankname	Cochrane Central Trials Register (CENTRAL)	
Suchoberfläche	http://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	25.10.2023	
Zeitsegment	Bis 25.10.2023 (Issue 10 of 12, October 2023)	
Suchfilter	In Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees	141
#2	MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees	61
#3	#1 or #2	141
#4	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2755
#5	#3 and #4	135

#6	((uvea* or choroid* or ciliochoroid* or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) near/2 melanoma*):ti	283
#7	aderhautmelanom*:ti	0
#8	#6 or #7	283
#9	#5 or #8	305

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Medline - Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	OvidSP interface	
Datum der Suche	25.10.2023	
Zeitsegment	1946 to October 25, 2023	
Suchfilter	-	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Uveal Neoplasms/	10827
2	exp Choroid Neoplasms/	5634
3	or/1-2	10827
4	exp Melanoma/	109718
5	3 and 4	7770
6	((uvea\$ or choroid\$ or ciliochoroid\$ or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) adj2 melanoma\$) or aderhautmelanom\$.ti,ab.	9217
7	5 or 6	10945
8	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	1110165
9	Randomized Controlled Trials as Topic/	164536
10	randomized controlled trial/	601385
11	Random Allocation/	107032
12	Double Blind Method/	176364

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

13	Single Blind Method/	32982
14	clinical trial/	538852
15	clinical trial, phase i.pt.	25285
16	clinical trial, phase ii.pt.	40352
17	clinical trial, phase iii.pt.	22088
18	clinical trial, phase iv.pt.	2446
19	controlled clinical trial.pt.	95423
20	randomized controlled trial.pt.	601385
21	multicenter study.pt.	338898
22	clinical trial.pt.	538852
23	exp Clinical Trials as topic/	338898
24	or/8-23	1867380
25	((clinical or controlled or phase) adj2 trial\$.tw.	809825
26	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3 or arm\$)).tw.	214475
27	PLACEBOS/	35932
28	placebo\$.tw.	250243
29	randomly allocated.tw.	37139
30	(allocated adj2 random\$).tw.	40965
31	or/25-30	1047248
32	24 or 31	2155682
33	case report.tw.	406846
34	letter/	1232628
35	historical article/	369447
36	or/33-35	1989581
37	32 not 36	2108678
38	7 and 37	754

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	OvidSP Interface	
Datum der Suche	25.10.2023	
Zeitsegment	Embase <1974 to 2023 Week 42>	
Suchfilter	Conference abstracts limited to 2017 onwards only.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp uvea tumor/ or exp choroid tumor/	11156
2	exp melanoma/	198646
3	1 and 2	5906

4	((uvea\$ or choroid\$ or ciliochoroid\$ or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) adj2 melanoma\$) or aderhautmelanom\$.ti,ab.	12336
5	exp uvea melanoma/	10374
6	or/3-5	15148
7	random\$.tw. or placebo\$.mp. or double-blind\$.tw.	2263908
8	clinical trial/	1071613
9	randomized controlled trial/	787373
10	controlled clinical trial/	471212
11	multicenter study/	374969
12	Phase 3 clinical trial/	69732
13	Phase 4 clinical trial/	5457
14	exp RANDOMIZATION/	99007
15	Single Blind Procedure/	52076
16	Double Blind Procedure/	211494
17	Crossover Procedure/	75588
18	PLACEBO/	403507
19	randomi?ed controlled trial\$.tw.	328028
20	rct.tw.	54530
21	(random\$ adj2 allocat\$.tw.	55248
22	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tripl\$) adj (blind\$3 or mask\$3 or arm\$)).tw.	311707
23	placebo\$.tw.	368754
24	Prospective Study/	886096
25	or/7-23	3231636
26	Case Study/	96997
27	case report.tw.	544819
28	abstract report/ or letter/	1303268
29	(conference or "conference paper" or "conference proceeding" or "conference proceeding article" or "conference proceeding conference paper" or "conference proceeding editorial" or "conference proceeding note" or "conference proceeding review" or "journal conference abstract" or "journal conference paper" or "journal conference review").pt.	5702500
30	Editorial.pt.	782612
31	letter.pt.	1292354
32	note.pt.	961063
33	or/26-32	9288249
34	25 not 33	2331970
35	6 and 34	734
36	6 and 25 and 29	456

37	limit 36 to yr="2017 - 2022"	268
38	35 or 37	1002

Datenbankname	Cochrane Central Trials Register (CENTRAL)	
Suchoberfläche	http://www.cochranelibrary.com/	
Datum der Suche	25.10.2023	
Zeitsegment	Bis 25.10.2023 (Issue 10 of 12, October 2023)	
Suchfilter	In Trials	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Uveal Neoplasms] explode all trees	141
#2	MeSH descriptor: [Choroid Neoplasms] explode all trees	61
#3	#1 or #2	141
#4	MeSH descriptor: [Melanoma] explode all trees	2755
#5	#3 and #4	135
#6	((uvea* or choroid* or ciliochoroid* or "ciliary body" or iridociliary or iris or ocular or intraocular or peripapillary or parapapillary) near/2 melanoma*):ti	283
#7	aderhautmelanom*:ti	0
#8	#6 or #7	283
#9	#5 or #8	305

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.Gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	25.10.2023
Eingabeoberfläche	In Advanced Search/Targeted search terms entered into Condition field. No other limits applied
Suchstrategie	((((uvea OR uveal OR choroid OR choroidal OR ciliochoroid OR ciliochoroidal OR ciliary body OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND (melanoma OR melanomas))) OR aderhautmelanom
Treffer	281

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	25.10.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((uveal OR choroid OR choroidal OR ciliochoroid OR ciliochoroidal OR "ciliary body" OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND (melanoma OR melanomas)) OR aderhautmelanom OR aderhautmelanoma OR aderhautmelanomas
Treffer	111

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	25.10.2023
Eingabeoberfläche	In Advanced Search terms entered into Condition field, Recruitment Status- All. No other limits applied.
Suchstrategie	((uvea* OR choroid* OR ciliochoroid* OR ciliary body OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND melanoma*) OR aderhautmelanom*
Treffer	357 records for 281 trials found

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	ClinicalTrials.Gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/
Datum der Suche	25.10.2023
Eingabeoberfläche	In Advanced Search/Targeted search terms entered into Condition field. No other limits applied
Suchstrategie	((uvea OR uveal OR choroid OR choroidal OR ciliochoroid OR ciliochoroidal OR ciliary body OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND (melanoma OR melanomas))) OR aderhautmelanom
Treffer	281

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	EU Clinical Trials Register*
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/
Datum der Suche	25.10.2023
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	((uveal OR choroid OR choroidal OR ciliochoroid OR ciliochoroidal OR "ciliary body" OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND (melanoma OR melanomas)) OR aderhautmelanom OR aderhautmelanoma OR aderhautmelanomas
Treffer	111

*Die Suche in der Nachfolge-Datenbank CTIS

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	25.10.2023
Eingabeoberfläche	In Advanced Search terms entered into Condition field, Recruitment Status- All. No other limits applied.
Suchstrategie	((uvea* OR choroid* OR ciliochoroid* OR ciliary body OR iridociliary OR iris OR ocular OR intraocular OR peripapillary OR parapapillary) AND melanoma*) OR aderhautmelanom*
Treffer	357 records for 281 trials found

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Referenz	<u>Ausschlussgrund</u>
1.	BUTLER, M. O., SATO, T., CARVAJAL, R. D., SACCO, J. J., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H. & SHOUSHTARI, A. N. 2021a. Kinetics of radiographic response for tebentafusp (tebe) in previously treated metastatic uveal melanoma (mUM) patients (pts) achieving prolonged survival. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting</i> , 81.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
2.	BUTLER, M. O., SATO, T., MEIER, F., EDUKULLA, R., STANHOPE, S., PECK, F. S. & HASSEL, J. C. 2023. Evidence of tumor response in orbital lesions treated with tebentafusp in metastatic uveal melanoma patients. <i>Cancer Research. Conference: American Association for Cancer Research Annual Meeting, ACCR</i> , 83.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
3.	BUTLER, M. O., STANHOPE, S., NAIDOO, R., LEACH, E., KAUR, S., COLLINS, L., ABDULLAH, S., RANADE, K. & SHOUSHTARI, A. N. 2021b. Tebentafusp induces transient systemic inflammation and modifies the micro-environment to sensitize uveal melanoma tumors to cytotoxic CD8 cells. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting</i> , 81.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
4.	CARVAJAL, R. D., BUTLER, M. O., SHOUSHTARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., PIULATS, J. M., RIOTH, M., JOHNSON, D. B., LUKE, J. J., ESPINOSA, E., LEYVRAZ, S., COLLINS, L., GOODALL, H. M., RANADE, K., HOLLAND, C., ABDULLAH, S. E., SACCO, J. J. & SATO, T. 2022a. Clinical and molecular response to tebentafusp in previously treated patients with metastatic uveal melanoma: a phase 2 trial. <i>Nature Medicine</i> , 28(11), 2364-2373.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6a - Falscher Studientyp (Niedrigere Evidenzstufe als RCTs) (102)
5.	CARVAJAL, R. D., NATHAN, P., SACCO, J. J., ORLOFF, M., HERNANDEZ-AYA, L. F., YANG, J., LUKE, J. J., BUTLER, M. O., STANHOPE, S., COLLINS, L., MCALPINE, C., HOLLAND, C., ABDULLAH, S. E. & SATO, T. 2022b. Phase I Study of Safety, Tolerability, and Efficacy of Tebentafusp Using a Step-Up Dosing Regimen and Expansion in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 40, 1939-1948.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6a - Falscher Studientyp (Niedrigere Evidenzstufe als RCTs) (102)
6.	CARVAJAL, R. D., SATO, T., BUTLER, M. O., SACCO, J. J., SHOUSHTARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L. F., RIOTH, M., HAMID, O. & ET AL. 2021. Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in patients (pts) with previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Journal of clinical oncology</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
7.	CHMIELOWSKI, B., KAPITEIJN, E., ASCIERTO, P. A., MEIER, F., ABDULLAH, S. E., LOCKWOOD, S., MENDEZ, P. & PUZANOV, I. 2021. 1018P Characterization of liver function tests following tebentafusp in phase	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp

	III randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S856-S857.	(Conference Abstract).
8.	DAMATO, B. E., DUKES, J., GOODALL, H. & CARVAJAL, R. D. 2019. Tebentafusp: T cell redirection for the treatment of metastatic uveal melanoma. <i>Cancers</i> , 11(7) (no pagination).	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Review).
9.	DIMITRIOU, F., HASSEL, J. C., ORLOFF, M., HUGHES, I., KAPITEIJN, E., MEHMI, I., MONTAZERI, K., JOHNSON, D. B., GROVER, P., GERARD, C. L., SIMEONE, E., GAUDY MARQUESTE, C., CHENG, P., LONG, G. V., CARVAJAL, R. D. & DUMMER, R. 2022. Treatment sequence with tebentafusp (tebe) and anti-PD1/ipilimumab (PD1+IPI) in HLA-A2*02:01 patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of Oncology</i> , 33(Supplement 7), S929.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
10.	HAMID, O., HASSEL, J. C., SHOUSHARI, A. N., MEIER, F., BAUER, T. M., SALAMA, A. K. S., KIRKWOOD, J. M., ASCIERTO, P. A., LORIGAN, P. C., MAUCH, C., ORLOFF, M., EVANS, T. R. J., HOLLAND, C., EDUKULLA, R., ABEDIN, S. E. & MIDDLETON, M. R. 2023. Tebentafusp in combination with durvalumab and/or tremelimumab in patients with metastatic cutaneous melanoma: a phase 1 study. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> , 11, 06.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Indikation (Kutanes Melanom).
11.	HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M. & ET AL. 2021. Co-primary endpoint of overall survival for tebentafusp (tebe)- induced rash in a phase 3 randomized trial comparing tebe versus investigator's choice (IC) in first-line metastatic uveal melanoma. <i>Journal of clinical oncology</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
12.	IKEGUCHI, A., SACCO, J. J., LUKE, J. J., EVANS, T. R. J., CURTI, B. D., KIM, K. B., ABDULLAH, S. E., WATKINS, C., KARAKUZU, O. & NATHAN, P. D. 2022. Analysis of the effect of systemic corticosteroids on survival from tebentafusp in a phase 3 trial of metastatic uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 40.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
13.	KHANOLKAR, R., NAIDOO, R., GUC, E., LEACH, E., STANHOPE, S., GASCOYNE, D., COLLINS, L., RANADE, K. & BENLAHRECH, A. 2021. IL-2 combination with immtac overcomes CD163 + TAM-like M2 macrophage inhibition of immtac-mediated T cell killing of tumor cells. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A600.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
14.	LEACH, E., STANHOPE, S., NAIDOO, R., ABDULLAH, S., COLLINS, L. & RANADE, K. 2021. Overall survival on tebentafusp in metastatic uveal melanoma (MUM) across the range of tumor GP100 expression levels. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A909.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
15.	LIU, A. W., WEI, A. Z., MANIAR, A. B. & CARVAJAL, R. D. 2022. Tebentafusp in advanced uveal melanoma: proof of principle for the efficacy of T-cell receptor therapeutics and bispecifics in solid tumors. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> , 22, 997-1004.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Review).
16.	LUKA, S., KRESIMIR, B. & DAVORIN, H. 2022. Treatment of Rare Primary Melanomas. <i>Libri Oncologici</i> , 50(SUPPL 1), 72-73.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
17.	MARTINEZ-PEREZ, D., VINAL, D., SOLARES, I., ESPINOSA, E. & FELIU, J. 2021. Gp-100 as a Novel Therapeutic Target in Uveal Melanoma. <i>Cancers</i> , 13, 27.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Review).

18.	MERINO, L. D. L. C., EROGLU, Z., COLLINS, L., GREENSHIELDS-WATSON, A., STANHOPE, S., ABDULLAH, S., RANADE, K. & SACCO, J. 2021. 1770P Genomic correlates of clinical outcomes in patients with metastatic uveal melanoma (mUM) treated with tebentafusp (tebe). <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S1214-S1215.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
19.	MIDDLETON, M. R., MCALPINE, C., WOODCOCK, V. K., CORRIE, P., INFANTE, J. R., STEVEN, N. M., EVANS, T. R. J., ANTHONY, A., SHOUSHARI, A. N., HAMID, O., GUPTA, A., VARDEU, A., LEACH, E., NAIDOO, R., STANHOPE, S., LEWIS, S., HURST, J., O'KELLY, I. & SZNOL, M. 2020. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. <i>Clinical Cancer Research</i> , 26, 5869-5878.	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention (Falsche Dosierung).
20.	ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., SHOUSHARI, A. N., SACCO, J. J., SCHLAAK, M., WATKINS, C., ABDULLAH, S. E., GOODALL, H. & BUTLER, M. O. 2021. Overall survival in patients who received checkpoint inhibitors after completing tebentafusp in a phase 3 randomized trial of firstline metastatic uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
21.	PIPERNO-NEUMANN, S., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H. & NATHAN, P. 2021. Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting</i> , 81.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
22.	PIULATS, J. M., SATO, T., LUKE, J. J., COLLINS, L., EDUKULLA, R., ABDULLAH, S. E. & LEYVRAZ, S. 2021. 1013P Similar overall survival in tebentafusp-treated 2L+ metastatic uveal melanoma regardless of prior immunotherapy. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S854.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
23.	SACCO, J., CARVAJAL, R., BUTLER, M., SHOUSHARI, A., HASSEL, J., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., PIULATS, J., RIOTH, M., JOHNSON, D., LUKE, J., ESPINOSA, E., LEYVRAZ, S., HOLLAND, C., MCCULLY, M., ABDULLAH, S. & SATO, T. 2021. Updated survival of patients with previously treated metastatic uveal melanoma who received tebentafusp. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A568.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
24.	SACCO, J. J., CARVAJAL, R., BUTLER, M. O., SHOUSHARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., RODRIGUEZ, J. M. P. & ET AL. 2020. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of oncology</i> , 31, S1442-S1443.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
25.	SACCO, J. J., ORLOFF, M., DUMMER, R., SALAMA, A., PIPERNO-NEUMANN, S., RUTKOWSKI, P., NATHAN, P., BAURAIN, J. F., HASSEL, J. C., BUTLER, M. O., LOCKWOOD, S., STARR, B. & SHOUSHARI, A. 2023. Analysis of unplanned hospitalization due to SAEs between tebentafusp (tebe) and investigator's choice (IC) arm in a Phase 3 trial of metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Pigment Cell and Melanoma Research</i> , 36(1), 173.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
26.	SALAMA, A. K. S., CHESHUK, V., SIVEKE, J., BERROCAL, A., ABDULLAH, S. E., LOCKWOOD, S., MCCULLY, M. L. & KEE, D. 2021. 1014P Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp

	treatment with tebentafusp in previously untreated patients with metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S855.	(Conference Abstract).
27.	SATO, T., CARVAJAL, R. D., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L. F., NATHAN, P., RIOTH, M., HAMID, O., PIULATS, J. M., LUKE, J. J., JOHNSON, D. B., LEYVRAZ, S., ESPINOSA, E., ABDULLAH, S. E., SUM, D., LOCKWOOD, S., MENDEZ, P. & BUTLER, M. O. 2021. Characterization of liver function tests (LFTs) following tebentafusp (tebe) in previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM) patients (pts). <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
28.	SATO, T., IKEGUCHI, A. P., NATHAN, P., CARVAJAL, R. D., SHOUSHARI, A. N., GAJEWSKI, T. F., HASSEL, J. C., RIOTH, M., LEYVRAZ, S., DANIELS, G. A., HERNANDEZ-AYA, L., JOHNSON, D. B., KIM, K., PIULATS RODRIGUEZ, J. M., COWEY, C. L., LOCKWOOD, S., COLLINS, L., KARAKUZU, O., SACCO, J. J. & BUTLER, M. O. 2022. Long-term survivors on tebentafusp in phase II trial of previously treated patients with metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> , 33(Supplement 7), S934-S935.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
29.	SATO, T., NATHAN, P. D., HERNANDEZ-AYA, L. F., SACCO, J. J., ORLOFF, M. M., TRUSCELLO, J., MCALPINE, C., HULSTINE, A. M., LANASA, M. C., COUGHLIN, C. M. & CARVAJAL, R. D. 2017. Intra-treatment escalation dosing strategy with IMCgp100 results in mitigation of T-cell based toxicity and preliminary efficacy in advanced uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference</i> , 35.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
30.	SCHANK, T. E. & HASSEL, J. C. 2019. Immunotherapies for the Treatment of Uveal Melanoma-History and Future. <i>Cancers</i> , 11, 24.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Review).
31.	SCHLAAK, M., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A., MILHEM, M., GASTAUD, L., MAUCH, C., YUSHAK, M. L., LOCKWOOD, S., HAYES, C. & SHOUSHARI, A. N. 2022. Safety and efficacy of infrequent tebentafusp treatment omissions in patients with metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> , 33(Supplement 7), S923.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
32.	SHOUSHARI, A. N., COLLINS, L., ESPINOSA, E., SETHI, H., STANHOPE, S., ABDULLAH, S., IKEGUCHI, A., RANADE, K. & HAMID, O. 2021. 1757O Early reduction in ctDNA, regardless of best RECIST response, is associated with overall survival (OS) on tebentafusp in previously treated metastatic uveal melanoma (mUM) patients. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S1210.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
33.	STAGER, R., STANHOPE, S., GREENSHIELDS-WATSON, A., COLLINS, L., RAMELYTE, E., KOLM, I., DUMMER, R. & MEIER-SCHIESSER, B. 2021. 1772P Demonstration of T cell redirection and immune activation in skin rash following tebentafusp treatment. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S1215.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
34.	SULLIVAN, R., COLLINS, L., RODRIGUES, M., NATHAN, P., HASSEL, J. C., DUMMER, R., KIRKWOOD, J., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., OCHSENREITHER, S., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., RANADE, K. & SHOUSHARI, A. N. 2023. Early ctDNA reduction is associated with better overall survival in the Ph 3 trial of tebentafusp in previously untreated metastatic uveal melanoma. <i>Cancer Research. Conference: American Association for Cancer Research Annual Meeting, ACCR</i> , 83.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
35.	SULLIVAN, R. J., MILHEM, M. M., DEMIDOV, L. V., LEWIS, K. D., SCHLAAK, M., PIPERNO-NEUMANN, S., ABDULLAH, S. E., WATKINS, C., GOODALL, H. & KIRKWOOD, J. M. 2022. Treatment with	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp

	tebentafusp beyond radiographic progressive disease (PD) in metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Journal of clinical oncology</i> , 40.	(Conference Abstract).
36.	TOMSITZ, D., RUF, T., HEPPT, M., STAEGER, R., RAMELYTE, E., DUMMER, R., GARZAROLLI, M., MEIER, F., MEIER, E., RICHLI, H., GROMKE, T., SIVEKE, J. T., FRANKLIN, C., KLESPE, K. C., MAUCH, C., KILIAN, T., SEEGRABER, M., SCHILLING, B., FRENCH, L. E., BERKING, C. & HEINZERLING, L. 2023. Tebentafusp in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Real-Life Retrospective Multicenter Study. <i>Cancers</i> , 15, 30.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6a - Falscher Studientyp (Niedrigere Evidenzstufe als RCTs)

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Referenz	<u>Ausschlussgrund</u>
1.	BUTLER, M. O., SATO, T., CARVAJAL, R. D., SACCO, J. J., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H. & SHOUSHARI, A. N. 2021a. Kinetics of radiographic response for tebentafusp (tebe) in previously treated metastatic uveal melanoma (mUM) patients (pts) achieving prolonged survival. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting</i> , 81.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
2.	BUTLER, M. O., SATO, T., MEIER, F., EDUKULLA, R., STANHOPE, S., PECK, F. S. & HASSEL, J. C. 2023. Evidence of tumor response in orbital lesions treated with tebentafusp in metastatic uveal melanoma patients. <i>Cancer Research. Conference: American Association for Cancer Research Annual Meeting, ACCR</i> , 83.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
3.	BUTLER, M. O., STANHOPE, S., NAIDOO, R., LEACH, E., KAUR, S., COLLINS, L., ABDULLAH, S., RANADE, K. & SHOUSHARI, A. N. 2021b. Tebentafusp induces transient systemic inflammation and modifies the micro-environment to sensitize uveal melanoma tumors to cytotoxic CD8 cells. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting</i> , 81.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
4.	CARVAJAL, R. D., SATO, T., BUTLER, M. O., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L. F., RIOU, M., HAMID, O. & ET AL. 2021. Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following treatment with tebentafusp in patients (pts) with previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Journal of clinical oncology</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
5.	CHMIELOWSKI, B., KAPITEIJN, E., ASCIERTO, P. A., MEIER, F., ABDULLAH, S. E., LOCKWOOD, S., MENDEZ, P. & PUZANOV, I. 2021. 1018P Characterization of liver function tests following tebentafusp in phase	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp

	III randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S856-S857.	(Conference Abstract).
6.	DAMATO, B. E., DUKES, J., GOODALL, H. & CARVAJAL, R. D. 2019. Tebentafusp: T cell redirection for the treatment of metastatic uveal melanoma. <i>Cancers</i> , 11(7) (no pagination).	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Review).
7.	DIMITRIOU, F., HASSEL, J. C., ORLOFF, M., HUGHES, I., KAPITEIJN, E., MEHMI, I., MONTAZERI, K., JOHNSON, D. B., GROVER, P., GERARD, C. L., SIMEONE, E., GAUDY MARQUESTE, C., CHENG, P., LONG, G. V., CARVAJAL, R. D. & DUMMER, R. 2022. Treatment sequence with tebentafusp (tebe) and anti-PD1/ipilimumab (PD1+IPI) in HLA-A2*02:01 patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of Oncology</i> , 33(Supplement 7), S929.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
8.	HAMID, O., HASSEL, J. C., SHOUSHARI, A. N., MEIER, F., BAUER, T. M., SALAMA, A. K. S., KIRKWOOD, J. M., ASCIERTO, P. A., LORIGAN, P. C., MAUCH, C., ORLOFF, M., EVANS, T. R. J., HOLLAND, C., EDUKULLA, R., ABEDIN, S. E. & MIDDLETON, M. R. 2023. Tebentafusp in combination with durvalumab and/or tremelimumab in patients with metastatic cutaneous melanoma: a phase 1 study. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> , 11, 06.	<u>Ausschlussgrund:</u> A2 - Falsche Indikation (Kutanes Melanom).
9.	HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M. & ET AL. 2021. Co-primary endpoint of overall survival for tebentafusp (tebe)- induced rash in a phase 3 randomized trial comparing tebe versus investigator's choice (IC) in first-line metastatic uveal melanoma. <i>Journal of clinical oncology</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
10.	IKEGUCHI, A., SACCO, J. J., LUKE, J. J., EVANS, T. R. J., CURTI, B. D., KIM, K. B., ABDULLAH, S. E., WATKINS, C., KARAKUZU, O. & NATHAN, P. D. 2022. Analysis of the effect of systemic corticosteroids on survival from tebentafusp in a phase 3 trial of metastatic uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 40.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
11.	KHANOLKAR, R., NAIDOO, R., GUC, E., LEACH, E., STANHOPE, S., GASCOYNE, D., COLLINS, L., RANADE, K. & BENLAHRECH, A. 2021. IL-2 combination with immtac overcomes CD163 + TAM-like M2 macrophage inhibition of immtac-mediated T cell killing of tumor cells. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A600.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
12.	LEACH, E., STANHOPE, S., NAIDOO, R., ABDULLAH, S., COLLINS, L. & RANADE, K. 2021. Overall survival on tebentafusp in metastatic uveal melanoma (MUM) across the range of tumor GP100 expression levels. <i>Journal for Immunotherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A909.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
13.	LIU, A. W., WEI, A. Z., MANIAR, A. B. & CARVAJAL, R. D. 2022. Tebentafusp in advanced uveal melanoma: proof of principle for the efficacy of T-cell receptor therapeutics and bispecifics in solid tumors. <i>Expert Opinion on Biological Therapy</i> , 22, 997-1004.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Review).
14.	LUKA, S., KRESIMIR, B. & DAVORIN, H. 2022. Treatment of Rare Primary Melanomas. <i>Libri Oncologici</i> , 50(SUPPL 1), 72-73.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
15.	MARTINEZ-PEREZ, D., VINAL, D., SOLARES, I., ESPINOSA, E. & FELIU, J. 2021. Gp-100 as a Novel Therapeutic Target in Uveal Melanoma. <i>Cancers</i> , 13, 27.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Review).

16.	MERINO, L. D. L. C., EROGLU, Z., COLLINS, L., GREENSHIELDS-WATSON, A., STANHOPE, S., ABDULLAH, S., RANADE, K. & SACCO, J. 2021. 1770P Genomic correlates of clinical outcomes in patients with metastatic uveal melanoma (mUM) treated with tebentafusp (tebe). <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S1214-S1215.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
17.	MIDDLETON, M. R., MCALPINE, C., WOODCOCK, V. K., CORRIE, P., INFANTE, J. R., STEVEN, N. M., EVANS, T. R. J., ANTHONY, A., SHOUSHARI, A. N., HAMID, O., GUPTA, A., VARDEU, A., LEACH, E., NAIDOO, R., STANHOPE, S., LEWIS, S., HURST, J., O'KELLY, I. & SZNOL, M. 2020. Tebentafusp, A TCR/Anti-CD3 Bispecific Fusion Protein Targeting gp100, Potently Activated Antitumor Immune Responses in Patients with Metastatic Melanoma. <i>Clinical Cancer Research</i> , 26, 5869-5878.	<u>Ausschlussgrund:</u> A3 - Falsche Intervention (Falsche Dosierung).
18.	ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., SHOUSHARI, A. N., SACCO, J. J., SCHLAAK, M., WATKINS, C., ABDULLAH, S. E., GOODALL, H. & BUTLER, M. O. 2021. Overall survival in patients who received checkpoint inhibitors after completing tebentafusp in a phase 3 randomized trial of firstline metastatic uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
19.	PIPERNO-NEUMANN, S., HASSEL, J. C., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., SULLIVAN, R. J., OCHSENREITHER, S., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A. M., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., ORLOFF, M., CARVAJAL, R. D., HAMID, O., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., GOODALL, H. & NATHAN, P. 2021. Phase 3 randomized trial comparing tebentafusp with investigator's choice in first line metastatic uveal melanoma. <i>Cancer Research. Conference: AACR Annual Meeting</i> , 81.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
20.	PIULATS, J. M., SATO, T., LUKE, J. J., COLLINS, L., EDUKULLA, R., ABDULLAH, S. E. & LEYVRAZ, S. 2021. 1013P Similar overall survival in tebentafusp-treated 2L+ metastatic uveal melanoma regardless of prior immunotherapy. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S854.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
21.	SACCO, J., CARVAJAL, R., BUTLER, M., SHOUSHARI, A., HASSEL, J., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., PIULATS, J., RIOTH, M., JOHNSON, D., LUKE, J., ESPINOSA, E., LEYVRAZ, S., HOLLAND, C., MCCULLY, M., ABDULLAH, S. & SATO, T. 2021. Updated survival of patients with previously treated metastatic uveal melanoma who received tebentafusp. <i>Journal for ImmunoTherapy of Cancer</i> , 9(SUPPL 2), A568.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
22.	SACCO, J. J., CARVAJAL, R., BUTLER, M. O., SHOUSHARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L., NATHAN, P., HAMID, O., RODRIGUEZ, J. M. P. & ET AL. 2020. 64MO A phase (ph) II, multi-center study of the safety and efficacy of tebentafusp (tebe) (IMCgp100) in patients (pts) with metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Annals of oncology</i> , 31, S1442-S1443.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
23.	SACCO, J. J., ORLOFF, M., DUMMER, R., SALAMA, A., PIPERNO-NEUMANN, S., RUTKOWSKI, P., NATHAN, P., BAURAIN, J. F., HASSEL, J. C., BUTLER, M. O., LOCKWOOD, S., STARR, B. & SHOUSHARI, A. 2023. Analysis of unplanned hospitalization due to SAEs between tebentafusp (tebe) and investigator's choice (IC) arm in a Phase 3 trial of metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Pigment Cell and Melanoma Research</i> , 36(1), 173.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
24.	SALAMA, A. K. S., CHESHUK, V., SIVEKE, J., BERROCAL, A., ABDULLAH, S. E., LOCKWOOD, S., MCCULLY, M. L. & KEE, D. 2021. 1014P Characterization of cytokine release syndrome (CRS) following	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp

	treatment with tebentafusp in previously untreated patients with metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S855.	(Conference Abstract).
25.	SATO, T., CARVAJAL, R. D., SACCO, J. J., SHOUSHARI, A. N., HASSEL, J. C., IKEGUCHI, A., HERNANDEZ-AYA, L. F., NATHAN, P., RIOTH, M., HAMID, O., PIULATS, J. M., LUKE, J. J., JOHNSON, D. B., LEYVRAZ, S., ESPINOSA, E., ABDULLAH, S. E., SUM, D., LOCKWOOD, S., MENDEZ, P. & BUTLER, M. O. 2021. Characterization of liver function tests (LFTs) following tebentafusp (tebe) in previously treated (2L+) metastatic uveal melanoma (mUM) patients (pts). <i>Journal of Clinical Oncology. Conference: Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, ASCO</i> , 39.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
26.	SATO, T., IKEGUCHI, A. P., NATHAN, P., CARVAJAL, R. D., SHOUSHARI, A. N., GAJEWSKI, T. F., HASSEL, J. C., RIOTH, M., LEYVRAZ, S., DANIELS, G. A., HERNANDEZ-AYA, L., JOHNSON, D. B., KIM, K., PIULATS RODRIGUEZ, J. M., COWEY, C. L., LOCKWOOD, S., COLLINS, L., KARAKUZU, O., SACCO, J. J. & BUTLER, M. O. 2022. Long-term survivors on tebentafusp in phase II trial of previously treated patients with metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> , 33(Supplement 7), S934-S935.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
27.	SATO, T., NATHAN, P. D., HERNANDEZ-AYA, L. F., SACCO, J. J., ORLOFF, M. M., TRUSCELLO, J., MCALPINE, C., HULSTINE, A. M., LANASA, M. C., COUGHLIN, C. M. & CARVAJAL, R. D. 2017. Intra-treatment escalation dosing strategy with IMCgp100 results in mitigation of T-cell based toxicity and preliminary efficacy in advanced uveal melanoma. <i>Journal of Clinical Oncology. Conference</i> , 35.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
28.	SCHANK, T. E. & HASSEL, J. C. 2019. Immunotherapies for the Treatment of Uveal Melanoma-History and Future. <i>Cancers</i> , 11, 24.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Review).
29.	SCHLAAK, M., DUMMER, R., KIRKWOOD, J. M., JOSHUA, A., MILHEM, M., GASTAUD, L., MAUCH, C., YUSHAK, M. L., LOCKWOOD, S., HAYES, C. & SHOUSHARI, A. N. 2022. Safety and efficacy of infrequent tebentafusp treatment omissions in patients with metastatic uveal melanoma. <i>Annals of Oncology</i> , 33(Supplement 7), S923.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
30.	SHOUSHARI, A. N., COLLINS, L., ESPINOSA, E., SETHI, H., STANHOPE, S., ABDULLAH, S., IKEGUCHI, A., RANADE, K. & HAMID, O. 2021. 17570 Early reduction in ctDNA, regardless of best RECIST response, is associated with overall survival (OS) on tebentafusp in previously treated metastatic uveal melanoma (mUM) patients. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S1210.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
31.	STAGER, R., STANHOPE, S., GREENSHIELDS-WATSON, A., COLLINS, L., RAMELYTE, E., KOLM, I., DUMMER, R. & MEIER-SCHIESSER, B. 2021. 1772P Demonstration of T cell redirection and immune activation in skin rash following tebentafusp treatment. <i>Annals of Oncology</i> , 32(Supplement 5), S1215.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
32.	SULLIVAN, R., COLLINS, L., RODRIGUES, M., NATHAN, P., HASSEL, J. C., DUMMER, R., KIRKWOOD, J., RUTKOWSKI, P., BAURAIN, J. F., BUTLER, M. O., SCHLAAK, M., OCHSENREITHER, S., ABDULLAH, S. E., HOLLAND, C., RANADE, K. & SHOUSHARI, A. N. 2023. Early ctDNA reduction is associated with better overall survival in the Ph 3 trial of tebentafusp in previously untreated metastatic uveal melanoma. <i>Cancer Research. Conference: American Association for Cancer Research Annual Meeting, ACCR</i> , 83.	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp (Conference Abstract).
33.	SULLIVAN, R. J., MILHEM, M. M., DEMIDOV, L. V., LEWIS, K. D., SCHLAAK, M., PIPERNO-NEUMANN, S., ABDULLAH, S. E., WATKINS, C., GOODALL, H. & KIRKWOOD, J. M. 2022. Treatment with	<u>Ausschlussgrund:</u> A7 - Falscher Publikationstyp

	tebentafusp beyond radiographic progressive disease (PD) in metastatic uveal melanoma (mUM). <i>Journal of clinical oncology</i> , 40.	(Conference Abstract).
34.	TOMSITZ, D., RUF, T., HEPPT, M., STAEGER, R., RAMELYTE, E., DUMMER, R., GARZAROLLI, M., MEIER, F., MEIER, E., RICHLI, H., GROMKE, T., SIVEKE, J. T., FRANKLIN, C., KLESPE, K. C., MAUCH, C., KILIAN, T., SEEGRABER, M., SCHILLING, B., FRENCH, L. E., BERKING, C. & HEINZERLING, L. 2023. Tebentafusp in Patients with Metastatic Uveal Melanoma: A Real-Life Retrospective Multicenter Study. <i>Cancers</i> , 15, 30.	<u>Ausschlussgrund:</u> A6b - Falscher Studientyp (Niedrigere Evidenzstufe als prospektive klinische Studie).

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1.	A. H. S. CANCER CONTROL ALBERTA 2009. Study of AntiCTLA4 in Patients With Unresectable or Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01034787) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01034787 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
2.	ACADEMIC, UNITED, C. C. R. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 02/01/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2014. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT02158520) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158520 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
3.	ACADEMIC AND COMMUNITY CANCER RESEARCH UNITED NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2013. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT02158520) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02158520 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
4.	ACHILLES THERAPEUTICS UK LIMITED 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003446-16 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
5.	AHMAD TARHINI NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT00471471) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00471471 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

6.	AHS CANCER CONTROL ALBERTA 2009. Study of AntiCTLA4 in Patients With Unresectable or Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01034787) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01034787 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
7.	ALCEDIS GMBH 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
8.	ALLIANCE FOR CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY 2023. Testing the Safety and Effectiveness of Combining Two Drugs, PLX2853 and Trametinib in the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. (NCT05677373) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05677373 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
9.	ALLIANCE FOR CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY 2023. Testing the Safety and Effectiveness of Combining Two Drugs, PLX2853 and Trametinib in the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. (NCT05677373) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05677373 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
10.	AMERICAN REGENT INC. 2005. Taxoprexin® Treatment for Advanced Eye Melanoma. (NCT00244816) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00244816 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
11.	AMY C SCHEFLER M. D. 2013. BAP1 Testing in Instance Choroidal Nevi or Uveal Melanoma. (NCT01925599) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925599 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
12.	AMY C SCHEFLER MD GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH 2013. BAP1 Testing in Instance Choroidal Nevi or Uveal Melanoma. (NCT01925599) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01925599 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
13.	ANTHONY JOSHUA FRACP ST VINCENT'S HOSPITAL SYDNEY 2022. Neoadjuvant/Adjuvant Trial of Darovasertib in Ocular Melanoma. (NCT05187884) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05187884 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
14.	APEXIGEN INC. 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

15.	ARKADIUSZ Z. DUDEK MD HEALTHPARTNERS REGIONS CANCER CARE AND FRAUENSHUH CANCER CARE CENTERS VANQUISH ONCOLOGY INC. GENENTECH INC. MIDWEST MELANOMA PARTNERSHIP HOOSIER CANCER RESEARCH NETWORK 2021. Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04589832) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04589832 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
16.	ARMAN MASHAYEKHI ALLERGAN WILLS EYE 2014. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. (NCT01471054) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01471054 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
17.	ARRAY BIOPHARMA INC. The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metast. (EUCTR2012-003593-51) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003593-51 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
18.	ARRAY BIOPHARMA INC. A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS. (EUCTR2010-023412-13) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023412-13 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
19.	ARRAY BIOPHARMA INC. (A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER INC.) A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. (EUCTR2013-001176-38) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
20.	ARRAY BIOPHARMA NOW A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER 2013. A Phase Ib/II Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01801358) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01801358 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
21.	ARRAY BIOPHARMA NOW A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER ARRAY BIOPHARMA 2013. A Phase Ib/II Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01801358) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01801358 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
22.	ASCENTAGE PHARMA GROUP INC. MERCK SHARP & DOHME LLC 2018. A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. (NCT03611868) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03611868 [Accessed 25.10.2023].	
23.	ASSOCIATES, N. E. R. & GENENTECH INC HTTPS CLINICALTRIALS GOV CT SHOW RESULTS N. C. T. 2010. Ranibizumab as Adjuvant Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma (Cohort 2). (NCT01251978) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01251978 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
24.	ASTEX PHARMACEUTICALS INC. Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of ASTX295 in Subjects with Wild-Type TP53 Advanced Solid Tumors. (EUCTR2021-005033-16) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005033-16 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
25.	ASTRAZENECA 2013. Selumetinib (AZD6244: ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Metastatic Uveal Melanoma (SUMIT). (NCT01974752) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01974752 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
26.	ASTRAZENECA 2014. Selumetinib (AZD6244: ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Metastatic Uveal Melanoma (SUMIT). (NCT01974752) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01974752 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
27.	ASTRAZENECA A. B. 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. (EUCTR2021-001722-21-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
28.	ASTRAZENECA A. B. 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. (EUCTR2021-001722-21-PL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
29.	ASTRAZENECA A. B. 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. (EUCTR2021-001722-21-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
30.	ASTRAZENECA AB 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	
31.	ASTRAZENECA AB A Randomised, Double-Blind Study to Assess the Efficacy of Selumetinib (AZD6244, Hyd-Sulfate) in Combination with Dacarbazine Compared with Placebo in Combination with Dacarbazine as First Systemic. (EUCTR2013-003545-41) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003545-41 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
32.	ASTRAZENECA AB 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. (EUCTR2021-001722-21-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
33.	AURA BIOSCIENCES 2017. Study in Subjects With Small Primary Choroidal Melanoma. (NCT03052127) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03052127 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
34.	AURA BIOSCIENCES 2017. Study in Subjects With Small Primary Choroidal Melanoma. (NCT03052127) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03052127 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
35.	AURA BIOSCIENCES 2019. A Registry of Subjects With Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma. (NCT03941379) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03941379 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
36.	AURA BIOSCIENCES 2019. A Registry of Subjects With Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma. (NCT03941379) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03941379 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
37.	AURA BIOSCIENCES 2020. Phase 2 Trial to Evaluate Belzupacap Sarotalocan (AU-011) Via Suprachoroidal Administration in Subjects With Primary Indeterminate Lesions and Small Choroidal Melanoma. (NCT04417530) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04417530 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
38.	AURA BIOSCIENCES 2020. Phase 2 Trial to Evaluate Belzupacap Sarotalocan (AU-011) Via Suprachoroidal Administration in Subjects With Primary Indeterminate Lesions and Small Choroidal Melanoma. (NCT04417530) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04417530 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
39.	AURA BIOSCIENCES 2022. Prospective Group-Matched Study With Belzupacap Sarotalocan (Bel-sar; AU-011) or Plaque Radiotherapy for Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma (IL/ CM). (NCT05266430) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05266430 [Accessed 25.10.2023].	
40.	AURA BIOSCIENCES 2022. Prospective Group-Matched Study With Belzupacap Sarotalocan (Bel-sar; AU-011) or Plaque Radiotherapy for Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma (IL/ CM). (NCT05266430) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05266430 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
41.	AURA BIOSCIENCES 2023. A Phase 3 Randomized, Masked, Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Belzupacap Sarotalocan (AU-011) Treatment Compared to Sham Control in Subjects With Primary Indeterminate Lesions or Small Choroidal Melanoma. (NCT06007690) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06007690 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
42.	AURA BIOSCIENCES 2023. A Phase 3 Randomized, Masked, Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Belzupacap Sarotalocan (AU-011) Treatment Compared to Sham Control in Subjects With Primary Indeterminate Lesions or Small Choroidal Melanoma. (NCT06007690) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06007690 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
43.	BARBARA ANN KARMANOS CANCER INSTITUTE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. PEG-Interferon Alfa-2b and Thalidomide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Melanoma. (NCT00238329) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00238329 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
44.	BARNES RETINA INSTITUTE 2000. Tilting of Radioactive Plaques After Initial Accurate Placement for Treatment of Uveal Melanoma. (NCT00459849) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00459849 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
45.	BARNES RETINA INSTITUTE 2007. Tilting of Radioactive Plaques After Initial Accurate Placement for Treatment of Uveal Melanoma. (NCT00459849) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00459849 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
46.	BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE CENTER FOR CELL AND GENE THERAPY BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE CANCER PREVENTION RESEARCH INSTITUTE OF TEXAS 2019. C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N). (NCT03635632) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03635632 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
47.	BEIJING TONGREN HOSPITAL CAPITAL MEDICAL UNIVERSITY 2017. Conbercept combined with Iodine-125 Plaque Therapy treating for uveal melanoma- an exploratory clinical study. (ChiCTR-ONC-17013862) In: ICTRP. Available: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23871 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

48.	BELVICUM PHARMACEUTICALS 2016. Safety & Activity of Controllable PRAME-TCR Therapy in Previously Treated AML/MDS or Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02743611) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743611 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
49.	BELVICUM PHARMACEUTICALS 2017. Safety & Activity of Controllable PRAME-TCR Therapy in Previously Treated AML/MDS or Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02743611) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02743611 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
50.	BIOCRIST PHARMACEUTICALS NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. BCX-1777 in Treating Patients With Refractory Cancer. (NCT00073944) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00073944 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
51.	BIONTECH SE An open-label, randomized Phase II trial with BNT111 and cemiplimab in combination or as single agents in patients with anti-PD1-/ PD-L1-refractory/relapsed, unresectable Stage III or IV melanoma. (EUCTR2020-002195-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002195-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
52.	BRISTOL-M.SQUIBB Randomized, double-blind, placebo controlled phase II study comparing the safety of MDX-010 BMS-734016 administered with or without prophylactic oral budesonide Entocort EC in patients with unr. (EUCTR2005-002678-31) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
53.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORT. (EUCTR2007-001974-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
54.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
55.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (M. (EUCTR2005-002126-64) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	search/search?query=eudract_number:2005-002126-64 [Accessed 25.10.2023].	
56.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. Revised Protocol 01, incorporating Amendmen. (EUCTR2005-002051-41) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
57.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol. (EUCTR2005-006083-57) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
58.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. (EUCTR2005-006082-14) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006082-14 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
59.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003208-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
60.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001641-13 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
61.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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. (EUCTR2019-001230-34) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001230-34 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

62.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
63.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 0. (EUCTR2007-003993-24) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
64.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
65.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. (EUCTR2005-006083-57-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
66.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2008. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 03, incorporating Protocol Amendment 04 (V1.0, Date 26-Aug-2008), Protocol Amendment 05 (V1.0, Date 20-Nov-2008), and Protocol Amendment 06 (V1.0, date 05-Jan-2009). + Protocol Amendment 07, country specific - Germany (V1.0, date 19-Dec-2008). + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (V1.0, Date 26-Nov-2007). (EUCTR2007-003993-24-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
67.	BRISTOL-MYERS SQUIBB NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00084656) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00084656 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
68.	CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2021. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Opdualag in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05077280) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077280 [Accessed 25.10.2023].	
69.	CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2021. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Opdualag in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05077280) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05077280 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
70.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Vaccine Therapy With or Without Interleukin-12 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00003339) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003339 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
71.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00005841) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005841 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
72.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. (NCT00025181) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025181 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
73.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Interleukin-12 With Either Alum or Sargramostim After Surgery in Treating Patients With Melanoma. (NCT00031733) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00031733 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
74.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIC-IV Melanoma. (NCT00085189) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00085189 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
75.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00334776) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00334776 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
76.	CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST AND UNIVERSITY OF CAMBRIDGE HYPAZ: An open-label investigation into hypertension induced by pazopanib therapy. (EUCTR2010-021613-23) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021613-23 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
77.	CANCER RESEARCH U. K. 2008. Study of Genes and Environment in Patients With Cancer in East Anglia, Trent, or West Midlands Regions of the United Kingdom. (NCT00757614) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757614 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

78.	CANCER RESEARCH UK NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2008. Study of Genes and Environment in Patients With Cancer in East Anglia, Trent, or West Midlands Regions of the United Kingdom. (NCT00757614) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00757614 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
79.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2009. Dacarbazine and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Primary Uveal Melanoma With Genetic Imbalance. (NCT01100528) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01100528 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
80.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2010. Dacarbazine and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Primary Uveal Melanoma With Genetic Imbalance. (NCT01100528) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01100528 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
81.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2002. Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer. (NCT00049296) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00049296 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
82.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Interferon Beta in Treating Patients With Metastatic Cutaneous Melanoma or Ocular Melanoma. (NCT00085306) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00085306 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
83.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2009. Study of Tumor Samples in Patients Undergoing Radiation Therapy or Surgery For Primary Melanoma of the Eye. (NCT00952939) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00952939 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
84.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2012. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT01730157) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01730157 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
85.	CASTLE BIOSCIENCES INCORPORATED 2010. 5 Year Registry Study to Track Clinical Application of DecisionDx-UM Assay Results and Associated Patient Outcomes. (NCT02376920) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02376920 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
86.	CASTLE BIOSCIENCES INCORPORATED 2015. 5 Year Registry Study to Track Clinical Application of DecisionDx-UM Assay Results and Associated Patient Outcomes. (NCT02376920) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02376920 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
87.	CATALYM GMBH 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-	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	002103-19) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002103-19 [Accessed 25.10.2023].	
88.	CENTER, C. C. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2009. Study of Tumor Samples in Patients Undergoing Radiation Therapy or Surgery For Primary Melanoma of the Eye. (NCT00952939) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00952939 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
89.	CENTER, C. C. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT01730157) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730157 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
90.	CENTER, E. M., RESEARCH, L. I. F. C., SOCIETY, D. C., GRANT, S. C. R. & JAN IVO STICHTING GRANT 2020. MAGE-C2 TCR T Cell Trial to Treat Melanoma and Head and Neck Cancer. (NCT04729543) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04729543 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
91.	CENTER, F. H. C. R., CORPORATION, I., INSTITUTE, N. C. & UNIVERSITY OF VIRGINIA 07/02/HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2013. Epacadostat and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. (NCT01961115) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01961115 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
92.	CENTER, H. L. M. C., INSTITUTE, R. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Dendritic Cell Vaccination During Lymphoid Reconstruction. (NCT00313508) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313508 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
93.	CENTER, H. L. M. C., INSTITUTE, R., PFIZER & ACROTECH BIOPHARMA INC 2021. Binimetinib Plus Belinostat for Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05170334) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05170334 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
94.	CENTER, H. L. M. C., INSTITUTE, R., SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. 2022. Olaparib in Combination With Pembrolizumab for Advanced Uveal Melanoma. (NCT05524935) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05524935 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
95.	CENTER, H. L. M. C., INSTITUTE, R. & TURNSTONE BIOLOGICS CORP 2022. Proof of Concept of TBio-4101, Lymphodepleting Chemo, IL-2 for Relapsed/Refractory Melanoma. (NCT05628883) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05628883 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
96.	CENTER, J. C. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 11/03/HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2015. Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases. (NCT02336763) In: ICTRP.	Ausschlussgrund: Duplikat.

	Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02336763 [Accessed 25.10.2023].	
97.	CENTER, L. U. M. & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2008. Treatment Of Radiation Retinopathy Trial. (NCT00811200) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00811200 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
98.	CENTER, M. D. A. C. & LYVGEN BIOPHARMA HOLDINGS LIMITED 2021. Study of LVGN3616 and LVGN6051±LVGN7409 in Combination With Nab-Paclitaxel or Bevacizumab and Cyclophosphamide in Metastatic Solid Tumors. (NCT05075993) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05075993 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
99.	CENTER, M. D. A. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 10/12/HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2012. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01585194) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585194 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
100.	CENTER, M. D. A. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. (NCT02519322) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
101.	CENTER, M. D. A. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Autologous CD8+ SLC45A2-Specific T Lymphocytes With Cyclophosphamide, Aldesleukin, and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03068624) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068624 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
102.	CENTER, M. D. A. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. (NCT03025256) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03025256 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
103.	CENTER, M. S. K. C. & IOVANCE BIOTHERAPEUTICS INC 2022. Pilot Trial of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144) for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05607095) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05607095 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
104.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 16/03/HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Melanoma. (NCT00398073) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00398073 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
105.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer. (NCT00003022) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003022 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

106.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Temozolomide and Thalidomide in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00005815) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005815 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
107.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Temozolomide and Interferon Alfa in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00027742) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00027742 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
108.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Temozolomide, Thalidomide, and Lomustine in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00072345) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00072345 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
109.	CENTER, M. S. K. C. & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 01/08/HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2010. RAD001 (Everolimus) and Pasireotide (SOM230) LAR in Patients With Advanced Uveal Melanoma. (NCT01252251) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01252251 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
110.	CENTER, M. S. K. C. & UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE 2013. Clinical and Histopathologic Characteristics of BAP1 Mutations. (NCT01773655) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01773655 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
111.	CENTER, N. I. O. H. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 14/11/HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2007. Lenalidomide, Sunitinib, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage IV Eye Melanoma. (NCT00482911) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00482911 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
112.	CENTER, O. S. U. C. C., NETWORK, N. C. C. & CELGENE CORPORATION 12/02/HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2008. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed By Surgery. (NCT00738361) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00738361 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
113.	CENTER, S. K. C. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Pyrazoloacridine in Treating Patients With Metastatic Skin or Eye Melanoma. (NCT00003802) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003802 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
114.	CENTER, T. N. Y. E. C. & GENENTECH INC 2008. Effect of Intravitreal Ranibizumab on Radiation Retinopathy Following Plaque Brachytherapy for Choroidal Melanoma. (NCT00750399) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00750399 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

115.	CENTER, V.-I. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 24/04/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2015. Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. (NCT02359851) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02359851 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
116.	CENTOCOR B.V. A Phase 1/2 , Multi-Center, Blinded, Randomized, Controlled Study of the Safety and Efficacy of the Human Monoclonal Antibody to Human av Integrins (CNTO 95), Alone and in Combination with Dacarbaz. (EUCTR2004-002130-18) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002130-18 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
117.	CENTRE ANTOINE LACASSAGNE 2015. Study Assessing Two Models of Hypofractionated Protontherapy on Large Choroidal Melanomas. (NCT02602756) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02602756 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
118.	CENTRE DU CANCER Phase I/II study of peptide vaccination associated with tumoral immunomodulation with proinflammatory cytokines and imiquimod in patients with advanced metastatic melanoma. (EUCTR2010-020435-40) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020435-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
119.	CENTRE DU CANCER 2010. Phase I/II study of peptide vaccination associated with tumoral immunomodulation with proinflammatory cytokines and imiquimod in patients with advanced metastatic melanoma. (EUCTR2010-020435-40-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020435-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
120.	CENTRE DU CANCER DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC Phase I/II study of peptide vaccination associated with GM-CT-01, a galactomannan oligomer that inhibits galestin-3, in patients with advanced metastatic melanoma. (EUCTR2010-018638-29) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018638-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
121.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE 2017. Prevention of Neovascular Glaucoma by Intravitreal Injections of Anti-VEGF in Patients Treated With Proton Therapy for a Large Choroidal Melanoma. (NCT03172299) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03172299 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
122.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE 2023. Prevention of Neovascular Glaucoma by Intravitreal Injections of Anti-VEGF in Patients Treated With Proton Therapy for a Large Choroidal Melanoma. (NCT03172299) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03172299 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

123.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE DENSMORE PHARMACEUTICALS 2012. Influence of Oral Treatment With Citicoline for the Prevention of Radiation Optic Neuropathy in Patients Treated for Uveal Melanomas With Proton Beam Therapy. (NCT01338389) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01338389 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
124.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS 2013. Sorafenib and Radioembolization With Sir-Spheres® for the Treatment of Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01893099) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01893099 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
125.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS 2013. Sorafenib and Radioembolization With Sir-Spheres® for the Treatment of Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01893099) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01893099 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
126.	CENTRE OSCAR LAMBRET 2009. Imatinib Mesylate And Cyclophosphamide In Metronomic Administration: Dose Escalation Study Of Imatinib Mesylate. (NCT01046487) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01046487 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
127.	CENTRE OSCAR LAMBRET NOVARTIS NATIONAL CANCER INSTITUTE FRANCE 2005. Imatinib in Adult Patients With Metastatic Ocular Melanoma. (NCT00421317) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00421317 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
128.	CENTRE, R. U. N. M. & ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2008. mRNA-transfected dendritic cell vaccination in high risk uveal melanoma patients - mRNA-DC vaccination in uveal melanoma. (EUCTR2008-001974-33-NL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001974-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
129.	CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN A Randomized Phase II Trial of Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 (SIRT) in Comparison to Transarterial Chemoembolization with Cisplatin (TACE) in Patients with Liver Metastases from U. (EUCTR2014-002439-32) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002439-32 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
130.	CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN 2015. Randomized Phase II Trial of SIRT and TACE in Liver Metastases of Uveal Melanoma. (EUCTR2014-002439-32-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002439-32 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
131.	CHARITÉ – UNIVERSITY MEDICINE BERLIN Investigation of Radiation Retinopathy (RadiRet Study) Subtitle: Influence of Lucentis® on radiation retinopathy after irradiation of choroidal melanoma. (EUCTR2011-004463-69) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	search/search?query=eudract_number:2011-004463-69 [Accessed 25.10.2023].	
132.	CHARITÉ – UNIVERSITY MEDICINE BERLIN 2012. Investigation of Radiation Retinopathy (RadiRet Study). (EUCTR2011-004463-69-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004463-69 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
133.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2003. Study of Metastatic Ocular Melanoma. (NCT00168870) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00168870 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
134.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2005. Study of Metastatic Ocular Melanoma. (NCT00168870) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168870 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
135.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2015. TTT Versus TTT and Triamcinolone to Decrease Exudation in Choroidal Melanoma After Proton Beam Therapy. (NCT02379000) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02379000 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
136.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2015. TTT Versus TTT and Triamcinolone to Decrease Exudation in Choroidal Melanoma After Proton Beam Therapy. (NCT02379000) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02379000 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
137.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2016. Transarterial Radioembolisation in Comparison to Transarterial Chemoembolisation in Uveal Melanoma Liver Metastasis. (NCT02936388) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02936388 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
138.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2016. Transarterial Radioembolisation in Comparison to Transarterial Chemoembolisation in Uveal Melanoma Liver Metastasis. (NCT02936388) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02936388 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
139.	CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1998. Colony-Stimulating Factors in Treating Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors. (NCT00003597) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00003597 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
140.	CLAVIS PHARMA AS A phase II Clinical Study of CP-4055 in patients with metastatic melanoma not previous treated with chemotherapy. (EUCTR2005-000690-22) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000690-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
141.	CLAVIS PHARMA ASA A multicentre, dose finding, phase II Study of CP-4055 in combination with Sorafenib in patients with metastatic malignant melanoma. (EUCTR2007-000915-28) In: EUCTR. Available:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000915-28 [Accessed 25.10.2023].	
142.	CLINIC, M. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2019. Modified Virus VSV-IFNbetaTYRP1 in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. (NCT03865212) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03865212 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
143.	CLINIQUES UNIVERSITAIRES ST LUC A one year, open, prospective study on the role of quarterly intravitreal injections of Lucentis 0,5 mg (ranibizumab) in preventing of delaying progression of radiation retinopathy in eyes treated. (EUCTR2008-008720-33) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008720-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
144.	CLINIQUES UNIVERSITAIRES ST LUC 2009. A one year, open, prospective study on the role of quarterly intravitreal injections of Lucentis 0,5 mg (ranibizumab) in preventing of delaying progression of radiation retinopathy in eyes treated with Iodine 125 plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma<full-title-trial. (EUCTR2008-008720-33-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008720-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
145.	COLLEGE, O. M. & KYOTO UNIVERSITY RESEARCH REACTOR INSTITUTE Y. E. S. 2017. Pilot clinical study of boron neutron capture therapy on choroidal malignant melanoma. (JPRN-UMIN000029402) In: ICTRP. Available: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033598 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
146.	COLUMBIA UNIVERSITY 2014. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. (NCT02273219) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02273219 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
147.	COLUMBIA UNIVERSITY 2014. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. (NCT02273219) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273219 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
148.	COLUMBIA UNIVERSITY 2020. A Prospective Natural History Study in Uveal Melanoma. (NCT04588662) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588662 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
149.	COLUMBIA UNIVERSITY 2021. A Prospective Natural History Study in Uveal Melanoma. (NCT04588662) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04588662 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
150.	COLUMBIA UNIVERSITY PFIZER 2015. Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy. (NCT02223819) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02223819 [Accessed 25.10.2023].	
151.	CRAIG L SLINGLUFF JR CELLDEX THERAPEUTICS UNIVERSITY OF VIRGINIA 2020. Melanoma Vaccine Against Neoantigen and Shared Antigens by CD40 Activation and TLR Agonists In Patients With Melanoma (Including Ocular Melanoma). (NCT04364230) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04364230 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
152.	CRAIG L SLINGLUFF JR NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) UNIVERSITY OF VIRGINIA 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Melanoma. (NCT00705640) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00705640 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
153.	CURIE, I., SERVIER & UNICANCER 2016. Comparison Between Fotemustin to Intensive Surveillance in Patients With High Risk Uveal Melanoma. (NCT02843386) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02843386 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
154.	CURIE, I., SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. 2022. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal MELanoma Patients (PLUME). (NCT05282901) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05282901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
155.	CYTOVATION ASA A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of CyPep-1 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety of CyPep-1 in Patients With Advanced or Metastatic Head and Neck Squam. (EUCTR2021-006804-34) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006804-34 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
156.	D., A. Z. D. M., CARE, H. R. C., CENTERS, F. C. C., INC, V. O., INC, G. & MIDWEST MELANOMA PARTNERSHIP 2020. Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04589832) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04589832 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
157.	D., D. M. M., CENTER, C. P. M., UNIVERSITY, J. M. C. O. T. J. & UNIVERSITY OF CHICAGO 2016. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT02913417) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
158.	D., J. L. M., SQUIBB, B.-M. & UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE 2020. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04552223) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04552223 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
159.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE ASTRAZENECA 2022. Olaparib in Unresectable/Metastatic Melanoma With BRCA1/2. (NCT05482074) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05482074 [Accessed 25.10.2023].	
160.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. 2010. STA-9090(Ganetespib) in Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01200238) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01200238 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
161.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE BIOMED VALLEY DISCOVERIES INC 2018. A Phase II Study of BVD-523 in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03417739) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03417739 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
162.	DAVID MINOR MD CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER JEFFERSON MEDICAL COLLEGE OF THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY UNIVERSITY OF CHICAGO CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2016. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT02913417) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02913417 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
163.	DELCATH SYSTEMS INC 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
164.	DELCATH SYSTEMS INC 2012. Expanded Access Study of Melphalan With Delcath CS-PHP System in Patients With Ocular/Cutaneous Melanoma Mets to Liver. (NCT01728051) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01728051 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
165.	DELCATH SYSTEMS INC 2015. A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with cancer of the eye that has spread to the liver. (EUCTR2015-000417-44-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
166.	DELCATH SYSTEMS INC 2021. An Open-Label Expanded Access Study of the Melphalan/Hepatic Delivery System (HDS) in Patients With Hepatic Dominant Ocular Melanoma. (NCT05022901) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05022901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
167.	DELCATH SYSTEMS INC. Expanded Access Study of Melphalan With Delcath CS-PHP System in Patients With Ocular/Cutaneous Melanoma Mets to	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	Liver. (NCT01728051) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01728051 [Accessed 25.10.2023].	
168.	DELGATH SYSTEMS INC. 2022. An Open-Label Expanded Access Study of the Melphalan/Hepatic Delivery System (HDS) in Patients With Hepatic Dominant Ocular Melanoma. (NCT05022901) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05022901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
169.	DELGATH SYSTEMS INC. IQVIA BIOTECH 2016. Percutaneous Hepatic Perfusion in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. (NCT02678572) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02678572 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
170.	DELGATH SYSTEMS INC. NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Hepatic Arterial Infusion of Melphalan With Hepatic Perfusion in Treating Patients With Unresectable Liver Cancer. (NCT00096083) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00096083 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
171.	DELGATH SYSTEMS INC. NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2006. Hepatic Arterial Infusion With Melphalan Compared With Standard Therapy in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases Due to Melanoma. (NCT00324727) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00324727 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
172.	DIWAKAR DAVAR & IMMUNOCORE LTD 2023. Tebentafusp in HLA-A*0201 Positive Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. (NCT06070012) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06070012 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
173.	DIWAKAR DAVAR IMMUNOCORE LTD UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2023. Tebentafusp in HLA-A*0201 Positive Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. (NCT06070012) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06070012 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A5 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Biomarker-Studie).
174.	E., B. N. S. & REGENERON PHARMACEUTICALS 2020. Trial With BNT111 and Cemiplimab in Combination or as Single Agents in Patients With Anti-PD-1-refractory/Relapsed, Unresectable Stage III or IV Melanoma. (NCT04526899) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526899 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
175.	EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer. (NCT00093678) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00093678 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
176.	EISAI LIMITED An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors. (EUCTR2021-001568-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	search/search?query=eudract_number:2021-001568-10 [Accessed 25.10.2023].	
177.	EISAI LTD 2017. Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. (EUCTR2017-000300-26-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
178.	EISAI LTD. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. (EUCTR2017-000300-26) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
179.	EMORY UNIVERSITY 2007. Investigative Trial of Interferon Alpha-2b To Shrink Cancer of the Eye. (NCT00621439) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00621439 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
180.	EMORY UNIVERSITY 2008. Investigative Trial of Interferon Alpha-2b To Shrink Cancer of the Eye. (NCT00621439) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621439 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
181.	EMORY UNIVERSITY 2013. Definity for Ultrasound of Intraocular Tumors. (NCT01930968) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01930968 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
182.	EMORY UNIVERSITY 2022. Definity for Ultrasound of Intraocular Tumors. (NCT01930968) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01930968 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
183.	EMORY UNIVERSITY MERCK SHARP & DOHME LLC NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2016. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. (NCT02858869) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02858869 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
184.	EMORY UNIVERSITY NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NOVOCURE LTD. 2022. Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. (NCT05341349) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05341349 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
185.	ENDEAVOR BIOMEDICINES INC. 2022. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of ENV-101 (Taladegib) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring PTCH1 Loss of Function Mutations. (NCT05199584) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05199584 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

186.	EORTC Extended schedule, escalated dose Temozolomide versus Dacarbazine in Stage IV Metastatic Melanoma: A Randomized Phase III Study of the EORTC Melanoma Group. (EUCTR2004-000654-23) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000654-23 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
187.	ERASMUS M. C. CANCER INSTITUTE 2019. Gene therapy for patients with MAGE-C2-positive melanoma and head and neck cancer. (EUCTR2019-000657-31-NL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000657-31 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
188.	ERASMUS MC CANCER INSTITUTE Adoptive therapy with TCR gene-engineered T cells to treat patients with MAGE-C2-positive melanoma and head and neck cancer. (EUCTR2019-000657-31) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000657-31 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
189.	ERASMUS MEDICAL CENTER LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH DUTCH CANCER SOCIETY STICHTING COOLSINGEL ROTTERDAM GRANT JAN IVO STICHTING GRANT 2020. MAGE-C2 TCR T Cell Trial to Treat Melanoma and Head and Neck Cancer. (NCT04729543) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04729543 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
190.	ERIC BERNICKER M. D. 2016. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. (NCT02831933) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831933 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
191.	ERIC BERNICKER MD THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE 2017. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. (NCT02831933) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02831933 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
192.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER Adjuvant peginterferon alfa-2b for 2 years vs Observation in patients with an ulcerated primary cutaneous melanoma with T(2-4)bN0M0: a randomized phase III trial of the EORTC Melanoma Group. (EUCTR2009-010273-20) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010273-20 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
193.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER - EORTC 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Melanoma of the Eye. (NCT00036816) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00036816 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

194.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER - EORTC 2005. Intravenous or Hepatic Arterial Infusion of Fotemustine in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases From Eye Melanoma. (NCT00110123) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00110123 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
195.	EUROPEAN ORGANISATION FOR THE RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group. (EUCTR2004-002245-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
196.	EVAXION BIOTECH A/S An open label, single arm trial evaluating the efficacy and safety of EVX-01 in combination with pembrolizumab in checkpoint inhibitor treatment naïve adults with unresectable or metastatic melanoma. (EUCTR2022-000899-19) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000899-19 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
197.	EYE, M., INFIRMARY, E. & GENENTECH INC 2008. Ranibizumab in Combination With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. (NCT00765921) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00765921 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
198.	F. HOFFMANN LA ROCHE LTD 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). (EUCTR2021-002147-29-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
199.	FAMEWAVE LTD. KITOVPHARMA 2015. Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). (NCT02346955) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02346955 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
200.	FARON PHARMACEUTICALS LTD A Phase I/II Open-Label, Three-Part, Dose-Finding and Separate Cohort Expansion Trial to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of Repeated Doses of CLEVER-1 Antibody FP-1305, in. (EUCTR2018-002732-24) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002732-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
201.	FARON PHARMACEUTICALS LTD 2018. A Study to evaluate safety, tolerability and preliminary efficacy of FP-1305 in cancer patients. (EUCTR2018-002732-24-FI) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: Duplikat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	search/search?query=eudract_number:2018-002732-24 [Accessed 25.10.2023].	
202.	FEDERICO I. I. UNIVERSITY 2020. Uveal Melanoma and Brachytherapy: Long-term Outcomes. (NCT04577742) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04577742 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
203.	FEDERICO II UNIVERSITY 2011. Uveal Melanoma and Brachytherapy: Long-term Outcomes. (NCT04577742) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04577742 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
204.	FLORIDA, U. O. & GLAXOSMITHKLINE 15/09/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2017. A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001). (NCT03207347) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03207347 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
205.	FOGHORN THERAPEUTICS INC 2021. FHD-286 in Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04879017) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879017 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
206.	FOGHORN THERAPEUTICS INC. 2021. FHD-286 in Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04879017) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04879017 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
207.	FONDAZIONE MELANOMA ONLUS 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
208.	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS 2008. Morphological, Genetic and Tumour Microenvironment Characterisation in Uveal Melanoma. (NCT05889481) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05889481 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
209.	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS 2023. Morphological, Genetic and Tumour Microenvironment Characterisation in Uveal Melanoma. (NCT05889481) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05889481 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
210.	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS 2023. Sentinel Lymph Node Biopsy in Ocular Surface and Adnexal Cancers. (NCT05797415) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05797415 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

211.	FRACP, A. J. & ST VINCENT'S HOSPITAL SYDNEY 2021. Neoadjuvant/Adjuvant Trial of Darovasertib in Ocular Melanoma. (NCT05187884) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05187884 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
212.	FRED HUTCHINSON CANCER CENTER INCYTE CORPORATION NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) UNIVERSITY OF VIRGINIA 2013. Epcadostat and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. (NCT01961115) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01961115 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
213.	FREISTAAT BAYERN A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dacarb. (EUCTR2011-002611-29) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002611-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
214.	FREISTAAT BAYERN 2011. A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dacarbazine (DTIC) in patients with advanced melanoma. (EUCTR2011-002611-29-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002611-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
215.	FUSION PHARMACEUTICALS INC 2018. A Phase 1/2 Study of [225Ac]-FPI-1434 Injection. (NCT03746431) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746431 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
216.	FUSION PHARMACEUTICALS INC. 2019. A Phase 1/2 Study of 225Ac - FPI-1434 Injection. (NCT03746431) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03746431 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
217.	GLAXOSMITHKLINE 2010. Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. (NCT01328106) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01328106 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
218.	GLAXOSMITHKLINE 2010. Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. (NCT01328106) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328106 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
219.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS 2008. A Phase III Study to Test the Benefit of a New Kind of Anti-cancer Treatment in Patients With Melanoma, After Surgical Removal of Their Tumor. (EUCTR2008-002447-16-IE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002447-16 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

220.	GLAXOSMITHKLINE S. A. 2015. A study of dabrafenib with trametinib in patients with melanoma. (EUCTR2012-004577-12-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
221.	GLAXOSMITHKLINE S.A. Phase II biomarker study evaluating the upfront combination of BRAF inhibitor dabrafenib with MEK inhibitor trametinib versus the combination after eight weeks of monotherapy with dabrafenib or tra. (EUCTR2012-004577-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
222.	GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE 2013. New Biopsy Technique for Uveal Melanoma. (NCT01924923) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01924923 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
223.	GROUP, S. B. C. R. & NOVARTIS 2021. Efficacy of Tislelizumab and Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. (NCT04802876) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04802876 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
224.	GRUPO ESPAÑOL MULTICISPLINAR DE MELANOMA 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
225.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA Phase II, Open-Label Study of preliminary efficacy of Durvalumab (MEDI4736) in Combination with Cediranib in Patients with Metastatic Uveal Melanoma. (EUCTR2019-001045-40) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001045-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
226.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA (GEM) Phase II, Open-Label Study of preliminary efficacy of Sitravatinib in Combination with Tislelizumab in Patients with Metastatic Uveal Melanoma with liver metastases. (EUCTR2021-002474-99) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002474-99 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
227.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA BRISTOL-MYERS SQUIBB 2016. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	(NCT02626962) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02626962 [Accessed 25.10.2023].	
228.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA MFAR 2020. Durvalumab (MEDI4736) Plus Cediranib in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04184518) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04184518 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
229.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA MIRATI THERAPEUTICS INC. BEIGENE 2022. Sitravatinib and Tislelizumab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT05542342) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05542342 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
230.	GUSTAV STALHAMMAR KAROLINSKA TRIAL ALLIANCE SWEDISH CANCER SOCIETY THE SWEDISH EYE FOUNDATION (ÖGONFONDEN) THE SWEDISH SOCIETY OF MEDICINE ST. ERIK EYE HOSPITAL 2022. Adjuvant Melatonin for Uveal Melanoma. (NCT05502900) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05502900 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
231.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE MERCK SHARP & DOHME LLC 2022. Olaparib in Combination With Pembrolizumab for Advanced Uveal Melanoma. (NCT05524935) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05524935 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
232.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2006. Dendritic Cell Vaccination During Lymphoid Reconstruction. (NCT00313508) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00313508 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
233.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE PFIZER ACROTECH BIOPHARMA INC. 2021. Binimetinib Plus Belinostat for Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05170334) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05170334 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
234.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE TURNSTONE BIOLOGICS CORP. 2022. Proof of Concept of TBio-4101, Lymphodepleting Chemo, IL-2 for Relapsed/Refractory Melanoma. (NCT05628883) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05628883 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
235.	HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION 2011. Assessing the Clinical Effectiveness of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01438658) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01438658 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
236.	HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION 2011. Assessing the Clinical Effectiveness of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Metastatic Uveal	Ausschlussgrund: Duplikat.

	Melanoma. (NCT01438658) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01438658 [Accessed 25.10.2023].	
237.	HASUMI INTERNATIONAL RESEARCH FOUNDATION 2020. IKKb-matured, RNA-loaded Dendritic Cells for Metastasised Uveal Melanoma. (NCT04335890) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04335890 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
238.	HASUMI INTERNATIONAL RESEARCH FOUNDATION 2020. IKKb-matured, RNA-loaded Dendritic Cells for Metastasised Uveal Melanoma. (NCT04335890) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335890 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
239.	HAUTKREBSZENTRUM BUXTEHUDE ELBEKLINIKEN STADE BUXTEHUDE 2021. Feasibility study on electronically aided patient management “Kaiku Health” to improve early detection of adverse events in melanoma patients under immune-oncology (IO) combination therapy. (DRKS00024401) In: ICTRP. Available: http://drks.de/search/en/trial/DRKS00024401 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
240.	HEALTH, P., AMP, SERVICES, SHARP, M., AMP, C., D. L. L. & EISAI INC 2022. Lenvatinib Plus Pembrolizumab In Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Naïve Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05308901) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05308901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
241.	HE'NAN PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL 2022. Study on visual function, emotion, quality of life trajectory and nursing needs of patients with eye cancer in different periods. (ChiCTR2200067240) In: ICTRP. Available: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=186207 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
242.	HOFFMANN-LA ROCHE 2020. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas. (NCT04551352) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04551352 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
243.	HOFFMANN-LA ROCHE 2020. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas. (NCT04551352) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04551352 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
244.	HONORHEALTH RESEARCH INSTITUTE NOVOCURE LTD. 2022. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05004025) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05004025 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
245.	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO PESQUISA E ASSISTÊNCIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO 2021. Melphalan Chemoreduction for	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	Ocular Melanoma. (NCT05893654) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05893654 [Accessed 25.10.2023].	
246.	HUYABIO INTERNATIONAL LLC 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002521-30 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
247.	ICHOR MEDICAL SYSTEMS INCORPORATED MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Safety and Immunogenicity of a Melanoma DNA Vaccine Delivered by Electroporation. (NCT00471133) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00471133 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
248.	ICONIC THERAPEUTICS INC 2016. Study Evaluating Single and Repeated Intravitreal Doses of ICON-1 in Patients With Uveal Melanoma. (NCT02771340) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771340 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
249.	ICONIC THERAPEUTICS INC. 2016. Study Evaluating Single and Repeated Intravitreal Doses of ICON-1 in Patients With Uveal Melanoma. (NCT02771340) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02771340 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
250.	IDEAYA BIOSCIENCES 2019. Study of IDE196 in Patients With Solid Tumors Harboring GNAQ/11 Mutations or PRKC Fusions. (NCT03947385) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03947385 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
251.	IDEAYA BIOSCIENCES 2019. Study of IDE196 in Patients With Solid Tumors Harboring GNAQ/11 Mutations or PRKC Fusions. (NCT03947385) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03947385 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
252.	IDEAYA BIOSCIENCES 2023. IDE196 (Darovasertib) in Combination With Crizotinib as First-line Therapy in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05987332) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05987332 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
253.	IDEAYA BIOSCIENCES 2023. IDE196 (Darovasertib) in Combination With Crizotinib as First-line Therapy in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05987332) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05987332 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
254.	IDEAYA BIOSCIENCES 2023. (Neo)Adjuvant IDE196 (Darovasertib) in Patients With Localized Ocular Melanoma. (NCT05907954) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05907954 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

255.	IDEAYA BIOSCIENCES 2023. (Neo)Adjuvant IDE196 (Darovasertib) in Patients With Localized Ocular Melanoma. (NCT05907954) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05907954 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
256.	IMMATICS US INC. 2019. ACTengine® IMA203/IMA203CD8 as Monotherapy or in Combination With Nivolumab in Recurrent and/or Refractory Solid Tumors. (NCT03686124) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03686124 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
257.	IMMODULON THERAPEUTICS LTD A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination with Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Melanoma. (EUCTR2018-001346-34) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001346-34 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
258.	IMMUNOCORE LIMITED An Open-label, Multi-Center, Rollover Study in Patients with Advanced Melanoma After Completing an IMCgp100 Clinical Study. (EUCTR2016-002236-32) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002236-32 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
259.	IMMUNOCORE LIMITED A Phase 1/2 Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 using the Intra-patient Escalation Dosing Regimen in Patients with Advanced Uveal Melanoma. (EUCTR2015-004222-34) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004222-34 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A6a - Falscher Studientyp (Niedrigere Evidenzstufe als RCTs)(Ein-Arm-Studie IMCgp100-102 EU).
260.	IMMUNOCORE LIMITED A Phase Ib/II Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 in Combination with Durvalumab (MEDI4736) or Tremelimumab or the Combination of Durvalumab and Tremelimumab Compa. (EUCTR2015-002971-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002971-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
261.	IMMUNOCORE LIMITED 2015. A Phase 1/2 Open-label, Multi-center Study of the Safety and Effectiveness of Increasing Doses of IMCgp100 in Patients with Advanced Uveal Melanoma. (EUCTR2015-004222-34-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004222-34 [Accessed 25.10.2023].	-Ausschlussgrund: A6a - Falscher Studientyp (Niedrigere Evidenzstufe als RCTs)(Ein-Arm-Studie IMCgp100-102 EU ICTRP).
262.	IMMUNOCORE LTD 2015. A Study of the Intra-Patient Escalation Dosing Regimen With IMCgp100 in Patients With Advanced Uveal Melanoma.	-Ausschlussgrund: A6a - Falscher

	(NCT02570308) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02570308 [Accessed 25.10.2023].	Studientyp (Niedrigere Evidenzstufe als RCTs)(Ein-Arm-Studie IMCgp100-102 CT ICTRP).
263.	IMMUNOCORE LTD 2016. A Study of the Intra-Patient Escalation Dosing Regimen With IMCgp100 in Patients With Advanced Uveal Melanoma. (NCT02570308) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02570308 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A6a - Falscher Studientyp (Niedrigere Evidenzstufe als RCTs)(Ein-Arm-Studie IMCgp100-102 CT).
264.	IMMUNOCORE LTD 2017. IMCgp100-401 Rollover Study. (NCT02889861) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02889861 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
265.	IMMUNOCORE LTD. A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos. (EUCTR2019-004046-16) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
266.	IMMUNOCORE LTD CLINIGEN INC. A Cohort IND Expanded Access Program for Supporting Patient Access to Tebentafusp. (NCT04960891) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04960891 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A5 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Access Trial Extension for 202).
267.	INC, A. P. G., SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. 2018. A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. (NCT03611868) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03611868 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
268.	INC, D. S. & IQVIA BIOTECH 2016. Percutaneous Hepatic Perfusion in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. (NCT02678572) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678572 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
269.	INC, D. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Hepatic Arterial Infusion With Melphalan Compared With Standard Therapy in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases Due to Melanoma. (NCT00324727) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00324727 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

270.	INC, E., SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. HTTPS CLINICALTRIALS GOV CT SHOW RESULTS N. C. T. 2015. A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. (NCT02501096) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02501096 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
271.	INC, M. T., CENTER, H. L. M. C. & RESEARCH INSTITUTE 2022. Targeted Alpha Particle Radiotherapy for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05496686) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05496686 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
272.	INC, X. & ICON PLC 2018. A Study of XmAb@23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-3). (NCT03752398) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03752398 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
273.	INCORPORATED, I. M. S. & MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Safety and Immunogenicity of a Melanoma DNA Vaccine Delivered by Electroporation. (NCT00471133) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00471133 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
274.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
275.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCAGN01949 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. (EUCTR2016-002079-93) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002079-93 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
276.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. (NCT03538028) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03538028 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
277.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. (NCT03538028) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03538028 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
278.	INCYTE CORPORATION A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S. (EUCTR2016-004289-25) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	search/search?query=eudract_number:2016-004289-25 [Accessed 25.10.2023].	
279.	<p>INCYTE CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12 [Accessed 25.10.2023].</p>	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
280.	<p>INCYTE CORPORATION A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint Inhibitor–Naïve With Selected Solid Tumors. (EUCTR2020-000157-27) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27 [Accessed 25.10.2023].</p>	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
281.	<p>INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. (NCT03652077) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03652077 [Accessed 25.10.2023].</p>	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
282.	<p>INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. (NCT03652077) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03652077 [Accessed 25.10.2023].</p>	Ausschlussgrund: Duplikat.
283.	<p>INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA 2011. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center, non randomized open label study of Ipilimumab (anti CTLA-4) administered as first line monotherapy in adults patients with metastatic uveal melanoma" - MelUv1. (EUCTR2010-024415-14-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14 [Accessed 25.10.2023].</p>	Ausschlussgrund: Duplikat.
284.	<p>INSTITUT CATALÀ D' ONCOLOGIA (ICO) Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center. (EUCTR2010-024415-14) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14 [Accessed 25.10.2023].</p>	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
285.	<p>INSTITUT CURIE Etude de phase II monocentrique associant Bevacizumab et Temozolomide chez des patients atteints de mélanome uvéal en première ligne métastatique. (EUCTR2009-011751-46) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011751-46 [Accessed 25.10.2023].</p>	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

286.	INSTITUT CURIE 2009. Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Metastatic Choroid Melanoma. (NCT00897624) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00897624 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
287.	INSTITUT CURIE 2009. Etude de phase II monocentrique associant Bevacizumab et Temozolomide chez des patients atteints de mélanome uvéal en première ligne métastatique. - BEVATEM. (EUCTR2009-011751-46-FR) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011751-46 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
288.	INSTITUT CURIE 2011. Study of Circulating Tumoral DNA in Metastatic Choroidal Melanoma. (NCT01334008) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01334008 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
289.	INSTITUT CURIE 2011. Study of Circulating Tumoral DNA in Metastatic Choroidal Melanoma. (NCT01334008) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01334008 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
290.	INSTITUT CURIE 2013. Circulating Tumoral DNA in Choroidal Melanoma (ctDNA MU). (NCT02875652) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02875652 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
291.	INSTITUT CURIE 2013. Endoresection of the Tumor Scar or Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Large Uveal Melanomas (Endoresection-Laser). (NCT02874040) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02874040 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
292.	INSTITUT CURIE 2014. Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0). (NCT02849145) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02849145 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
293.	INSTITUT CURIE 2016. Circulating Tumoral DNA in Choroidal Melanoma (ctDNA MU). (NCT02875652) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02875652 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
294.	INSTITUT CURIE 2016. Endoresection of the Tumor Scar or Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Large Uveal Melanomas (Endoresection-Laser). (NCT02874040) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874040 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
295.	INSTITUT CURIE 2016. Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0). (NCT02849145) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02849145 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
296.	INSTITUT CURIE 2016. Study of the Activity of PD-1 Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03964298) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03964298 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

297.	INSTITUT CURIE 2017. Study of the Activity of PD-1 Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03964298) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03964298 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
298.	INSTITUT CURIE 2019. Communicating With Patients on Cancer Resistance to Treatment: the Development of a Communication Tool. (HECTOR). (NCT04118062) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04118062 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
299.	INSTITUT CURIE 2020. Early Integration of Supportive Care for Metastatic Uveal Melanoma Patients (EarlyTogether). (NCT04728113) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04728113 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
300.	INSTITUT CURIE 2020. Follow-up of Patients With Uveal Melanoma Adapted to the Risk of Relapse (SALOME). (NCT04424719) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04424719 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
301.	INSTITUT CURIE 2020. Follow-up of Patients With Uveal Melanoma Adapted to the Risk of Relapse (SALOME). (NCT04424719) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04424719 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
302.	INSTITUT CURIE 2021. Communicating With Patients on Cancer Resistance to Treatment: the Development of a Communication Tool. (HECTOR). (NCT04118062) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04118062 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
303.	INSTITUT CURIE 2021. Early Integration of Supportive Care for Metastatic Uveal Melanoma Patients (EarlyTogether). (NCT04728113) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04728113 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
304.	INSTITUT CURIE 2023. Patient Experience and Quality of Life During the Surveillance Phase of Uveal Melanoma: A Prospective Multi-method Study. (NCT06073548) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06073548 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
305.	INSTITUT CURIE 2023. Patient Experience and Quality of Life During the Surveillance Phase of Uveal Melanoma: A Prospective Multi-method Study. (NCT06073548) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06073548 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
306.	INSTITUT CURIE MERCK SHARP & DOHME LLC 2022. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal MELanoma Patients (PLUME). (NCT05282901) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05282901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
307.	INSTITUT CURIE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Metastatic Choroid Melanoma.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	(NCT00897624) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00897624 [Accessed 25.10.2023].	
308.	INSTITUT CURIE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2009. Temozolomide and Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01217398) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01217398 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
309.	INSTITUT CURIE SERVIER UNICANCER 2009. Comparison Between Fotemustin to Intensive Surveillance in Patients With High Risk Uveal Melanoma. (NCT02843386) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02843386 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
310.	INSTITUTE, B. A. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. PEG-Interferon Alfa-2b and Thalidomide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Melanoma. (NCT00238329) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238329 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
311.	INSTITUTE, D.-F. C. & ASTRAZENECA 2022. Olaparib in Unresectable/Metastatic Melanoma With BRCA1/2. (NCT05482074) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05482074 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
312.	INSTITUTE, D.-F. C. & BIOMED VALLEY DISCOVERIES INC HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2018. A Phase II Study of BVD-523 in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03417739) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03417739 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
313.	INSTITUTE, D.-F. C., CENTER, B. I. D. M., HOSPITAL, M. G., BRIGHAM, HOSPITAL, W. S. & SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. 27/06/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2010. STA-9090(Ganetespib) in Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01200238) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01200238 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
314.	INSTITUTE, H. R. & NOVOCURE LTD 2021. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05004025) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05004025 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
315.	INSTITUTE, N. C., PARIS, I. C., CENTER, M. S. K. C. & MOFFITT CANCER CENTER P. C. 2012. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01587352) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01587352 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
316.	INSTITUTE, R. P. C., INSTITUTE, N. C. & NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 09/05/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2012. Axitinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be	Ausschlussgrund: Duplikat.

	Removed by Surgery. (NCT01533948) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01533948 [Accessed 25.10.2023].	
317.	INSYS THERAPEUTICS INC NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain. (NCT00538850) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00538850 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
318.	INXMED (SHANGHAI) CO. LTD. 2020. IN10018 Monotherapy and Combination Therapy for Metastatic Melanoma. (NCT04109456) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04109456 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
319.	IONCTURA 2020. A Study to Assess a PI3K δ Inhibitor (IOA-244) in Patients With Metastatic Cancers. (NCT04328844) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04328844 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
320.	IONCTURA 2020. A Study to Assess a PI3K δ Inhibitor (IOA-244) in Patients With Metastatic Cancers. (NCT04328844) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04328844 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
321.	IRISH CLINICAL ONCOLOGY RESEARCH GROUP CLG TRADING AS CANCER TRIALS IRELAND A Phase III Randomized Trial Comparing Physician/Patient Choice of Either High Dose Interferon or Ipilimumab to MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients with High Risk Resected Melanoma. (EUCTR2016-005197-35) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
322.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA O6-alkylguanine-DNA-alkyltransferase modulation study Fotemustine plus Temozolomide phase I/II. (EUCTR2006-002168-24) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002168-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
323.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA Phase III, randomized, double blind trial on Vitamin D supplementation for resected stage II melanoma patients. (EUCTR2009-012049-46) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012049-46 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
324.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA Primary Ipilimumab and Nivolumab combo-immunotherapy followed by adjuvant Nivolumab in locally advanced or limited metastatic melanoma. (EUCTR2018-002172-40) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002172-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

325.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA 2009. Phase III, randomized, double blind trial on Vitamin D supplementation for resected stage II melanoma patients. - MelaVid. (EUCTR2009-012049-46-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012049-46 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
326.	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI Potentiating clinical and immunological effects of chemotherapy by neutralizing acidic pH at tumor site: a phase II randomized study in melanoma patients. (EUCTR2012-002059-40) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002059-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
327.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA 2009. Peptide-based vaccine in combination or not with chemotherapy in melanoma patients: a phase II randomized clinical study. - ND. (EUCTR2008-008211-26-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008211-26 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
328.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' Pilot Study with fixed dose of Cisplatinum in combination with esomeprazole (dose-ranging) as salvage treatment in patients with pre-treated advanced/methastatic melanoma. (EUCTR2006-003978-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003978-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
329.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' Peptide-based vaccine in combination or not with chemotherapy in melanoma patients: a phase II randomized clinical study. (EUCTR2008-008211-26) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008211-26 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
330.	IVANA K. KIM 2019. Dexamethasone Implant for Retinal Detachment in Uveal Melanoma. (NCT04082962) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04082962 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
331.	IVANA K. KIM MASSACHUSETTS EYE AND EAR INFIRMARY 2018. Dexamethasone Implant for Retinal Detachment in Uveal Melanoma. (NCT04082962) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04082962 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
332.	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with A. (EUCTR2016-002017-22) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002017-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

333.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2004. Optical Coherence Tomography of Retinal Abnormalities Associated With Choroidal Nevus, Choroidal Melanoma and Choroidal Melanoma Treated With Iodine-125 Brachytherapy. (NCT00346372) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00346372 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
334.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2005. Cytogenetic Study of Ocular Melanoma. (NCT00344799) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00344799 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
335.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone. (NCT00351728) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00351728 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
336.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone <Scientific_title/> <Acronym/>. (NCT00351728) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00351728 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
337.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Cytogenetic Study of Ocular Melanoma. (NCT00344799) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00344799 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
338.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Optical Coherence Tomography of Retinal Abnormalities Associated With Choroidal Nevus, Choroidal Melanoma and Choroidal Melanoma Treated With Iodine-125 Brachytherapy <Scientific_title/> <Acronym/>. (NCT00346372) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00346372 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
339.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2023. Psychoeducation for Uveal Melanoma. (NCT06075589) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06075589 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
340.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2023. Psychoeducation for Uveal Melanoma. (NCT06075589) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06075589 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
341.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2014. Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases. (NCT02336763) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02336763 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
342.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER PFIZER SCHERING-PLOUGH 2008. Temozolomide and Sunitinib Malate in Treating Patients With Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. (NCT01005472) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01005472 [Accessed 25.10.2023].	
343.	JOSE LUTZKY MD BRISTOL-MYERS SQUIBB UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE UNIVERSITY OF MIAMI 2020. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04552223) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04552223 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
344.	JOSÉ MARÍA PIULATS RODRÍGUEZ INSTITUTO DE SALUD CARLOS III INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA DE BELLVITGE 2021. Phase I/II Study of AloCelyvir in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05047276) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05047276 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
345.	JR, C. L. S. & CELLDLEX THERAPEUTICS 2020. Melanoma Vaccine Against Neoantigen and Shared Antigens by CD40 Activation and TLR Agonists In Patients With Melanoma (Including Ocular Melanoma). (NCT04364230) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364230 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
346.	JR, C. L. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Melanoma. (NCT00705640) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00705640 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
347.	KEZAR LIFE SCIENCES INC. 2021. KZR-261 in Subjects With Advanced Solid Malignancies. (NCT05047536) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05047536 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
348.	KHAN, S. A., ASTRAZENECA & MELANOMA RESEARCH ALLIANCE 2016. Intermittent Selumetinib for Uveal Melanoma. (NCT02768766) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02768766 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
349.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN). (EUCTR2018-004248-49) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
350.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2013. Laparoscopische Intra-operatieve fluorescente beeldvorming van oogmelanoom lever metastasen. (NTR3869) In: ICTRP. Available: https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/22421 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
351.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2019. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. (NCT04283890) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04283890 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

352.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2019. Prospective Registration Of Patient Data and Quality of Life in Eye Melanoma Patients. (NCT05377957) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05377957 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
353.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. (NCT04283890) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04283890 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
354.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020. 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) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
355.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2022. Prospective Registration Of Patient Data and Quality of Life in Eye Melanoma Patients. (NCT05377957) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05377957 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
356.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2009. Treatment Of Radiation Retinopathy Trial. (NCT00811200) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00811200 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
357.	LINNAEUS THERAPEUTICS INC. MERCK SHARP & DOHME LLC 2019. Study Assessing MTD, Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Effects of LNS8801 alone and With Pembrolizumab. (NCT04130516) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04130516 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
358.	LIVERPOOL, R. & BROADGREEN UNIVERSITY HOSPITALS TRUST 2011. Research study to investigate if Ranibizumab treatment is safe and effective in patients with Ocular melanoma (eye tumour) before surgery. (EUCTR2011-000961-10-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000961-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
359.	LOKON PHARMA A. B. 2019. Clinical evaluation of virus therapy for malignant melanoma. (EUCTR2019-003300-12-SE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003300-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
360.	LOKON PHARMA AB A Phase I/II Trial Investigating LOAd703 in Combination with Atezolizumab in Malignant Melanoma. (EUCTR2019-003300-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003300-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

361.	LUDWIG-MAXIMILIANS - UNIVERSITY OF MUNICH 1999. Melanoma Inhibitory Activity (MIA): A Serological Marker for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT00406900) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00406900 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
362.	LUMC LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE 2013. Phase II trial with melphalan for percutaneous chemosaturation (CS-PHP-Mephalan) in treating unresectable liver metastases of uveal melanoma. (NTR4112) In: ICTRP. Available: https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/21170 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
363.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2000. Sentinel Lymph Node (SLN) Biopsy for Conjunctival/Eyelid Melanoma. (NCT00386906) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00386906 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
364.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2005. Melanoma Vaccine With Peptides and Leuprolide. (NCT00254397) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00254397 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
365.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER GENTA INCORPORATED 2010. Genasense, Carboplatin, Paclitaxel (GCP) Combination in Uveal Melanoma. (NCT01200342) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01200342 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
366.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER LYVGEN BIOPHARMA HOLDINGS LIMITED 2021. Study of LVGN3616 and LVGN6051±LVGN7409 in Combination With Nab-Paclitaxel or Bevacizumab and Cyclophosphamide in Metastatic Solid Tumors. (NCT05075993) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05075993 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
367.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) Heparin or M-EDTA in Preventing Catheter-Related Infections and Blockages in Patients at High Risk for a Catheter-Related Infection. (NCT00378781) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00378781 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
368.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2012. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01585194) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01585194 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
369.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2016. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. (NCT02519322) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02519322 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
370.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2017. Autologous CD8+ SLC45A2-Specific T Lymphocytes With Cyclophosphamide, Aldesleukin, and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03068624) In: CLINICALTRIALS.GOV.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03068624 [Accessed 25.10.2023].	
371.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2018. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. (NCT03025256) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03025256 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
372.	MACROGENICS INC 2019. Study of MGC018 Alone and in Combination with MGA012 in Patients with Advanced Solid Tumors. (EUCTR2018-003555-38-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
373.	MACROGENICS INC. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti-B7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination with MGA012 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients with Advanced Sol. (EUCTR2018-003555-38) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
374.	MANCHESTER UNIVERSITY NHS FOUNDATION TRUST NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH UNITED KINGDOM 2016. Validation of a Virtual Model of Service Delivery for Choroidal Nevi. (NCT02707133) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02707133 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
375.	MARIA ANTONIA SAORNIL ALVAREZ Influencia del acetónido de triamcinolona y del ranibizumab en la retinopatía post irradiación en el melanoma de úvea. (EUCTR2009-010336-18) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010336-18 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
376.	MARIA ANTONIA SAORNIL ALVAREZ 2009. Influencia del acetónido de triamcinolona y del ranibizumab en la retinopatía post irradiación en el melanoma de úvea. (EUCTR2009-010336-18-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010336-18 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
377.	MASHAYEKHI, A. & ALLERGAN 10/01/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2011. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. (NCT01471054) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471054 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
378.	MASONIC CANCER CENTER UNIVERSITY OF MINNESOTA 2019. Radiation and Combination Immunotherapy for Melanoma. (NCT03850691)	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03850691 [Accessed 25.10.2023].	
379.	MASSACHUSETTS EYE AND EAR INFIRMARY GENENTECH INC. 2008. Ranibizumab in Combination With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. (NCT00765921) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00765921 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
380.	MASSACHUSETTS EYE AND EAR INFIRMARY M.D. ANDERSON CANCER CENTER WILLS EYE 2011. In Vivo Confocal Microscopy Study of Pigmented Conjunctival Lesions. (NCT01993654) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01993654 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
381.	MAYO CLINIC NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2019. Modified Virus VSV-IFNbetaTYRP1 in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. (NCT03865212) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03865212 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
382.	MED. UNIV. WIEN UNIV. KLINIK FÜR DERMATOLOGIE CD20-Immunotargeting in Stage IV Melanoma Patients- A Prospective, Open Label, Two-Period Pilot Study to Evaluate Overall Tumor Responsive Rate. (EUCTR2010-023277-19) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023277-19 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
383.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2009. Hypofractionated Stereotactic Linear Accelerator Radiotherapy of Uveal Melanoma. (NCT00872391) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00872391 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
384.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2009. Hypofractionated Stereotactic Linear Accelerator Radiotherapy of Uveal Melanoma. (NCT00872391) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00872391 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
385.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2023. Retrospective Register for Uveal Melanoma. (NCT05733728) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05733728 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
386.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2023. Retrospective Register for Uveal Melanoma. (NCT05733728) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05733728 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
387.	MEDICINE, B. C. O., CELL, C. F., MEDICINE, G. T. B. C. O., INSTITUTE, T. M. H. R. & CANCER PREVENTION RESEARCH INSTITUTE OF TEXAS 2018. C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N). (NCT03635632) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635632 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

388.	MEDIMMUNE A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors. (EUCTR2012-002206-52) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
389.	MELANOMA, G. E. M. D. & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2015. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02626962) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
390.	MELANOMA, G. E. M. D., INC, M. T. & BEIGENE 2022. Sitravatinib and Tislelizumab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT05542342) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05542342 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
391.	MELANOMA, G. E. M. D. & MFAR 2019. Durvalumab (MEDI4736) Plus Cediranib in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04184518) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184518 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
392.	MELANOMAPRO RUSSIA 2022. Clinical Outcomes and Biomarkers in Patients With Stage 0-IV Melanoma in Real Clinical Practice. (NCT05402059) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05402059 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
393.	MELANOMAPRO RUSSIA 2022. Clinical Outcomes and Biomarkers in Patients With Stage 0-IV Melanoma in Real Clinical Practice. (NCT05402059) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05402059 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
394.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2006. Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer. (NCT00445965) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00445965 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
395.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer. (NCT00445965) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00445965 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
396.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Treatment With Intravitreal Avastin for Large Uveal Melanomas. (NCT00596362) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00596362 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
397.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2008. Treatment With Intravitreal Avastin for Large Uveal Melanomas. (NCT00596362) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00596362 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

398.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. (NCT03922880) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03922880 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
399.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. (NCT03922880) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03922880 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
400.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019. A Study To See Why Patients Agree To or Decline To Have Treatment After Surgery. (NCT03843593) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03843593 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
401.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER IOVANCE BIOTHERAPEUTICS INC. 2022. Pilot Trial of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144) for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05607095) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05607095 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
402.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1997. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer. (NCT00003022) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00003022 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
403.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1999. Temozolomide and Thalidomide in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00005815) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00005815 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
404.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. Temozolomide and Interferon Alfa in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00027742) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00027742 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
405.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. Temozolomide, Thalidomide, and Lomustine in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00072345) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00072345 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
406.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Melanoma. (NCT00398073) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00398073 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

407.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2010. RAD001 (Everolimus) and Pasireotide (SOM230) LAR in Patients With Advanced Uveal Melanoma. (NCT01252251) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01252251 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
408.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE 2013. Clinical and Histopathologic Characteristics of BAP1 Mutations. (NCT01773655) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01773655 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
409.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK & CO. INC. A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. (EUCTR2015-000681-55) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
410.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK & CO. INC. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. (EUCTR2012-003030-17) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
411.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK & CO. INC. (HEREAFTER REFERRED TO AS THE SPONSOR OR MERCK) A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv. (EUCTR2012-004907-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
412.	MIAMI, U. O. & UNIVERSITY OF MIAMI SYLVESTER COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2016. Vorinostat in Patients With Class 2 High Risk Uveal Melanoma. (NCT03022565) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03022565 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
413.	MODULATE THERAPEUTICS LTD 2020. Study to Evaluate the Safety of IMM-01 in Patients With Advanced Solid Tumours. (NCT04545827) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545827 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
414.	MODULATION THERAPEUTICS INC. H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE 2022. Targeted Alpha Particle Radiotherapy for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05496686) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05496686 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

415.	MOHAMED ABDEL-RAHMAN OHIO STATE UNIVERSITY 2015. Frequency and Clinical Phenotype of BAP1 Hereditary Predisposition Syndrome. (NCT04792463) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04792463 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
416.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. (NCT00032045) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00032045 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
417.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00058279) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058279 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
418.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Melanoma. (NCT00089063) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089063 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
419.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. AZD2171 in Treating Patients With Recurrent or Stage IV Melanoma. (NCT00243061) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00243061 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
420.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Melanoma. (NCT00121225) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00121225 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
421.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Bortezomib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00288041) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288041 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
422.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Melanoma of the Eye. (NCT00329641) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00329641 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
423.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT00020475) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00020475 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
424.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. VEGF Trap in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT00450255) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00450255 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
425.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2010. Temozolomide or Selumetinib in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01143402) In:	Ausschlussgrund: Duplikat.

	ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01143402 [Accessed 25.10.2023].	
426.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2011. Cixutumumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01413191) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01413191 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
427.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01814046) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01814046 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
428.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Sargramostim, Vaccine Therapy, or Sargramostim and Vaccine Therapy in Preventing Disease Recurrence in Patients With Melanoma That Has Been Removed By Surgery. (NCT01989572) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01989572 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
429.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01979523) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01979523 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
430.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. A Vaccine (CDX-1401) With or Without a Biologic Drug (CDX-301) for the Treatment of Patients With Stage IIB-IV Melanoma. (NCT02129075) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02129075 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
431.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. (NCT02363283) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02363283 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
432.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT03326258) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326258 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
433.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2000. Sargramostim, Vaccine Therapy, or Sargramostim and Vaccine Therapy in Preventing Disease Recurrence in Patients With Melanoma That Has Been Removed By Surgery. (NCT01989572) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01989572 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
434.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Cancer. (NCT00020267) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00020267 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
435.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT00020475) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00020475 [Accessed 25.10.2023].	
436.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2002. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. (NCT00032045) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00032045 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
437.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00058279) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00058279 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
438.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Melanoma. (NCT00089063) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00089063 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
439.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2005. Bortezomib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00288041) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00288041 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
440.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2005. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Melanoma. (NCT00121225) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00121225 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
441.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2006. AZD2171 in Treating Patients With Recurrent or Stage IV Melanoma. (NCT00243061) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00243061 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
442.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. VEGF Trap in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT00450255) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00450255 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
443.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2010. Temozolomide or Selumetinib in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01143402) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01143402 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
444.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2011. Cixutumumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01413191) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01413191 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
445.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2011. Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Melanoma of the Eye.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	(NCT00329641) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00329641 [Accessed 25.10.2023].	
446.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2013. Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01979523) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01979523 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
447.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2014. A Vaccine (CDX-1401) With or Without a Biologic Drug (CDX-301) for the Treatment of Patients With Stage IIB-IV Melanoma. (NCT02129075) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02129075 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
448.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2015. Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. (NCT02363283) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02363283 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
449.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2018. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT03326258) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03326258 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
450.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) EXELISIS 2013. Cabozantinib-S-Malate Compared With Temozolomide or Dacarbazine in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT01835145) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01835145 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
451.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) INSTITUT CURIE PARIS MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER MOFFITT CANCER CENTER P2C 2012. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01587352) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01587352 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
452.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) 1993. Retinoblastoma Biomarker Study. (NCT00342797) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00342797 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
453.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) 2003. A Phase II Study of Isolated Hepatic Perfusion (IHP) in Patients With Ocular Melanoma. (NCT00062933) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00062933 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
454.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) 2005. Lenalidomide (Revlimid) to Treat Advanced Ocular Melanoma. (NCT00109005) In: CLINICALTRIALS.GOV.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00109005 [Accessed 25.10.2023].	
455.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) 2013. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01814046) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01814046 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
456.	NATIONAL EYE INSTITUTE (NEI) 1986. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). (NCT00000124) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00000124 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
457.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1994. Carboxyamidotriazole and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Refractory Lymphomas. (NCT00019019) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00019019 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
458.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. MS-275 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. (NCT00020579) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00020579 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
459.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Lenalidomide, Sunitinib, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage IV Eye Melanoma. (NCT00482911) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00482911 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
460.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2007. Lucentis as an Adjuvant Therapy With TTT-ICG Based in Choroidal Melanoma. (NCT00680225) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00680225 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
461.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2008. Lucentis as an Adjuvant Therapy With TTT-ICG Based in Choroidal Melanoma. (NCT00680225) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00680225 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
462.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2009. Long Term Results of Combined Transpupillary Thermotherapy (TTT) Indocyanine Green (ICG) Based Photodynamic Therapy (PDT) in Choroidal Melanoma. (NCT01253759) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01253759 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
463.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2009. Long Term Results of Combined Transpupillary Thermotherapy (TTT) Indocyanine Green (ICG) Based Photodynamic Therapy (PDT) in Choroidal Melanoma. (NCT01253759) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01253759 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

464.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES GENENTECH INC. 2010. Ranibizumab as Adjuvant Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma (Cohort 2). (NCT01251978) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01251978 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
465.	NICE, C. H. U. D. & DENSMORE PHARMACEUTICALS 2011. Influence of Oral Treatment With Citicoline for the Prevention of Radiation Optic Neuropathy in Patients Treated for Uveal Melanomas With Proton Beam Therapy. (NCT01338389) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01338389 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
466.	NKI-AVL Cyto-reductive treatment of dabrafenib combined with trametinib to allow complete surgical resection in patients with BRAF mutated, prior unresectable stage III or IV melanoma. (EUCTR2013-002616-28) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
467.	NKI-AVL Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM). (EUCTR2011-004200-38) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
468.	NKI-AVL 2011. A study to find out whether treating patients who have liver metastases from eye melanoma with radiofrequency ablation combined with ipilimumab, will kill the tumor without them having too many adverse events. (EUCTR2011-004200-38-NL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
469.	NKI-AVL 2012. A study to detect the effect of radiofrequent ablation in combination with ipilimumab in patients with eye melanoma that spread out to the liver. (NTR3488) In: ICTRP. Available: https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/26122 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
470.	NKI-AVL 2013. A trial with patients who have a tumor that is too big to resect via operation, to treat them with systemic treatment to downsize the tumor, so that after 8 weeks the tumor can be resected and the patient is cured. (EUCTR2013-002616-28-NL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
471.	NOVARTIS PHARMA AG A Phase I/II, multi-center, open label study of DYP688 in patients with metastatic uveal melanoma (MUM) and other GNAQ/11 mutant melanomas. (EUCTR2021-003380-95) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003380-95 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

472.	NOVARTIS PHARMA SERVICES A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2013-000281-11) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000281-11 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
473.	NOVARTIS PHARMA SERVICES 2013. A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2013-000281-11-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000281-11 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
474.	NOVARTIS PHARMA SERVICES A. G. 2012. A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib compared to two placebos (inactive drugs) in the treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma after surgery. (EUCTR2012-001266-15-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
475.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBInation with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADjuvant treatment of high-risk BRAF V600 muta. (EUCTR2012-001266-15) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
476.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectab. (EUCTR2011-006088-23) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006088-23 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
477.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjec. (EUCTR2011-006087-49) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006087-49 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
478.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2011. Safety and Efficacy of AEB071 in Metastatic Uveal Melanoma Patients. (NCT01430416) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01430416 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
479.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2015. A Phase I Study of LXS196 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02601378) In: ICTRP.	Ausschlussgrund: Duplikat.

	Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601378 [Accessed 25.10.2023].	
480.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2022. A Phase I/II Study of DYP688 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma and Other GNAQ/11 Mutant Melanomas. (NCT05415072) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05415072 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention.
481.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS Compassionate Use Program to Access Trametinib and Dabrafenib for Patients With BRAF Mutation-positive Metastatic Melanoma. (NCT04489433) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04489433 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
482.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS 1998. Yttrium Y 90 SMT 487 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Cancer. (NCT00006368) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00006368 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
483.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS 2011. Safety and Efficacy of AEB071 in Metastatic Uveal Melanoma Patients. (NCT01430416) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01430416 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
484.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS 2016. A Phase I Study of LXS196 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02601378) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02601378 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
485.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS 2022. A Phase I/II Study of DYP688 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma and Other GNAQ/11 Mutant Melanomas. (NCT05415072) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05415072 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
486.	OHIO STATE UNIVERSITY COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK CELGENE CORPORATION 2008. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed By Surgery. (NCT00738361) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00738361 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
487.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013. Blood Vessel Patterns in Small Choroidal Tumors. (NCT01955915) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01955915 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
488.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013. Vascular Response to Brachytherapy Using Functional OCT. (NCT01955941) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01955941 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

489.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013. Vascular Response to Brachytherapy Using Functional OCT. (NCT01955941) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01955941 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
490.	ONCOLOGY, S. D. P., AMP & HEMATOLOGY ASSOCIATES 2007. Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma. (NCT00489944) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00489944 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
491.	ONCONANO MEDICINE INC 2023. A Dose Escalation and Dose Expansion Study of Intratumoral ONM-501 Alone and in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. (NCT06022029) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06022029 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
492.	ONCONANO MEDICINE INC. 2023. A Dose Escalation and Dose Expansion Study of Intratumoral ONM-501 Alone and in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. (NCT06022029) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06022029 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
493.	OPNA-IO LLC 2017. A Study of PLX2853 in Advanced Malignancies. (NCT03297424) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03297424 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
494.	OREGON HEALTH AND SCIENCE UNIVERSITY NATIONAL EYE INSTITUTE (NEI) 2018. Observational Study of Iris Tumors. (NCT03809585) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03809585 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
495.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL Phase IV ipilimumab in melanoma A National, Multicenter, Interventional Study in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. (EUCTR2013-002408-15) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
496.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2011. Liver Transplantation and Uveal Malignant Melanoma. (NCT01311466) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01311466 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
497.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2011. Liver Transplantation and Uveal Malignant Melanoma. (NCT01311466) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01311466 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
498.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2013. A national phase IV study with Ipilimumab for patients with advanced malignant melanoma. (EUCTR2013-002408-15-NO) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

499.	OSPEDALE S. RAFFAELE DI MILANO Contrast Enhanced Ultrasound (Ceus) in Uveal Melanoma: Quantitative Assessment of Tumor Response to Gamma Knife Radiosurgery (Gkr). (EUCTR2012-003164-50) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003164-50 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
500.	OSPEDALE S. RAFFAELE DI MILANO 2012. ULTRASOUND (CEUS) IN UVEAL MELANOMA: EVALUATION OF RESPONSE TO GAMMA KNIFE RADIOSURGERY. (EUCTR2012-003164-50-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003164-50 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
501.	OXFORD, U. O., LTD, I. & NATERA INC 2021. Tebentafusp in Molecular Relapsed Disease (MRD) Melanoma. (NCT05315258) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05315258 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
502.	PEKING UNIVERSITY 2020. Research of Pathological Imaging Diagnosis of Ocular Tumors Based on New Artificial Intelligence Algorithm. (NCT04695015) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04695015 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
503.	PETER MACCALLUM CANCER CENTRE 2014. Can reduced dose radiotherapy delivered in standard fractionation improve the therapeutic index for stereotactic treatment of juxtapapillary choroidal melanoma? (ACTRN12614000531617) In: ICTRP. Available: https://anzctr.org.au/ACTRN12614000531617.aspx [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
504.	PFIZER 2015. Study Of OX40 Agonist PF-04518600 Alone And In Combination With 4-1BB Agonist PF-05082566. (NCT02315066) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02315066 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
505.	PFIZER, SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. 2020. A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. (NCT04657991) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657991 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
506.	PFIZER INC 2022. 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-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003640-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
507.	PFIZER INC 2023. 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) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: Duplikat.

	search/search?query=eudract_number:2021-003640-24 [Accessed 25.10.2023].	
508.	PFIZER INC. 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003640-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
509.	PHILOGEN S. P. A. 2007. Dose definition and activity evaluation study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma - L19IL2 in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma. (EUCTR2007-005737-11-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005737-11 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
510.	PHILOGEN S.P.A. Dose definition and activity evaluation study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma. (EUCTR2007-005737-11) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005737-11 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
511.	POLARIS GROUP 2012. Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Cisplatin in Patients With Metastatic Melanoma. (NCT01665183) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01665183 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
512.	POLARIS GROUP 2012. Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Cisplatin in Patients With Metastatic Melanoma. (NCT01665183) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01665183 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
513.	POLARIS GROUP 2013. Ph 1 Study in Subjects With Tumors Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Pemetrexed and Cisplatin. (NCT02029690) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02029690 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
514.	POLARIS GROUP 2014. Ph 1 Study in Subjects With Tumors Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Pemetrexed and Cisplatin. (NCT02029690) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02029690 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
515.	PRETO, H. D. C. D. R. & FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO PESQUISA E ASSISTÊNCIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO 2023. Melphalan Chemoreduction for Ocular Melanoma. (NCT05893654) In:	Ausschlussgrund: Duplikat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05893654 [Accessed 25.10.2023].	
516.	PROF. DR. MED. DIRK SCHADENDORF 2010. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. (NCT01355120) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
517.	PROF. DR. MED. DIRK SCHADENDORF UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. (NCT01355120) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01355120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
518.	PROF. DR. MED. MAX. E. SCHEULEN CLINASSESS GMBH UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. A Study of Sorafenib in Patients With Chemo-naïve Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01377025) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01377025 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
519.	PROVECTUS BIOPHARMACEUTICALS INC 2009. A Study to Assess PV-10 Chemoablation of Cancer of the Liver. (NCT00986661) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00986661 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
520.	PROVECTUS BIOPHARMACEUTICALS INC. PROVECTUS PHARMACEUTICALS 2009. A Study to Assess PV-10 Chemoablation of Cancer of the Liver. (NCT00986661) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00986661 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
521.	PROVIDENCE HEALTH & SERVICES MERCK SHARP & DOHME LLC EISAI INC. 2022. Lenvatinib Plus Pembrolizumab In Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Naïve Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05308901) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05308901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
522.	QUADRIGA BIOSCIENCES INC. NOVOTECH (AUSTRALIA) PTY LIMITED 2020. Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of QBS10072S. (NCT04430842) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04430842 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
523.	QUANTUM, N. I. F., SCIENCE, R. & TECHNOLOGY NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES 2016. Clinical Trial for Hypofractionated (4 Fraction) Heavy Ion Therapy for Ocular / Choroidal Melanoma. (JPRN-UMIN000022302) In: ICTRP. Available: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025673 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
524.	QUANTUM, N. I. F., SCIENCE, R. & TECHNOLOGY NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES 2018. Evaluation of the Safety of Scanning Beam Carbon-ion Therapy for Ocular / Choroidal Malignant Melanoma. (JPRN-UMIN000031715) In: ICTRP. Available:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036221 [Accessed 25.10.2023].	
525.	RADBOUD UNIVERSITY MEDICAL CENTER ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2009. Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Transfected Dendritic Cell Vaccination in High Risk Uveal Melanoma Patients. (NCT00929019) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00929019 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
526.	RADBOUD UNIVERSITY NIJMEGEN MEDICAL CENTRE mRNA-transfected dendritic cell vaccination in high risk uveal melanoma patients. (EUCTR2008-001974-33) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001974-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
527.	RAPISUWON, S. & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2018. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. (NCT03528408) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03528408 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
528.	REGENERON PHARMACEUTICALS 2023. A Trial to See if the Combination of Fianlimab With Cemiplimab Works Better Than Pembrolizumab for Preventing or Delaying Melanoma From Coming Back After it Has Been Removed With Surgery. (NCT05608291) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05608291 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
529.	REGION, V. G. & MILTENYI BIOMEDICINE GMB H. 2021. Hepatic Arterial Infusion of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Melanoma and Liver Metastases. (NCT04812470) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04812470 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
530.	REGION, V. G., SHARP, M., AMP, CORP, D. & SYNDAX PHARMACEUTICALS 2016. Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT02697630) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02697630 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
531.	RENEURON LTD First-in-human Phase I/IIa, Open-Label, Prospective Study of the Safety and Tolerability of Subretinally Transplanted Human Retinal Progenitor Cells (hRPC) in Subjects with Retinitis Pigmentosa (RP). (EUCTR2019-004547-77) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004547-77 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
532.	REPLIMUNE INC. 2019. Study of RP2 Monotherapy and RP2 in Combination With Nivolumab in Patients With Solid Tumors. (NCT04336241) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04336241 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

533.	RESEARCH, E. O. F., EORTC, T. O. C. & NCIC CLINICAL TRIALS GROUP 2011. Adjuvant PEG Intron in Ulcerated Melanoma. (NCT01502696) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502696 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
534.	RESEARCH, E. O. F. & TREATMENT OF CANCER EORTC 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Melanoma of the Eye. (NCT00036816) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00036816 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
535.	RESEARCH, E. O. F. T. & TREATMENT OF CANCER 2004. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group. (EUCTR2004-002245-12-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
536.	RESEARCH, G. H. R. & THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2013. New Biopsy Technique for Uveal Melanoma. (NCT01924923) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01924923 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
537.	ROCHE FARMA S. A. QUE REALIZA EL ENSAYO EN ESPAÑA Y QUE ACTÚA COMO REPRESENTANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
538.	ROCHE FARMA S. A. QUE REALIZA EL ENSAYO EN ESPAÑA Y QUE ACTÚA COMO REPRESENTANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). (EUCTR2021-002147-29-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
539.	RODRÍGUEZ, J. M. P. & INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2021. Phase I/II Study of AloCelyvir in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05047276) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05047276 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
540.	ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2012. Axitinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. (NCT01533948) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01533948 [Accessed 25.10.2023].	
541.	ROYAL LIVERPOOL AND BROADGREEN UNIVERSITY HOSPITALS TRUST Neoadjuvant IntraviTreal Ranibizumab treatment in high risk Ocular melanoma patients: A two stage single centre Phase II single arm study (NITRO Trial). (EUCTR2011-000961-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000961-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
542.	ROYAL LIVERPOOL UNIVERSITY HOSPITAL 2001. Pain Relief - Tramadol Versus Ibuprofen. (NCT00111046) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00111046 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
543.	ROYAL LIVERPOOL UNIVERSITY HOSPITAL 2005. Pain Relief - Tramadol Versus Ibuprofen. (NCT00111046) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00111046 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
544.	RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES 2019. Genetic Predictors of Efficiency and Safety of ICIs in Patients With Different Malignancies (ICIPRESIST-0519). (NCT04025424) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04025424 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
545.	RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES 2019. Genetic Predictors of Efficiency and Safety of ICIs in Patients With Different Malignancies (ICIPRESIST-0519). (NCT04025424) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04025424 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
546.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2016-002114-50) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
547.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003188-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
548.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. (EUCTR2013-000564-29) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000564-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

549.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. (EUCTR2013-000564-29-SE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000564-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
550.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2017. A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2016-002114-50-SE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
551.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN BRISTOL-MYERS SQUIBB 2021. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. (NCT04463368) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04463368 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
552.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL UNIVERSITY HOSPITAL LINKÖPING UPPSALA UNIVERSITY HOSPITAL SKANE UNIVERSITY HOSPITAL UNIVERSITY HOSPITAL UMEÅ RIGSHOSPITALET DENMARK 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. (NCT01785316) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01785316 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
553.	SAN DIEGO PACIFIC ONCOLOGY & HEMATOLOGY ASSOCIATES NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma. (NCT00489944) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00489944 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
554.	SANGUINE BIOSCIENCES 2013. At-Home Research Study for Patients With Autoimmune, Inflammatory, Genetic, Hematological, Infectious, Neurological, CNS, Oncological, Respiratory, Metabolic Conditions. (NCT01931644) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01931644 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
555.	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V Multicenter parallel phase II trial of BI 2536 administered as one hour i.v. infusion every 3 weeks in defined cohorts of patients with various solid tumours. A new drug screening program of the EO. (EUCTR2006-004529-27) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004529-27 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
556.	SEAGEN INC 2021. A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. (EUCTR2021-002037-42-SE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: Duplikat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	search/search?query=eudract_number:2021-002037-42 [Accessed 25.10.2023].	
557.	SEAGEN INC 2021. A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. (EUCTR2021-002037-42-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
558.	SEAGEN INC. An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. (EUCTR2021-002037-42) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
559.	SEAGEN INC. MERCK SHARP & DOHME LLC 2021. A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. (NCT04993677) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04993677 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
560.	SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL 2020. B7H3 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults. (NCT04483778) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04483778 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
561.	SHAHEER A. KHAN ASTRAZENECA MELANOMA RESEARCH ALLIANCE COLUMBIA UNIVERSITY 2017. Intermittent Selumetinib for Uveal Melanoma. (NCT02768766) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02768766 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
562.	SHEFFIELD TEACHING HOSPITALS N. H. S. FOUNDATION TRUST 2018. DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. (EUCTR2017-002435-42-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
563.	SHEFFIELD TEACHING HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. (EUCTR2017-002435-42) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
564.	SHIELDS, S. & ASSOCIATES 2007. Intravitreal Ranibizumab for the Prevention of Radiation Maculopathy Following Plaque Radiotherapy. (NCT00540930) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00540930 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
565.	SHIELDS SHIELDS AND ASSOCIATES 2007. Intravitreal Ranibizumab for the Prevention of Radiation Maculopathy Following Plaque Radiotherapy.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	(NCT00540930) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00540930 [Accessed 25.10.2023].	
566.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2011. SIR-Spheres® 90Y Microspheres Treatment of Uveal Melanoma Metastasized to Liver. (NCT01473004) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01473004 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
567.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY BRISTOL-MYERS SQUIBB THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2018. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. (NCT03472586) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03472586 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
568.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2004. Halt Growth of Liver Tumors From Uveal Melanoma With Closure of Liver Artery Following Injection of GM-CSF. (NCT00661622) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00661622 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
569.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY PFIZER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2014. Sunitinib Malate or Valproic Acid in Preventing Metastasis in Patients With High-Risk Uveal Melanoma. (NCT02068586) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02068586 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
570.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY REGENERON PHARMACEUTICALS THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2019. Stereotactic Body Radiation Therapy and Aflibercept in Treating Patients With Uveal Melanoma. (NCT03712904) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03712904 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
571.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2011. SIR-Spheres® 90Y Microspheres Treatment of Uveal Melanoma Metastasized to Liver. (NCT01473004) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01473004 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
572.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER AT JOHNS HOPKINS NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1999. Pyrazoloacridine in Treating Patients With Metastatic Skin or Eye Melanoma. (NCT00003802) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00003802 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
573.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER AT JOHNS HOPKINS NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Cyclophosphamide and Cryoablation in Treating Patients With Advanced or Metastatic Epithelial Cancer. (NCT00499733) In: CLINICALTRIALS.GOV.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00499733 [Accessed 25.10.2023].	
574.	SOLTI BREAST CANCER RESEARCH GROUP NOVARTIS 2021. Efficacy of Tislelizumab and Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. (NCT04802876) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04802876 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
575.	SPECTRUM PHARMACEUTICALS INC 2007. Safety and Efficacy of Marqibo in Metastatic Malignant Uveal Melanoma. (NCT00506142) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00506142 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
576.	SPECTRUM PHARMACEUTICALS INC 2007. Safety and Efficacy of Marqibo in Metastatic Malignant Uveal Melanoma. (NCT00506142) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00506142 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
577.	SQUIBB, B.-M. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 14/04/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2004. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00084656) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00084656 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
578.	ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL 2017. Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition. (NCT03050268) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03050268 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
579.	ST. MICHAEL'S HOSPITAL TORONTO 2016. The Role of Inflammation in Ocular Tumours. (NCT02909517) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02909517 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
580.	STALHAMMAR, G., ALLIANCE, K. T., SOCIETY, S. C., FOUNDATION, T. S. E. & THE SWEDISH SOCIETY OF MEDICINE 2022. Adjuvant Melatonin for Uveal Melanoma. (NCT05502900) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05502900 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
581.	STANFORD UNIVERSITY 2010. Detection of Choroidal Nevus Cells in Vitrectomy Fluid. (NCT01324609) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01324609 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
582.	STANFORD UNIVERSITY NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2013. Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. (NCT01769222) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01769222 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
583.	SUTHEE RAPISUWON BRISTOL-MYERS SQUIBB HOOSIER CANCER RESEARCH NETWORK 2018. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. (NCT03528408) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03528408 [Accessed 25.10.2023].	
584.	SWEDEN, S. U. H. & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2020. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. (NCT04463368) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04463368 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
585.	TARGETING, V. M. & MAYO CLINIC 2021. Targeted Imaging of Melanoma for Alpha-Particle Radiotherapy. (NCT04904120) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04904120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
586.	TARHINI, A. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT00471471) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471471 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
587.	TEHRAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES 2016. Using radioactive iodide 125 in uveal melanoma. (IRCT2016091929875N1) In: ICTRP. Available: http://en.irct.ir/trial/23906 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
588.	TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS R&D INC. 2003. A Survey Study to See if Patients Diagnosed With Parkinson's Disease Have Higher Incidence of Melanoma. (NCT00203008) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00203008 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
589.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE N. H. S. FOUNDATION TRUST 2010. A randomised phase II study of sunitinib versus dacarbazine in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma - SUAVE - Sunitinib versus dacarbazine in metastatic uveal melanoma. (EUCTR2008-008794-55-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008794-55 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
590.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST 2010. A randomised phase II study of sunitinib versus dacarbazine in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2008-008794-55) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008794-55 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
591.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST CANCER RESEARCH UK PFIZER 2010. A Phase II Study of Sunitinib Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01551459) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01551459 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
592.	THE FIRST HOSPITAL OF JILIN UNIVERSITY 2015. Characteristic Analysis of Retinopathy Associated With High Doses of Interferon α -2b Therapy. (NCT02702973) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02702973 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

593.	THE NETHERLANDS CANCER INSTITUTE 2012. Study With T-cel Receptor Gene Therapy in Metastatic Melanoma. (NCT02654821) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02654821 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
594.	THE NEW YORK EYE CANCER CENTER GENENTECH INC. 2008. Effect of Intravitreal Ranibizumab on Radiation Retinopathy Following Plaque Brachytherapy for Choroidal Melanoma. (NCT00750399) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00750399 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
595.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2021. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT04728633) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04728633 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
596.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2021. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT04728633) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04728633 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
597.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY VERASTEM INC. 2021. Defactinib and VS-6766 for the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04720417) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04720417 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
598.	TRISALUS LIFE SCIENCES INC 2021. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04935229) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04935229 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
599.	TRISALUS LIFE SCIENCES INC. 2021. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04935229) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04935229 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
600.	TURNSTONE BIOLOGICS CORP 2022. A Study of TBio-4101 (TIL) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. (NCT05576077) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576077 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
601.	TURNSTONE BIOLOGICS CORP. 2023. A Study of TBio-4101 (TIL) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. (NCT05576077) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05576077 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
602.	U. Z. BRUSSEL 2014. A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. (EUCTR2013-004966-33-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: Duplikat.

	search/search?query=eudract_number:2013-004966-33 [Accessed 25.10.2023].	
603.	UDAI KAMMULA 2018. Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03467516) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03467516 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
604.	UDAI KAMMULA UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2018. Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03467516) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03467516 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
605.	UNITY HEALTH TORONTO 2016. The Role of Inflammation in Ocular Tumours. (NCT02909517) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02909517 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
606.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN A multicenter, randomized, two-armed, open-label Phase III study to evaluate the adjuvant vaccination with tumor RNA-loaded autologous Dendritic Cells versus observation of patients with resected m. (EUCTR2007-007847-28) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007847-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
607.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2010. Cancer vaccine containing dendritic cells for uveal melanoma patients. (EUCTR2007-007847-28-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007847-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
608.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2016. A multicenter, randomized, two-armed, open-label Phase III study to evaluate the vaccination with tumor RNA-loaded autologous dendritic cells versus observation of patients with resected monosomy 3 uveal melanoma. (DRKS00009784) In: ICTRP. Available: http://drks.de/search/en/trial/DRKS00009784 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
609.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN A Randomized Discontinuation, Blinded, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sorafenib in Patients with Chemo-naïve Metastatic Uveal Melanoma (Sorafenib Treatment of Metastatic Uveal Melanoma). (EUCTR2010-022687-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022687-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
610.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN 2010. A Randomized Discontinuation, Blinded, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sorafenib in Patients with Chemo-naïve Metastatic Uveal Melanoma (Sorafenib Treatment of Metastatic Uveal Melanoma). (EUCTR2010-022687-12-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022687-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

	search/search?query=eudract_number:2010-022687-12 [Accessed 25.10.2023].	
611.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM HEIDELBERG Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1. (EUCTR2009-016631-35) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
612.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM HEIDELBERG 2010. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - CTLA-4 NY-ESO-1. (EUCTR2009-016631-35-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
613.	UNIVERSITY, E., INSTITUTE, N. C. & NOVOCURE LTD 2022. Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. (NCT05341349) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05341349 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
614.	UNIVERSITY, E., SHARP, M., AMP, C., D. L. L., HEALTH, N. I. O. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2016. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. (NCT02858869) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02858869 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
615.	UNIVERSITY HOSPITAL CAEN 2012. Study Multicentre Evaluating the Effectiveness and Toxicity Sorafenib (Nexavar®) in Adult Patients With Uveal Melanoma and Metastatic Dissemination. (NCT02517736) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02517736 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
616.	UNIVERSITY HOSPITAL CAEN 2015. Study Multicentre Evaluating the Effectiveness and Toxicity Sorafenib (Nexavar®) in Adult Patients With Uveal Melanoma and Metastatic Dissemination <Scientific_title/>. (NCT02517736) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02517736 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
617.	UNIVERSITY HOSPITAL ERLANGEN UNIVERSITY HOSPITAL LÜBECK UNIVERSITY HOSPITAL MUNICH UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF UNIVERSITY HOSPITAL HOMBURG/SAAR UNIVERSITÄTSKLINIKUM KÖLN UNIVERSITY HOSPITAL TUEBINGEN UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN WUERZBURG UNIVERSITY HOSPITAL 2014. Dendritic Cells Plus Autologous Tumor RNA in Uveal Melanoma. (NCT01983748) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01983748 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

618.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN Biopsy- and biology-driven optimization of targeted therapy of metastatic melanoma in BRAF inhibitor non-pretreated and pretreated subjects with advanced, non-resectable (Stage IIIC) or metastati. (EUCTR2012-005569-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
619.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN The Ipi – Multibasket Trial in Advanced Ocular Melanoma: Prospective Clinical Phase Ii Multibasket Study in Ocular Melanoma Patients with Advanced Disease. (EUCTR2010-021946-22) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
620.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2010. THE IPI – MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. (EUCTR2010-021946-22-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
621.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2013. Therapy with BRAF-inhibitor in patients with metastatic melanoma. (EUCTR2012-005569-10-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
622.	UNIVERSITY OF CATANIA 2021. The Role of Genetic Mutations and of Circulating mRNAs in Uveal Melanoma. (NCT05179174) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05179174 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
623.	UNIVERSITY OF COLORADO DENVER 2011. Safety and Efficacy of Silicone Oil Tamponade for Surgical Attenuation of Radiation Damage in Choroidal Melanoma. (NCT01460810) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01460810 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
624.	UNIVERSITY OF COLORADO DENVER 2011. Safety and Efficacy of Silicone Oil Tamponade for Surgical Attenuation of Radiation Damage in Choroidal Melanoma. (NCT01460810) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460810 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
625.	UNIVERSITY OF FLORIDA GLAXOSMITHKLINE 2018. A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001). (NCT03207347) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03207347 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

626.	UNIVERSITY OF LIVERPOOL A Randomised three-arm, open label, Phase II study of continuous Selumetinib versus continuous or interrupted Selumetinib in combination with weekly Paclitaxel in metastatic Uveal Melanoma. (EUCTR2014-004437-22) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004437-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
627.	UNIVERSITY OF LIVERPOOL 2015. Continuous selumetinib versus continuous or interrupted selumetinib in combination with weekly paclitaxel in metastatic uveal melanoma. (ISRCTN29621851) In: ICTRP. Available: https://www.isrctn.com/ISRCTN29621851 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
628.	UNIVERSITY OF MIAMI UNIVERSITY OF MIAMI SYLVESTER COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2020. Vorinostat in Patients With Class 2 High Risk Uveal Melanoma. (NCT03022565) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03022565 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
629.	UNIVERSITY OF MICHIGAN ROGEL CANCER CENTER 2021. Hepatic Ablation of Melanoma Metastases to Enhance Immunotherapy Response, a Phase I Clinical Trial (HAMMER I). (NCT05169957) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05169957 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
630.	UNIVERSITY OF MICHIGAN ROGEL CANCER CENTER 2022. Hepatic Ablation of Melanoma Metastases to Enhance Immunotherapy Response, a Phase I Clinical Trial (HAMMER I). (NCT05169957) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05169957 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
631.	UNIVERSITY OF OXFORD IMMUNOCORE LTD NATERA INC. 2022. Tebentafusp in Molecular Relapsed Disease (MRD) Melanoma. (NCT05315258) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05315258 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
632.	UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2010. Use of Fiber-optic Probe for Non-invasive Diagnosis of Melanoma and Assessment of Impact of Ultraviolet (UV) Exposure on Skin. (NCT01085396) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01085396 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
633.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1998. Vaccine Therapy With or Without Interleukin-12 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00003339) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00003339 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
634.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00005841) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00005841 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

635.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. (NCT00025181) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00025181 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
636.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2002. Vaccine Therapy and Interleukin-12 With Either Alum or Sargramostim After Surgery in Treating Patients With Melanoma. (NCT00031733) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00031733 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
637.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00334776) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00334776 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
638.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIC-IV Melanoma. (NCT00085189) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00085189 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
639.	UNIVERSITY OF VIRGINIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. (NCT00089206) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00089206 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
640.	UNIVERSITY OF VIRGINIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Melanoma. (NCT00089219) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00089219 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
641.	UNIVERSITY, R. & ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2009. Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Transfected Dendritic Cell Vaccination in High Risk Uveal Melanoma Patients. (NCT00929019) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00929019 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
642.	UNIVERSITY, S. K. C. C. A. T. J. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 01/06/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2008. Halt Growth of Liver Tumors From Uveal Melanoma With Closure of Liver Artery Following Injection of GM-CSF. (NCT00661622) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00661622 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
643.	UNIVERSITY, S. K. C. C. A. T. J., PFIZER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. Sunitinib Malate or Valproic Acid in Preventing Metastasis in Patients With High-Risk Uveal Melanoma. (NCT02068586) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02068586 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

644.	UNIVERSITY, S. K. C. C. A. T. J. & REGENERON PHARMACEUTICALS 2018. Stereotactic Body Radiation Therapy and Aflibercept in Treating Patients With Uveal Melanoma. (NCT03712904) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03712904 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
645.	UNIVERSITY, T. J. & VERASTEM INC 2020. Defactinib and VS-6766 for the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04720417) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04720417 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
646.	UNIVERSITY, Y. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. (NCT00002947) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002947 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
647.	UZ BRUSSEL A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. (EUCTR2013-004966-33) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
648.	UZ BRUSSEL Randomized phase II clinical trial on mRNA electroporated autologous dendritic cells for stage III/IV melanoma in patients who are free from measurable tumor lesions following the local treatment o. (EUCTR2011-001410-33) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001410-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
649.	UZ BRUSSEL A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with Ipilimumab in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. (EUCTR2010-023058-35) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
650.	VANDERBILT-INGRAM CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2015. Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. (NCT02359851) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02359851 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
651.	VASTRA GOTALAND REGION 2023. Locoregional Administration of TIL and Lymphodepletion in Patients With Melanoma and Liver Metastases. (NCT05903937) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05903937 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
652.	VASTRA GOTALAND REGION 2023. Locoregional Administration of TIL and Lymphodepletion in Patients With Melanoma and Liver Metastases. (NCT05903937) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05903937 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

653.	VASTRA GOTALAND REGION MERCK SHARP & DOHME LLC SYNDAX PHARMACEUTICALS 2018. Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT02697630) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02697630 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
654.	VASTRA GOTALAND REGION MILTENYI BIOMEDICINE GMBH 2023. Hepatic Arterial Infusion of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Melanoma and Liver Metastases. (NCT04812470) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04812470 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
655.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING 2022. MC1R-targeted Alpha-particle Therapy Trial in Adults With Advanced Melanoma. (NCT05655312) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05655312 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
656.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING 2023. MC1R-targeted Alpha-particle Therapy Trial in Adults With Advanced Melanoma. (NCT05655312) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05655312 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
657.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING MAYO CLINIC 2021. Targeted Imaging of Melanoma for Alpha-Particle Radiotherapy. (NCT04904120) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04904120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
658.	VIRALYTICS 2018. CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER). (NCT03408587) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03408587 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
659.	VIRALYTICS 2018. CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER). (NCT03408587) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03408587 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
660.	VIRGINIA, U. O. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. (NCT00089206) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089206 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
661.	VIRGINIA, U. O. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Melanoma. (NCT00089219) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089219 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
662.	WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2005. Laboratory Assay in Determining Cancer Resistance in Patients With Metastatic Cancer and in Healthy Participants. (NCT00899496) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00899496 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

663.	WASHINGTON UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE 2007. Validation of a Molecular Prognostic Test for Eye Melanoma. (NCT00406120) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00406120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
664.	WILLS EYE 2004. Sub-Tenon Triamcinolone in the Prevention of Radiation-Induced Macular Edema. (NCT00441662) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00441662 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
665.	XENCOR INC 2022. Phase 1, First-in-human, Dose-finding and Expansion Study to Evaluate XmAb@808 in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. (NCT05585034) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05585034 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
666.	XENCOR INC. 2022. Phase 1, First-in-human, Dose-finding and Expansion Study to Evaluate XmAb@808 in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. (NCT05585034) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05585034 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
667.	XENCOR INC. ICON PLC 2019. A Study of XmAb@23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-3). (NCT03752398) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03752398 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
668.	YALE UNIVERSITY NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1996. Indium In 111 Pentetretotide in Treating Patients With Refractory Cancer. (NCT00002947) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00002947 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
669.	YOKOHAMA CITY UNIVERSITY HOSPITAL 2022. Immune checkpoint inhibitors for ocular melanoma. (JPRN-UMIN000047431) In: ICTRP. Available: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054088 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nr.	Registereintrag	Ausschlussgrund
1.	A. H. S. CANCER CONTROL ALBERTA 2009. Study of AntiCTLA4 in Patients With Unresectable or Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01034787) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01034787 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
2.	ACADEMIC, UNITED, C. C. R. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 02/01/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2014. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT02158520) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02158520 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
3.	ACADEMIC AND COMMUNITY CANCER RESEARCH UNITED NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2013. Nab-Paclitaxel and Bevacizumab or Ipilimumab as First-Line Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT02158520) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02158520 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
4.	ACHILLES THERAPEUTICS UK LIMITED 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003446-16 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
5.	AHMAD TARHINI NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT00471471) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00471471 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
6.	AHS CANCER CONTROL ALBERTA 2009. Study of AntiCTLA4 in Patients With Unresectable or Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01034787) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01034787 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
7.	ALCEDIS GMBH 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001925-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

8.	ALLIANCE FOR CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY 2023. Testing the Safety and Effectiveness of Combining Two Drugs, PLX2853 and Trametinib in the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. (NCT05677373) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05677373 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
9.	ALLIANCE FOR CLINICAL TRIALS IN ONCOLOGY 2023. Testing the Safety and Effectiveness of Combining Two Drugs, PLX2853 and Trametinib in the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. (NCT05677373) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05677373 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
10.	AMERICAN REGENT INC. 2005. Taxoprexin® Treatment for Advanced Eye Melanoma. (NCT00244816) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00244816 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
11.	AMY C SCHEFLER M. D. 2013. BAP1 Testing in Instance Choroidal Nevi or Uveal Melanoma. (NCT01925599) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01925599 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
12.	AMY C SCHEFLER MD GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH 2013. BAP1 Testing in Instance Choroidal Nevi or Uveal Melanoma. (NCT01925599) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01925599 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
13.	ANTHONY JOSHUA FRACP ST VINCENT'S HOSPITAL SYDNEY 2022. Neoadjuvant/Adjuvant Trial of Darovasertib in Ocular Melanoma. (NCT05187884) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05187884 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
14.	APEXIGEN INC. 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003866-14 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
15.	ARKADIUSZ Z. DUDEK MD HEALTHPARTNERS REGIONS CANCER CARE AND FRAUENSHUH CANCER CARE CENTERS VANQUISH ONCOLOGY INC. GENENTECH INC. MIDWEST MELANOMA PARTNERSHIP HOOSIER CANCER RESEARCH NETWORK 2021. Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04589832) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04589832 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
16.	ARMAN MASHAYEKHI ALLERGAN WILLS EYE 2014. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. (NCT01471054) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01471054 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

17.	ARRAY BIOPHARMA INC. The NEMO trial (NRAS melanoma and MEK inhibitor): A randomized Phase III, open label, multicenter, two-arm study comparing MEK162 versus dacarbazine in patients with advanced unresectable or metast. (EUCTR2012-003593-51) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003593-51 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
18.	ARRAY BIOPHARMA INC. A Phase II, open-label study to assess the safety and efficacy of oral MEK162 in adults with locally advanced and unresectable or metastatic malignant cutaneous melanoma, harboring BRAFV600 or NRAS. (EUCTR2010-023412-13) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023412-13 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
19.	ARRAY BIOPHARMA INC. (A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER INC.) A 2-part phase III randomized, open label, multicenter study of LGX818 plus MEK162 versus vemurafenib and LGX818 monotherapy in patients with unresectable or metastatic BRAF V600 mutant melanoma. (EUCTR2013-001176-38) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001176-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
20.	ARRAY BIOPHARMA NOW A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER 2013. A Phase Ib/II Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01801358) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01801358 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
21.	ARRAY BIOPHARMA NOW A WHOLLY OWNED SUBSIDIARY OF PFIZER ARRAY BIOPHARMA 2013. A Phase Ib/II Study of AEB071 and MEK162 in Adult Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01801358) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01801358 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
22.	ASCENTAGE PHARMA GROUP INC. MERCK SHARP & DOHME LLC 2018. A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. (NCT03611868) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03611868 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
23.	ASSOCIATES, N. E. R. & GENENTECH INC HTTPS CLINICALTRIALS GOV CT SHOW RESULTS N. C. T. 2010. Ranibizumab as Adjuvant Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma (Cohort 2). (NCT01251978) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01251978 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
24.	ASTEX PHARMACEUTICALS INC. Phase 1/2 Open-Label Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Activity of ASTX295 in Subjects with Wild-Type TP53 Advanced Solid Tumors. (EUCTR2021-005033-16) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	search/search?query=eudract_number:2021-005033-16 [Accessed 25.10.2023].	
25.	ASTRAZENECA 2013. Selumetinib (AZD6244: ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Metastatic Uveal Melanoma (SUMIT). (NCT01974752) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01974752 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
26.	ASTRAZENECA 2014. Selumetinib (AZD6244: ARRY-142886) (Hyd-Sulfate) in Metastatic Uveal Melanoma (SUMIT). (NCT01974752) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01974752 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
27.	ASTRAZENECA A. B. 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. (EUCTR2021-001722-21-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
28.	ASTRAZENECA A. B. 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. (EUCTR2021-001722-21-PL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
29.	ASTRAZENECA A. B. 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. (EUCTR2021-001722-21-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
30.	ASTRAZENECA AB 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
31.	ASTRAZENECA AB A Randomised, Double-Blind Study to Assess the Efficacy of Selumetinib (AZD6244, Hyd-Sulfate) in Combination with Dacarbazine Compared with Placebo in Combination with Dacarbazine as First Systemic. (EUCTR2013-003545-41) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003545-41 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
32.	ASTRAZENECA AB 2021. A Randomised, Open-Label, Phase 2 Study of Ceralasertib Monotherapy and Ceralasertib plus Durvalumab in Patients with Unresectable or Advanced Melanoma. (EUCTR2021-001722-21-IT) In:	Ausschlussgrund: Duplikat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001722-21 [Accessed 25.10.2023].	
33.	AURA BIOSCIENCES 2017. Study in Subjects With Small Primary Choroidal Melanoma. (NCT03052127) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03052127 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
34.	AURA BIOSCIENCES 2017. Study in Subjects With Small Primary Choroidal Melanoma. (NCT03052127) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03052127 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
35.	AURA BIOSCIENCES 2019. A Registry of Subjects With Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma. (NCT03941379) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03941379 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
36.	AURA BIOSCIENCES 2019. A Registry of Subjects With Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma. (NCT03941379) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03941379 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
37.	AURA BIOSCIENCES 2020. Phase 2 Trial to Evaluate Belzupacap Sarotalocan (AU-011) Via Suprachoroidal Administration in Subjects With Primary Indeterminate Lesions and Small Choroidal Melanoma. (NCT04417530) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04417530 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
38.	AURA BIOSCIENCES 2020. Phase 2 Trial to Evaluate Belzupacap Sarotalocan (AU-011) Via Suprachoroidal Administration in Subjects With Primary Indeterminate Lesions and Small Choroidal Melanoma. (NCT04417530) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04417530 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
39.	AURA BIOSCIENCES 2022. Prospective Group-Matched Study With Belzupacap Sarotalocan (Bel-sar; AU-011) or Plaque Radiotherapy for Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma (IL/ CM). (NCT05266430) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05266430 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
40.	AURA BIOSCIENCES 2022. Prospective Group-Matched Study With Belzupacap Sarotalocan (Bel-sar; AU-011) or Plaque Radiotherapy for Primary Indeterminate Lesions or Choroidal Melanoma (IL/ CM). (NCT05266430) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05266430 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
41.	AURA BIOSCIENCES 2023. A Phase 3 Randomized, Masked, Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Belzupacap Sarotalocan (AU-011) Treatment Compared to Sham Control in Subjects With Primary Indeterminate Lesions or Small Choroidal Melanoma. (NCT06007690) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06007690 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

42.	AURA BIOSCIENCES 2023. A Phase 3 Randomized, Masked, Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Belzupacap Sarotalocan (AU-011) Treatment Compared to Sham Control in Subjects With Primary Indeterminate Lesions or Small Choroidal Melanoma. (NCT06007690) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06007690 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
43.	BARBARA ANN KARMANOS CANCER INSTITUTE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. PEG-Interferon Alfa-2b and Thalidomide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Melanoma. (NCT00238329) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00238329 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
44.	BARNES RETINA INSTITUTE 2000. Tilting of Radioactive Plaques After Initial Accurate Placement for Treatment of Uveal Melanoma. (NCT00459849) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00459849 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
45.	BARNES RETINA INSTITUTE 2007. Tilting of Radioactive Plaques After Initial Accurate Placement for Treatment of Uveal Melanoma. (NCT00459849) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00459849 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
46.	BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE CENTER FOR CELL AND GENE THERAPY BAYLOR COLLEGE OF MEDICINE THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE CANCER PREVENTION RESEARCH INSTITUTE OF TEXAS 2019. C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N). (NCT03635632) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03635632 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
47.	BEIJING TONGREN HOSPITAL CAPITAL MEDICAL UNIVERSITY 2017. Conbercept combined with Iodine-125 Plaque Therapy treating for uveal melanoma- an exploratory clinical study. (ChiCTR-ONC-17013862) In: ICTRP. Available: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=23871 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
48.	BELLICUM PHARMACEUTICALS 2016. Safety & Activity of Controllable PRAME-TCR Therapy in Previously Treated AML/MDS or Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02743611) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02743611 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
49.	BELLICUM PHARMACEUTICALS 2017. Safety & Activity of Controllable PRAME-TCR Therapy in Previously Treated AML/MDS or Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02743611) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02743611 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
50.	BIOCRYST PHARMACEUTICALS NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. BCX-1777 in Treating Patients With Refractory Cancer. (NCT00073944) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00073944 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

51.	BIONTECH SE An open-label, randomized Phase II trial with BNT111 and cemiplimab in combination or as single agents in patients with anti-PD1-/ PD-L1-refractory/relapsed, unresectable Stage III or IV melanoma. (EUCTR2020-002195-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002195-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
52.	BRISTOL-M.SQUIBB Randomized, double-blind, placebo controlled phase II study comparing the safety of MDX-010 BMS-734016 administered with or without prophylactic oral budesonide Entocort EC in patients with unr. (EUCTR2005-002678-31) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002678-31 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
53.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION Adjuvant immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibody (ipilimumab) versus placebo after complete resection of high-risk Stage III melanoma: A randomized, doubleblind Phase 3 trial of the EORT. (EUCTR2007-001974-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001974-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
54.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001274-17 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
55.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION An Exploratory Study to Determine Potential Predictive Markers of Response and/or Toxicity in Patients with Unresectable Stage III or IV Malignant Melanoma Randomized and Treated with Ipilimumab (M. (EUCTR2005-002126-64) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002126-64 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
56.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION A Multi-Center Single Arm Phase II Study of MDX-010 (BMS-734016) Monotherapy in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. Revised Protocol 01, incorporating Amendmen. (EUCTR2005-002051-41) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002051-41 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
57.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION A Multi-Center, Open-Label, Phase II Study of Ipilimumab (MDX-010) Extended-Treatment Monotherapy or Follow-up for Patients Previously Enrolled in Ipilimumab (MDX-010) Protocols Revised Protocol. (EUCTR2005-006083-57) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	search/search?query=eudract_number:2005-006083-57 [Accessed 25.10.2023].	
58.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION A Multi-Center, Randomized, Double-Blind, Two-Arm, Phase III Study in Patients with Untreated Stage III (Unresectable) or IV Melanoma Receiving Dacarbazine Plus 10 mg/kg of Ipilimumab (MDX-010) vs. (EUCTR2005-006082-14) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006082-14 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
59.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003208-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
60.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001641-13 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
61.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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. (EUCTR2019-001230-34) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001230-34 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
62.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000324-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
63.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 0. (EUCTR2007-003993-24) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

64.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001286-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
65.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2006. A Companion Study for Patients Enrolled in Prior/Parent Ipilimumab Studies. (EUCTR2005-006083-57-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006083-57 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
66.	BRISTOL-MYERS SQUIBB INTERNATIONAL CORPORATION 2008. A Randomized, Multi-Dose, Open-Label, Phase II Study of BMS-663513 as a Second-Line Monotherapy in Subjects with Previously Treated Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. Revised Protocol 03, incorporating Protocol Amendment 04 (V1.0, Date 26-Aug-2008), Protocol Amendment 05 (V1.0, Date 20-Nov-2008), and Protocol Amendment 06 (V1.0, date 05-Jan-2009). + Protocol Amendment 07, country specific - Germany (V1.0, date 19-Dec-2008). + Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (V1.0, Date 26-Nov-2007). (EUCTR2007-003993-24-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003993-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
67.	BRISTOL-MYERS SQUIBB NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00084656) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00084656 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
68.	CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2021. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Opdualag in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05077280) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077280 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
69.	CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2021. A Study of Concurrent Stereotactic Body Radiotherapy With Opdualag in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05077280) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05077280 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
70.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Vaccine Therapy With or Without Interleukin-12 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00003339) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003339 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
71.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma.	Ausschlussgrund: Duplikat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	(NCT00005841) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005841 [Accessed 25.10.2023].	
72.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. (NCT00025181) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025181 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
73.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Interleukin-12 With Either Alum or Sargramostim After Surgery in Treating Patients With Melanoma. (NCT00031733) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00031733 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
74.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIC-IV Melanoma. (NCT00085189) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00085189 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
75.	CALIFORNIA, U. O. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00334776) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00334776 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
76.	CAMBRIDGE UNIVERSITY HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST AND UNIVERSITY OF CAMBRIDGE HYPAZ: An open-label investigation into hypertension induced by pazopanib therapy. (EUCTR2010-021613-23) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021613-23 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
77.	CANCER RESEARCH U. K. 2008. Study of Genes and Environment in Patients With Cancer in East Anglia, Trent, or West Midlands Regions of the United Kingdom. (NCT00757614) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00757614 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
78.	CANCER RESEARCH UK NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2008. Study of Genes and Environment in Patients With Cancer in East Anglia, Trent, or West Midlands Regions of the United Kingdom. (NCT00757614) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00757614 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
79.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2009. Dacarbazine and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Primary Uveal Melanoma With Genetic Imbalance. (NCT01100528) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01100528 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
80.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2010. Dacarbazine and Recombinant Interferon Alfa-2b in Treating Patients With Primary Uveal Melanoma With Genetic Imbalance. (NCT01100528) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01100528 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

81.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2002. Thalidomide and Docetaxel in Treating Patients With Advanced Cancer. (NCT00049296) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00049296 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
82.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Interferon Beta in Treating Patients With Metastatic Cutaneous Melanoma or Ocular Melanoma. (NCT00085306) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00085306 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
83.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2009. Study of Tumor Samples in Patients Undergoing Radiation Therapy or Surgery For Primary Melanoma of the Eye. (NCT00952939) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00952939 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
84.	CASE COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2012. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT01730157) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01730157 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
85.	CASTLE BIOSCIENCES INCORPORATED 2010. 5 Year Registry Study to Track Clinical Application of DecisionDx-UM Assay Results and Associated Patient Outcomes. (NCT02376920) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02376920 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
86.	CASTLE BIOSCIENCES INCORPORATED 2015. 5 Year Registry Study to Track Clinical Application of DecisionDx-UM Assay Results and Associated Patient Outcomes. (NCT02376920) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02376920 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
87.	CATALYM GMBH 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002103-19 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
88.	CENTER, C. C. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2009. Study of Tumor Samples in Patients Undergoing Radiation Therapy or Surgery For Primary Melanoma of the Eye. (NCT00952939) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00952939 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
89.	CENTER, C. C. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2012. Radioembolization and Ipilimumab in Treating Patients With Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT01730157) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01730157 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
90.	CENTER, E. M., RESEARCH, L. I. F. C., SOCIETY, D. C., GRANT, S. C. R. & JAN IVO STICHTING GRANT 2020. MAGE-C2 TCR T Cell Trial to Treat	Ausschlussgrund: Duplikat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Melanoma and Head and Neck Cancer. (NCT04729543) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04729543 [Accessed 25.10.2023].	
91.	CENTER, F. H. C. R., CORPORATION, I., INSTITUTE, N. C. & UNIVERSITY OF VIRGINIA 07/02/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2013. Epacadostat and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. (NCT01961115) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01961115 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
92.	CENTER, H. L. M. C., INSTITUTE, R. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Dendritic Cell Vaccination During Lymphoid Reconstruction. (NCT00313508) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313508 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
93.	CENTER, H. L. M. C., INSTITUTE, R., PFIZER & ACROTECH BIOPHARMA INC 2021. Binimetinib Plus Belinostat for Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05170334) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05170334 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
94.	CENTER, H. L. M. C., INSTITUTE, R., SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. 2022. Olaparib in Combination With Pembrolizumab for Advanced Uveal Melanoma. (NCT05524935) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05524935 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
95.	CENTER, H. L. M. C., INSTITUTE, R. & TURNSTONE BIOLOGICS CORP 2022. Proof of Concept of TBio-4101, Lymphodepleting Chemo, IL-2 for Relapsed/Refractory Melanoma. (NCT05628883) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05628883 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
96.	CENTER, J. C. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 11/03/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2015. Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases. (NCT02336763) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02336763 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
97.	CENTER, L. U. M. & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2008. Treatment Of Radiation Retinopathy Trial. (NCT00811200) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00811200 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
98.	CENTER, M. D. A. C. & LYVGEN BIOPHARMA HOLDINGS LIMITED 2021. Study of LVGN3616 and LVGN6051±LVGN7409 in Combination With Nab-Paclitaxel or Bevacizumab and Cyclophosphamide in Metastatic Solid Tumors. (NCT05075993) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05075993 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
99.	CENTER, M. D. A. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 10/12/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2012. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal	Ausschlussgrund: Duplikat.

	Melanoma. (NCT01585194) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585194 [Accessed 25.10.2023].	
100.	CENTER, M. D. A. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. (NCT02519322) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02519322 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
101.	CENTER, M. D. A. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Autologous CD8+ SLC45A2-Specific T Lymphocytes With Cyclophosphamide, Aldesleukin, and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03068624) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068624 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
102.	CENTER, M. D. A. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. (NCT03025256) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03025256 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
103.	CENTER, M. S. K. C. & IOVANCE BIOTHERAPEUTICS INC 2022. Pilot Trial of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144) for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05607095) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05607095 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
104.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 16/03/HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Melanoma. (NCT00398073) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00398073 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
105.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer. (NCT00003022) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003022 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
106.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2000. Temozolomide and Thalidomide in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00005815) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005815 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
107.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2001. Temozolomide and Interferon Alfa in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00027742) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00027742 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
108.	CENTER, M. S. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Temozolomide, Thalidomide, and Lomustine in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00072345) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00072345 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

109.	CENTER, M. S. K. C. & NOVARTIS PHARMACEUTICALS 01/08/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2010. RAD001 (Everolimus) and Pasireotide (SOM230) LAR in Patients With Advanced Uveal Melanoma. (NCT01252251) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01252251 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
110.	CENTER, M. S. K. C. & UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE 2013. Clinical and Histopathologic Characteristics of BAP1 Mutations. (NCT01773655) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01773655 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
111.	CENTER, N. I. O. H. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 14/11/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2007. Lenalidomide, Sunitinib, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage IV Eye Melanoma. (NCT00482911) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00482911 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
112.	CENTER, O. S. U. C. C., NETWORK, N. C. C. & CELGENE CORPORATION 12/02/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2008. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed By Surgery. (NCT00738361) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00738361 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
113.	CENTER, S. K. C. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Pyrazoloacridine in Treating Patients With Metastatic Skin or Eye Melanoma. (NCT00003802) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003802 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
114.	CENTER, T. N. Y. E. C. & GENENTECH INC 2008. Effect of Intravitreal Ranibizumab on Radiation Retinopathy Following Plaque Brachytherapy for Choroidal Melanoma. (NCT00750399) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00750399 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
115.	CENTER, V.-I. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 24/04/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2015. Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. (NCT02359851) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02359851 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
116.	CENTOCOR B.V. A Phase 1/2 , Multi-Center, Blinded, Randomized, Controlled Study of the Safety and Efficacy of the Human Monoclonal Antibody to Human α v Integrins (CNTO 95), Alone and in Combination with Dacarbaz. (EUCTR2004-002130-18) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr- search/search?query=eudract_number:2004-002130-18 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
117.	CENTRE ANTOINE LACASSAGNE 2015. Study Assessing Two Models of Hypofractionated Protontherapy on Large Choroidal Melanomas.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	(NCT02602756) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02602756 [Accessed 25.10.2023].	
118.	CENTRE DU CANCER Phase I/II study of peptide vaccination associated with tumoral immunomodulation with proinflammatory cytokines and imiquimod in patients with advanced metastatic melanoma. (EUCTR2010-020435-40) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020435-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
119.	CENTRE DU CANCER 2010. Phase I/II study of peptide vaccination associated with tumoral immunomodulation with proinflammatory cytokines and imiquimod in patients with advanced metastatic melanoma. (EUCTR2010-020435-40-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020435-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
120.	CENTRE DU CANCER DES CLINIQUES UNIVERSITAIRES SAINT-LUC Phase I/II study of peptide vaccination associated with GM-CT-01, a galactomannan oligomer that inhibits galestin-3, in patients with advanced metastatic melanoma. (EUCTR2010-018638-29) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018638-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
121.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE 2017. Prevention of Neovascular Glaucoma by Intravitreal Injections of Anti-VEGF in Patients Treated With Proton Therapy for a Large Choroidal Melanoma. (NCT03172299) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03172299 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
122.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE 2023. Prevention of Neovascular Glaucoma by Intravitreal Injections of Anti-VEGF in Patients Treated With Proton Therapy for a Large Choroidal Melanoma. (NCT03172299) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03172299 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
123.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DE NICE DENSMORE PHARMACEUTICALS 2012. Influence of Oral Treatment With Citicoline for the Prevention of Radiation Optic Neuropathy in Patients Treated for Uveal Melanomas With Proton Beam Therapy. (NCT01338389) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01338389 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
124.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS 2013. Sorafenib and Radioembolization With Sir-Spheres® for the Treatment of Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01893099) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01893099 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
125.	CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE VAUDOIS 2013. Sorafenib and Radioembolization With Sir-Spheres® for the Treatment of Metastatic Ocular	Ausschlussgrund: Duplikat.

	Melanoma. (NCT01893099) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01893099 [Accessed 25.10.2023].	
126.	CENTRE OSCAR LAMBRET 2009. Imatinib Mesylate And Cyclophosphamide In Metronomic Administration: Dose Escalation Study Of Imatinib Mesylate. (NCT01046487) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01046487 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
127.	CENTRE OSCAR LAMBRET NOVARTIS NATIONAL CANCER INSTITUTE FRANCE 2005. Imatinib in Adult Patients With Metastatic Ocular Melanoma. (NCT00421317) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00421317 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
128.	CENTRE, R. U. N. M. & ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2008. mRNA-transfected dendritic cell vaccination in high risk uveal melanoma patients - mRNA-DC vaccination in uveal melanoma. (EUCTR2008-001974-33-NL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001974-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
129.	CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN A Randomized Phase II Trial of Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 (SIRT) in Comparison to Transarterial Chemoembolization with Cisplatin (TACE) in Patients with Liver Metastases from U. (EUCTR2014-002439-32) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002439-32 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
130.	CHARITÉ – UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN 2015. Randomized Phase II Trial of SIRT and TACE in Liver Metastases of Uveal Melanoma. (EUCTR2014-002439-32-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002439-32 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
131.	CHARITÉ – UNIVERSITY MEDICINE BERLIN Investigation of Radiation Retinopathy (RadiRet Study) Subtitle: Influence of Lucentis® on radiation retinopathy after irradiation of choroidal melanoma. (EUCTR2011-004463-69) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004463-69 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
132.	CHARITÉ – UNIVERSITY MEDICINE BERLIN 2012. Investigation of Radiation Retinopathy (RadiRet Study). (EUCTR2011-004463-69-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004463-69 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
133.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2003. Study of Metastatic Ocular Melanoma. (NCT00168870) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00168870 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

134.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2005. Study of Metastatic Ocular Melanoma. (NCT00168870) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00168870 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
135.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2015. TTT Versus TTT and Triamcinolone to Decrease Exudation in Choroidal Melanoma After Proton Beam Therapy. (NCT02379000) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02379000 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
136.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2015. TTT Versus TTT and Triamcinolone to Decrease Exudation in Choroidal Melanoma After Proton Beam Therapy. (NCT02379000) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02379000 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
137.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2016. Transarterial Radioembolisation in Comparison to Transarterial Chemoembolisation in Uveal Melanoma Liver Metastasis. (NCT02936388) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02936388 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
138.	CHARITE UNIVERSITY BERLIN GERMANY 2016. Transarterial Radioembolisation in Comparison to Transarterial Chemoembolisation in Uveal Melanoma Liver Metastasis. (NCT02936388) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02936388 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
139.	CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1998. Colony-Stimulating Factors in Treating Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors. (NCT00003597) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00003597 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
140.	CLAVIS PHARMA AS A phase II Clinical Study of CP-4055 in patients with metastatic melanoma not previous treated with chemotherapy. (EUCTR2005-000690-22) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000690-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
141.	CLAVIS PHARMA ASA A multicentre, dose finding, phase II Study of CP-4055 in combination with Sorafenib in patients with metastatic malignant melanoma. (EUCTR2007-000915-28) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000915-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
142.	CLINIC, M. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2019. Modified Virus VSV-IFNbetaTYRPI in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. (NCT03865212) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03865212 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
143.	CLINIQUES UNIVERSITAIRES ST LUC A one year, open, prospective study on the role of quarterly intravitreal injections of Lucentis 0,5 mg (ranibizumab) in preventing of delaying progression of radiation retinopathy in eyes treated. (EUCTR2008-008720-33) In: EUCTR. Available:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008720-33 [Accessed 25.10.2023].	
144.	CLINIQUE UNIVERSITAIRES ST LUC 2009. A one year, open, prospective study on the role of quarterly intravitreal injections of Lucentis 0,5 mg (ranibizumab) in preventing of delaying progression of radiation retinopathy in eyes treated with Iodine 125 plaque radiotherapy for posterior uveal melanoma</full-title-trial. (EUCTR2008-008720-33-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008720-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
145.	COLLEGE, O. M. & KYOTO UNIVERSITY RESEARCH REACTOR INSTITUTE Y. E. S. 2017. Pilot clinical study of boron neutron capture therapy on choroidal malignant melanoma. (JPRN-UMIN000029402) In: ICTRP. Available: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033598 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
146.	COLUMBIA UNIVERSITY 2014. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. (NCT02273219) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02273219 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
147.	COLUMBIA UNIVERSITY 2014. Trial of AEB071 in Combination With BYL719 in Patients With Melanoma. (NCT02273219) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02273219 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
148.	COLUMBIA UNIVERSITY 2020. A Prospective Natural History Study in Uveal Melanoma. (NCT04588662) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04588662 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
149.	COLUMBIA UNIVERSITY 2021. A Prospective Natural History Study in Uveal Melanoma. (NCT04588662) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04588662 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
150.	COLUMBIA UNIVERSITY PFIZER 2015. Crizotinib in High-Risk Uveal Melanoma Following Definitive Therapy. (NCT02223819) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02223819 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
151.	CRAIG L SLINGLUFF JR CELLDEX THERAPEUTICS UNIVERSITY OF VIRGINIA 2020. Melanoma Vaccine Against Neoantigen and Shared Antigens by CD40 Activation and TLR Agonists In Patients With Melanoma (Including Ocular Melanoma). (NCT04364230) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04364230 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
152.	CRAIG L SLINGLUFF JR NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) UNIVERSITY OF VIRGINIA 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Melanoma. (NCT00705640) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00705640 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

153.	CURIE, I., SERVIER & UNICANCER 2016. Comparison Between Fotemustin to Intensive Surveillance in Patients With High Risk Uveal Melanoma. (NCT02843386) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02843386 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
154.	CURIE, I., SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. 2022. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal MELanoma Patients (PLUME). (NCT05282901) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05282901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
155.	CYTOVATION ASA A Phase 1b/2a, Open-Label, Multi-Center Study of CyPep-1 in Combination With Pembrolizumab to Evaluate the Efficacy and Safety of CyPep-1 in Patients With Advanced or Metastatic Head and Neck Squam. (EUCTR2021-006804-34) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006804-34 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
156.	D., A. Z. D. M., CARE, H. R. C., CENTERS, F. C. C., INC, V. O., INC, G. & MIDWEST MELANOMA PARTNERSHIP 2020. Study of PAC-1 and Entrectinib for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04589832) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04589832 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
157.	D., D. M. M., CENTER, C. P. M., UNIVERSITY, J. M. C. O. T. J. & UNIVERSITY OF CHICAGO 2016. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT02913417) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02913417 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
158.	D., J. L. M., SQUIBB, B.-M. & UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE 2020. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04552223) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04552223 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
159.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE ASTRAZENECA 2022. Olaparib in Unresectable/Metastatic Melanoma With BRCA1/2. (NCT05482074) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05482074 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
160.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE BETH ISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER MASSACHUSETTS GENERAL HOSPITAL BRIGHAM AND WOMEN'S HOSPITAL SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. 2010. STA-9090(Ganetespib) in Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01200238) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01200238 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
161.	DANA-FARBER CANCER INSTITUTE BIOMED VALLEY DISCOVERIES INC 2018. A Phase II Study of BVD-523 in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03417739) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03417739 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

162.	DAVID MINOR MD CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER JEFFERSON MEDICAL COLLEGE OF THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY UNIVERSITY OF CHICAGO CALIFORNIA PACIFIC MEDICAL CENTER RESEARCH INSTITUTE 2016. Yttrium90, Ipilimumab, & Nivolumab for Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT02913417) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02913417 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
163.	DELCATH SYSTEMS INC 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
164.	DELCATH SYSTEMS INC 2012. Expanded Access Study of Melphalan With Delcath CS-PHP System in Patients With Ocular/Cutaneous Melanoma Mets to Liver. (NCT01728051) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01728051 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
165.	DELCATH SYSTEMS INC 2015. A Single-arm, Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Melphalan/HDS Treatment in Patients with cancer of the eye that has spread to the liver. (EUCTR2015-000417-44-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000417-44 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
166.	DELCATH SYSTEMS INC 2021. An Open-Label Expanded Access Study of the Melphalan/Hepatic Delivery System (HDS) in Patients With Hepatic Dominant Ocular Melanoma. (NCT05022901) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05022901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
167.	DELCATH SYSTEMS INC. Expanded Access Study of Melphalan With Delcath CS-PHP System in Patients With Ocular/Cutaneous Melanoma Mets to Liver. (NCT01728051) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01728051 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
168.	DELCATH SYSTEMS INC. 2022. An Open-Label Expanded Access Study of the Melphalan/Hepatic Delivery System (HDS) in Patients With Hepatic Dominant Ocular Melanoma. (NCT05022901) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05022901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
169.	DELCATH SYSTEMS INC. IQVIA BIOTECH 2016. Percutaneous Hepatic Perfusion in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. (NCT02678572) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02678572 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
170.	DELCATH SYSTEMS INC. NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Hepatic Arterial Infusion of Melphalan With Hepatic Perfusion in Treating Patients With Unresectable Liver Cancer. (NCT00096083) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00096083 [Accessed 25.10.2023].	
171.	DELGATH SYSTEMS INC. NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2006. Hepatic Arterial Infusion With Melphalan Compared With Standard Therapy in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases Due to Melanoma. (NCT00324727) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00324727 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
172.	DIWAKAR DAVAR & IMMUNOCORE LTD 2023. Tebentafusp in HLA-A*0201 Positive Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. (NCT06070012) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06070012 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
173.	DIWAKAR DAVAR IMMUNOCORE LTD UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2023. Tebentafusp in HLA-A*0201 Positive Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. (NCT06070012) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06070012 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A5 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Biomarker-Studie).
174.	E., B. N. S. & REGENERON PHARMACEUTICALS 2020. Trial With BNT111 and Cemiplimab in Combination or as Single Agents in Patients With Anti-PD-1-refractory/Relapsed, Unresectable Stage III or IV Melanoma. (NCT04526899) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04526899 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
175.	EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) Celecoxib in Managing Pain, Weight Loss, and Weakness in Patients With Advanced Cancer. (NCT00093678) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00093678 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
176.	EISAI LIMITED An Open-Label, Multicenter, Phase 1b/2 Study of E7386 in Combination With Pembrolizumab in Previously Treated Subjects With Selected Solid Tumors. (EUCTR2021-001568-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001568-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
177.	EISAI LTD 2017. Phase 1b/2 Trial of Drugs Lenvatinib and Pembrolizumab in Solid Tumors. (EUCTR2017-000300-26-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
178.	EISAI LTD. A Multicenter, Open-Label Phase 1b/2 Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Subjects With Selected Solid Tumors. (EUCTR2017-000300-26) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000300-26 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

179.	EMORY UNIVERSITY 2007. Investigative Trial of Interferon Alpha-2b To Shrink Cancer of the Eye. (NCT00621439) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00621439 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
180.	EMORY UNIVERSITY 2008. Investigative Trial of Interferon Alpha-2b To Shrink Cancer of the Eye. (NCT00621439) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621439 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
181.	EMORY UNIVERSITY 2013. Definity for Ultrasound of Intraocular Tumors. (NCT01930968) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01930968 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
182.	EMORY UNIVERSITY 2022. Definity for Ultrasound of Intraocular Tumors. (NCT01930968) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01930968 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
183.	EMORY UNIVERSITY MERCK SHARP & DOHME LLC NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH (NIH) NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2016. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. (NCT02858869) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02858869 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
184.	EMORY UNIVERSITY NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NOVOCURE LTD. 2022. Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. (NCT05341349) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05341349 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
185.	ENDEAVOR BIOMEDICINES INC. 2022. A Study Evaluating the Safety and Efficacy of ENV-101 (Taladegib) in Patients With Advanced Solid Tumors Harboring PTCH1 Loss of Function Mutations. (NCT05199584) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05199584 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
186.	EORTC Extended schedule, escalated dose Temozolomide versus Dacarbazine in Stage IV Metastatic Melanoma: A Randomized Phase III Study of the EORTC Melanoma Group. (EUCTR2004-000654-23) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000654-23 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
187.	ERASMUS M. C. CANCER INSTITUTE 2019. Gene therapy for patients with MAGE-C2-positive melanoma and head and neck cancer. (EUCTR2019-000657-31-NL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000657-31 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
188.	ERASMUS MC CANCER INSTITUTE Adoptive therapy with TCR gene-engineered T cells to treat patients with MAGE-C2-positive melanoma and head and neck cancer. (EUCTR2019-000657-31) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	search/search?query=eudract_number:2019-000657-31 [Accessed 25.10.2023].	
189.	ERASMUS MEDICAL CENTER LUDWIG INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH DUTCH CANCER SOCIETY STICHTING COOLSINGEL ROTTERDAM GRANT JAN IVO STICHTING GRANT 2020. MAGE-C2 TCR T Cell Trial to Treat Melanoma and Head and Neck Cancer. (NCT04729543) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04729543 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
190.	ERIC BERNICKER M. D. 2016. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. (NCT02831933) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02831933 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
191.	ERIC BERNICKER MD THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE 2017. Trial of Radiation and Gene Therapy Before Nivolumab for Metastatic Non-Small Cell Lung Carcinoma and Uveal Melanoma. (NCT02831933) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02831933 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
192.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER Adjuvant peginterferon alfa-2b for 2 years vs Observation in patients with an ulcerated primary cutaneous melanoma with T(2-4)bN0M0: a randomized phase III trial of the EORTC Melanoma Group. (EUCTR2009-010273-20) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010273-20 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
193.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER - EORTC 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Melanoma of the Eye. (NCT00036816) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00036816 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
194.	EUROPEAN ORGANISATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER - EORTC 2005. Intravenous or Hepatic Arterial Infusion of Fotemustine in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases From Eye Melanoma. (NCT00110123) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00110123 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
195.	EUROPEAN ORGANISATION FOR THE RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group. (EUCTR2004-002245-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
196.	EVAXION BIOTECH A/S An open label, single arm trial evaluating the efficacy and safety of EVX-01 in combination with pembrolizumab in checkpoint inhibitor treatment naïve adults with unresectable or metastatic melanoma. (EUCTR2022-000899-19) In: EUCTR. Available:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000899-19 [Accessed 25.10.2023].	
197.	EYE, M., INFIRMARY, E. & GENENTECH INC 2008. Ranibizumab in Combination With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. (NCT00765921) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00765921 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
198.	F. HOFFMANN LA ROCHE LTD 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). (EUCTR2021-002147-29-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
199.	FAMEWAVE LTD. KITOVPHARMA 2015. Study of CM-24 (MK-6018) Alone and In Combination With Pembrolizumab (MK-3475) in Participants With Selected Advanced or Recurrent Malignancies (MK-6018-001). (NCT02346955) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02346955 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
200.	FARON PHARMACEUTICALS LTD A Phase I/II Open-Label, Three-Part, Dose-Finding and Separate Cohort Expansion Trial to Assess the Safety, Tolerability and Preliminary Efficacy of Repeated Doses of CLEVER-1 Antibody FP-1305, in. (EUCTR2018-002732-24) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002732-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
201.	FARON PHARMACEUTICALS LTD 2018. A Study to evaluate safety, tolerability and preliminary efficacy of FP-1305 in cancer patients. (EUCTR2018-002732-24-FI) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002732-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
202.	FEDERICO I. I. UNIVERSITY 2020. Uveal Melanoma and Brachytherapy: Long-term Outcomes. (NCT04577742) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04577742 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
203.	FEDERICO II UNIVERSITY 2011. Uveal Melanoma and Brachytherapy: Long-term Outcomes. (NCT04577742) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04577742 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
204.	FLORIDA, U. O. & GLAXOSMITHKLINE 15/09/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2017. A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001). (NCT03207347) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03207347 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

205.	FOGHORN THERAPEUTICS INC 2021. FHD-286 in Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04879017) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04879017 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
206.	FOGHORN THERAPEUTICS INC. 2021. FHD-286 in Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04879017) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04879017 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
207.	FONDAZIONE MELANOMA ONLUS 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004842-92 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
208.	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS 2008. Morphological, Genetic and Tumour Microenvironment Characterisation in Uveal Melanoma. (NCT05889481) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05889481 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
209.	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS 2023. Morphological, Genetic and Tumour Microenvironment Characterisation in Uveal Melanoma. (NCT05889481) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05889481 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
210.	FONDAZIONE POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI IRCCS 2023. Sentinel Lymph Node Biopsy in Ocular Surface and Adnexal Cancers. (NCT05797415) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05797415 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
211.	FRACP, A. J. & ST VINCENT'S HOSPITAL SYDNEY 2021. Neoadjuvant/Adjuvant Trial of Darovasertib in Ocular Melanoma. (NCT05187884) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05187884 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
212.	FRED HUTCHINSON CANCER CENTER INCYTE CORPORATION NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) UNIVERSITY OF VIRGINIA 2013. Epcadostat and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. (NCT01961115) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01961115 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
213.	FREISTAAT BAYERN A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dacarb. (EUCTR2011-002611-29) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002611-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

214.	FREISTAAT BAYERN 2011. A prospective phase I and consecutive phase II, twoarm, randomized multi-center trial of temsirolimus in combination with pioglitazone, etoricoxib and metronomic low-dose trofosfamide versus dacarbazine (DTIC) in patients with advanced melanoma. (EUCTR2011-002611-29-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002611-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
215.	FUSION PHARMACEUTICALS INC 2018. A Phase 1/2 Study of [225Ac]-FPI-1434 Injection. (NCT03746431) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03746431 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
216.	FUSION PHARMACEUTICALS INC. 2019. A Phase 1/2 Study of 225Ac - FPI-1434 Injection. (NCT03746431) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03746431 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
217.	GLAXOSMITHKLINE 2010. Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. (NCT01328106) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01328106 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
218.	GLAXOSMITHKLINE 2010. Efficacy and Safety Study of GSK1120212, a MEK Inhibitor, in Subjects With Uveal Melanoma. (NCT01328106) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01328106 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
219.	GLAXOSMITHKLINE BIOLOGICALS 2008. A Phase III Study to Test the Benefit of a New Kind of Anti-cancer Treatment in Patients With Melanoma, After Surgical Removal of Their Tumor. (EUCTR2008-002447-16-IE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002447-16 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
220.	GLAXOSMITHKLINE S. A. 2015. A study of dabrafenib with trametinib in patients with melanoma. (EUCTR2012-004577-12-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
221.	GLAXOSMITHKLINE S.A. Phase II biomarker study evaluating the upfront combination of BRAF inhibitor dabrafenib with MEK inhibitor trametinib versus the combination after eight weeks of monotherapy with dabrafenib or tra. (EUCTR2012-004577-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004577-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
222.	GREATER HOUSTON RETINA RESEARCH THE METHODIST HOSPITAL RESEARCH INSTITUTE 2013. New Biopsy Technique for Uveal Melanoma. (NCT01924923) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01924923 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

223.	GROUP, S. B. C. R. & NOVARTIS 2021. Efficacy of Tislelizumab and Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. (NCT04802876) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04802876 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
224.	GRUPO ESPAÑOL MULTICISPLINAR DE MELANOMA 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004429-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
225.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA Phase II, Open-Label Study of preliminary efficacy of Durvalumab (MEDI4736) in Combination with Cediranib in Patients with Metastatic Uveal Melanoma. (EUCTR2019-001045-40) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001045-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
226.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA (GEM) Phase II, Open-Label Study of preliminary efficacy of Sitravatinib in Combination with Tislelizumab in Patients with Metastatic Uveal Melanoma with liver metastases. (EUCTR2021-002474-99) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002474-99 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
227.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA BRISTOL-MYERS SQUIBB 2016. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02626962) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02626962 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
228.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA MFAR 2020. Durvalumab (MEDI4736) Plus Cediranib in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04184518) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04184518 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
229.	GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR DE MELANOMA MIRATI THERAPEUTICS INC. BEIGENE 2022. Sitravatinib and Tislelizumab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT05542342) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05542342 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
230.	GUSTAV STALHAMMAR KAROLINSKA TRIAL ALLIANCE SWEDISH CANCER SOCIETY THE SWEDISH EYE FOUNDATION (ÖGONFONDEN) THE SWEDISH SOCIETY OF MEDICINE ST. ERIK EYE HOSPITAL 2022. Adjuvant Melatonin for Uveal Melanoma. (NCT05502900) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05502900 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

231.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE MERCK SHARP & DOHME LLC 2022. Olaparib in Combination With Pembrolizumab for Advanced Uveal Melanoma. (NCT05524935) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05524935 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
232.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2006. Dendritic Cell Vaccination During Lymphoid Reconstruction. (NCT00313508) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00313508 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
233.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE PFIZER ACROTECH BIOPHARMA INC. 2021. Binimetinib Plus Belinostat for Subjects With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05170334) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05170334 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
234.	H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE TURNSTONE BIOLOGICS CORP. 2022. Proof of Concept of TBio-4101, Lymphodepleting Chemo, IL-2 for Relapsed/Refractory Melanoma. (NCT05628883) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05628883 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
235.	HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION 2011. Assessing the Clinical Effectiveness of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01438658) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01438658 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
236.	HADASSAH MEDICAL ORGANIZATION 2011. Assessing the Clinical Effectiveness of Serum Biomarkers in the Diagnosis of Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01438658) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01438658 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
237.	HASUMI INTERNATIONAL RESEARCH FOUNDATION 2020. IKKb-matured, RNA-loaded Dendritic Cells for Metastasised Uveal Melanoma. (NCT04335890) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04335890 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
238.	HASUMI INTERNATIONAL RESEARCH FOUNDATION 2020. IKKb-matured, RNA-loaded Dendritic Cells for Metastasised Uveal Melanoma. (NCT04335890) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04335890 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
239.	HAUTKREBSZENTRUM BUXTEHUDE ELBEKLINIKEN STADE BUXTEHUDE 2021. Feasibility study on electronically aided patient management “Kaiku Health” to improve early detection of adverse events in melanoma patients under immune-oncology (IO) combination therapy. (DRKS00024401) In: ICTRP. Available: http://drks.de/search/en/trial/DRKS00024401 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

240.	HEALTH, P., AMP, SERVICES, SHARP, M., AMP, C., D. L. L. & EISAI INC 2022. Lenvatinib Plus Pembrolizumab In Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Naïve Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05308901) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05308901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
241.	HE'NAN PROVINCIAL PEOPLE'S HOSPITAL 2022. Study on visual function, emotion, quality of life trajectory and nursing needs of patients with eye cancer in different periods. (ChiCTR2200067240) In: ICTRP. Available: https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=186207 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
242.	HOFFMANN-LA ROCHE 2020. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas. (NCT04551352) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04551352 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
243.	HOFFMANN-LA ROCHE 2020. A Study of RO7293583 in Participants With Unresectable Metastatic Tyrosinase Related Protein 1 (TYRP1)-Positive Melanomas. (NCT04551352) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04551352 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
244.	HONORHEALTH RESEARCH INSTITUTE NOVOCURE LTD. 2022. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05004025) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05004025 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
245.	HOSPITAL DAS CLÍNICAS DE RIBEIRÃO PRETO FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO PESQUISA E ASSISTÊNCIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO 2021. Melphalan Chemoreduction for Ocular Melanoma. (NCT05893654) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05893654 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
246.	HUYABIO INTERNATIONAL LLC 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002521-30 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
247.	ICHOR MEDICAL SYSTEMS INCORPORATED MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Safety and Immunogenicity of a Melanoma DNA Vaccine Delivered by Electroporation. (NCT00471133) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00471133 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
248.	ICONIC THERAPEUTICS INC 2016. Study Evaluating Single and Repeated Intravitreal Doses of ICON-1 in Patients With Uveal Melanoma. (NCT02771340) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02771340 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

249.	ICONIC THERAPEUTICS INC. 2016. Study Evaluating Single and Repeated Intravitreal Doses of ICON-1 in Patients With Uveal Melanoma. (NCT02771340) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02771340 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
250.	IDEAYA BIOSCIENCES 2019. Study of IDE196 in Patients With Solid Tumors Harboring GNAQ/11 Mutations or PRKC Fusions. (NCT03947385) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03947385 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
251.	IDEAYA BIOSCIENCES 2019. Study of IDE196 in Patients With Solid Tumors Harboring GNAQ/11 Mutations or PRKC Fusions. (NCT03947385) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03947385 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
252.	IDEAYA BIOSCIENCES 2023. IDE196 (Darovasertib) in Combination With Crizotinib as First-line Therapy in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05987332) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05987332 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
253.	IDEAYA BIOSCIENCES 2023. IDE196 (Darovasertib) in Combination With Crizotinib as First-line Therapy in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05987332) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05987332 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
254.	IDEAYA BIOSCIENCES 2023. (Neo)Adjuvant IDE196 (Darovasertib) in Patients With Localized Ocular Melanoma. (NCT05907954) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05907954 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
255.	IDEAYA BIOSCIENCES 2023. (Neo)Adjuvant IDE196 (Darovasertib) in Patients With Localized Ocular Melanoma. (NCT05907954) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05907954 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
256.	IMMATICS US INC. 2019. ACTengine® IMA203/IMA203CD8 as Monotherapy or in Combination With Nivolumab in Recurrent and/or Refractory Solid Tumors. (NCT03686124) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03686124 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
257.	IMMODULON THERAPEUTICS LTD A Study of the Safety and Efficacy of IMM-101 in Combination with Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Advanced Melanoma. (EUCTR2018-001346-34) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001346-34 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
258.	IMMUNOCORE LIMITED An Open-label, Multi-Center, Rollover Study in Patients with Advanced Melanoma After Completing an IMCgp100 Clinical Study. (EUCTR2016-002236-32) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.

	search/search?query=eudract_number:2016-002236-32 [Accessed 25.10.2023].	
259.	IMMUNOCORE LIMITED A Phase Ib/II Open-label, Multi-center Study of the Safety and Efficacy of IMCgp100 in Combination with Durvalumab (MEDI4736) or Tremelimumab or the Combination of Durvalumab and Tremelimumab Compa. (EUCTR2015-002971-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002971-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
260.	IMMUNOCORE LTD 2017. IMCgp100-401 Rollover Study. (NCT02889861) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02889861 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
261.	IMMUNOCORE LTD. A Phase 1/2 First-in-Human Study of the Safety and Efficacy of IMC-F106C as a Single Agent and in Combination with Checkpoint Inhibitors in HLA-A*02:01-Positive Participants with Advanced PRAME-Pos. (EUCTR2019-004046-16) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004046-16 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
262.	IMMUNOCORE LTD CLINIGEN INC. A Cohort IND Expanded Access Program for Supporting Patient Access to Tebentafusp. (NCT04960891) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04960891 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A5 - Keine Angaben zu therapeutisch relevanten Resultaten (Access Trial Extension for 202).
263.	INC, A. P. G., SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. 2018. A Study of APG-115 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanomas or Advanced Solid Tumors. (NCT03611868) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03611868 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
264.	INC, D. S. & IQVIA BIOTECH 2016. Percutaneous Hepatic Perfusion in Patients With Hepatic-dominant Ocular Melanoma. (NCT02678572) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678572 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
265.	INC, D. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Hepatic Arterial Infusion With Melphalan Compared With Standard Therapy in Treating Patients With Unresectable Liver Metastases Due to Melanoma. (NCT00324727) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00324727 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
266.	INC, E., SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. HTTPS CLINICALTRIALS GOV CT SHOW RESULTS N. C. T. 2015. A Trial of Lenvatinib (E7080) Plus Pembrolizumab in Participants With Selected Solid Tumors. (NCT02501096) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02501096 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

267.	INC, M. T., CENTER, H. L. M. C. & RESEARCH INSTITUTE 2022. Targeted Alpha Particle Radiotherapy for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05496686) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05496686 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
268.	INC, X. & ICON PLC 2018. A Study of XmAb@23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-3). (NCT03752398) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03752398 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
269.	INCORPORATED, I. M. S. & MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Safety and Immunogenicity of a Melanoma DNA Vaccine Delivered by Electroporation. (NCT00471133) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00471133 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
270.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004989-25 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
271.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL A Phase 1/2, Open-Label, Dose-Escalation, Safety and Tolerability Study of INCAGN01949 in Subjects With Advanced or Metastatic Solid Tumors. (EUCTR2016-002079-93) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002079-93 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
272.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. (NCT03538028) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03538028 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
273.	INCYTE BIOSCIENCES INTERNATIONAL SÀRL INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02385 in Select Advanced Malignancies. (NCT03538028) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03538028 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
274.	INCYTE CORPORATION A Phase 1/2 Study Exploring the Safety, Tolerability, Effect on the Tumor Microenvironment, and Efficacy of Azacitidine in Combination With Pembrolizumab and Epacadostat in Subjects With Advanced S. (EUCTR2016-004289-25) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004289-25 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
275.	INCYTE CORPORATION 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) In: EUCTR. Available:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001743-12 [Accessed 25.10.2023].	
276.	INCYTE CORPORATION A Phase 2 Study of INCB086550 (Oral PD-L1 Inhibitor) in Participants Who Are Immune Checkpoint Inhibitor–Naïve With Selected Solid Tumors. (EUCTR2020-000157-27) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000157-27 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
277.	INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. (NCT03652077) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03652077 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
278.	INCYTE CORPORATION 2018. A Safety and Tolerability Study of INCAGN02390 in Select Advanced Malignancies. (NCT03652077) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03652077 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
279.	INSTITUT CATALÀ D'ONCOLOGIA 2011. Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center, non randomized open label study of Ipilimumab (anti CTLA-4) administered as first line monotherapy in adults patients with metastatic uveal melanoma" - MelUv1. (EUCTR2010-024415-14-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
280.	INSTITUT CATALÀ D' ONCOLOGIA (ICO) Ensayo clínico fase II, no randomizado, para evaluar el papel de Ipilimumab en monoterapia, administrado en primera línea en pacientes afectados de melanoma uveal metastásico. "Phase II multi-center. (EUCTR2010-024415-14) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024415-14 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
281.	INSTITUT CURIE Etude de phase II monocentrique associant Bevacizumab et Temozolomide chez des patients atteints de mélanome uvéal en première ligne métastatique. (EUCTR2009-011751-46) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011751-46 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
282.	INSTITUT CURIE 2009. Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Metastatic Choroid Melanoma. (NCT00897624) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00897624 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
283.	INSTITUT CURIE 2009. Etude de phase II monocentrique associant Bevacizumab et Temozolomide chez des patients atteints de mélanome uvéal en première ligne métastatique. - BEVATEM. (EUCTR2009-011751-46-FR)	Ausschlussgrund: Duplikat.

	In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011751-46 [Accessed 25.10.2023].	
284.	INSTITUT CURIE 2011. Study of Circulating Tumoral DNA in Metastatic Choroidal Melanoma. (NCT01334008) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01334008 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
285.	INSTITUT CURIE 2011. Study of Circulating Tumoral DNA in Metastatic Choroidal Melanoma. (NCT01334008) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01334008 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
286.	INSTITUT CURIE 2013. Circulating Tumoral DNA in Choroidal Melanoma (ctDNA MU). (NCT02875652) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02875652 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
287.	INSTITUT CURIE 2013. Endoresection of the Tumor Scar or Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Large Uveal Melanomas (Endoresection-Laser). (NCT02874040) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02874040 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
288.	INSTITUT CURIE 2014. Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0). (NCT02849145) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02849145 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
289.	INSTITUT CURIE 2016. Circulating Tumoral DNA in Choroidal Melanoma (ctDNA MU). (NCT02875652) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02875652 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
290.	INSTITUT CURIE 2016. Endoresection of the Tumor Scar or Transpupillary Thermotherapy for the Treatment of Large Uveal Melanomas (Endoresection-Laser). (NCT02874040) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02874040 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
291.	INSTITUT CURIE 2016. Evaluation Interest of the Circulating Tumor DNA Dosage in Patient With Hepatic Metastatic Uveal Melanoma Candidate to Complete Resection (ct DNA R0). (NCT02849145) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02849145 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
292.	INSTITUT CURIE 2016. Study of the Activity of PD-1 Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03964298) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03964298 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
293.	INSTITUT CURIE 2017. Study of the Activity of PD-1 Inhibitors in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03964298) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03964298 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
294.	INSTITUT CURIE 2019. Communicating With Patients on Cancer Resistance to Treatment: the Development of a Communication Tool. (HECTOR).	Ausschlussgrund: Duplikat.

	(NCT04118062) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04118062 [Accessed 25.10.2023].	
295.	INSTITUT CURIE 2020. Early Integration of Supportive Care for Metastatic Uveal Melanoma Patients (EarlyTogether). (NCT04728113) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04728113 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
296.	INSTITUT CURIE 2020. Follow-up of Patients With Uveal Melanoma Adapted to the Risk of Relapse (SALOME). (NCT04424719) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04424719 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
297.	INSTITUT CURIE 2020. Follow-up of Patients With Uveal Melanoma Adapted to the Risk of Relapse (SALOME). (NCT04424719) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04424719 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
298.	INSTITUT CURIE 2021. Communicating With Patients on Cancer Resistance to Treatment: the Development of a Communication Tool. (HECTOR). (NCT04118062) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04118062 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
299.	INSTITUT CURIE 2021. Early Integration of Supportive Care for Metastatic Uveal Melanoma Patients (EarlyTogether). (NCT04728113) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04728113 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
300.	INSTITUT CURIE 2023. Patient Experience and Quality of Life During the Surveillance Phase of Uveal Melanoma: A Prospective Multi-method Study. (NCT06073548) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06073548 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
301.	INSTITUT CURIE 2023. Patient Experience and Quality of Life During the Surveillance Phase of Uveal Melanoma: A Prospective Multi-method Study. (NCT06073548) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06073548 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
302.	INSTITUT CURIE MERCK SHARP & DOHME LLC 2022. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Combination With Lenvatinib in Metastatic Uveal MELanoma Patients (PLUME). (NCT05282901) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05282901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
303.	INSTITUT CURIE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Bone Marrow and Blood Samples From Patients With Metastatic Choroid Melanoma. (NCT00897624) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00897624 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
304.	INSTITUT CURIE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2009. Temozolomide and Bevacizumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01217398) In: CLINICALTRIALS.GOV.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01217398 [Accessed 25.10.2023].	
305.	INSTITUT CURIE SERVIER UNICANCER 2009. Comparison Between Fotemustin to Intensive Surveillance in Patients With High Risk Uveal Melanoma. (NCT02843386) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02843386 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
306.	INSTITUTE, B. A. K. C. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. PEG-Interferon Alfa-2b and Thalidomide in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Melanoma. (NCT00238329) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00238329 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
307.	INSTITUTE, D.-F. C. & ASTRAZENECA 2022. Olaparib in Unresectable/Metastatic Melanoma With BRCA1/2. (NCT05482074) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05482074 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
308.	INSTITUTE, D.-F. C. & BIOMED VALLEY DISCOVERIES INC HTTPS CLINICALTRIALS GOV CT SHOW RESULTS N. C. T. 2018. A Phase II Study of BVD-523 in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03417739) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03417739 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
309.	INSTITUTE, D.-F. C., CENTER, B. I. D. M., HOSPITAL, M. G., BRIGHAM, HOSPITAL, W. S. & SYNTA PHARMACEUTICALS CORP. 27/06/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2010. STA-9090(Ganetespib) in Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01200238) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01200238 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
310.	INSTITUTE, H. R. & NOVOCURE LTD 2021. Single Arm Trial of Tumor-Treating Fields in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05004025) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05004025 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
311.	INSTITUTE, N. C., PARIS, I. C., CENTER, M. S. K. C. & MOFFITT CANCER CENTER P. C. 2012. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01587352) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01587352 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
312.	INSTITUTE, R. P. C., INSTITUTE, N. C. & NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 09/05/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2012. Axitinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. (NCT01533948) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01533948 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
313.	INSYS THERAPEUTICS INC NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Fentanyl Sublingual Spray in Treating Patients With Breakthrough Cancer Pain. (NCT00538850) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00538850 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

314.	INXMED (SHANGHAI) CO. LTD. 2020. IN10018 Monotherapy and Combination Therapy for Metastatic Melanoma. (NCT04109456) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04109456 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
315.	IONCTURA 2020. A Study to Assess a PI3K δ Inhibitor (IOA-244) in Patients With Metastatic Cancers. (NCT04328844) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04328844 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
316.	IONCTURA 2020. A Study to Assess a PI3K δ Inhibitor (IOA-244) in Patients With Metastatic Cancers. (NCT04328844) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04328844 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
317.	IRISH CLINICAL ONCOLOGY RESEARCH GROUP CLG TRADING AS CANCER TRIALS IRELAND A Phase III Randomized Trial Comparing Physician/Patient Choice of Either High Dose Interferon or Ipilimumab to MK-3475 (Pembrolizumab) in Patients with High Risk Resected Melanoma. (EUCTR2016-005197-35) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-005197-35 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
318.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA O6-alkylguanine-DNA-alkyltransferase modulation study Fotemustine plus Temozolomide phase I/II. (EUCTR2006-002168-24) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002168-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
319.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA Phase III, randomized, double blind trial on Vitamin D supplementation for resected stage II melanoma patients. (EUCTR2009-012049-46) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012049-46 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
320.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA Primary Ipilimumab and Nivolumab combo-immunotherapy followed by adjuvant Nivolumab in locally advanced or limited metastatic melanoma. (EUCTR2018-002172-40) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002172-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
321.	ISTITUTO EUROPEO DI ONCOLOGIA 2009. Phase III, randomized, double blind trial on Vitamin D supplementation for resected stage II melanoma patients. - MelaVid. (EUCTR2009-012049-46-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012049-46 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

322.	ISTITUTO NAZIONALE PER LA CURA TUMORI Potentiating clinical and immunological effects of chemotherapy by neutralizing acidic pH at tumor site: a phase II randomized study in melanoma patients. (EUCTR2012-002059-40) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002059-40 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
323.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA 2009. Peptide-based vaccine in combination or not with chemotherapy in melanoma patients: a phase II randomized clinical study. - ND. (EUCTR2008-008211-26-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008211-26 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
324.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA' Pilot Study with fixed dose of Cisplatinum in combination with esomeprazole (dose-ranging) as salvage treatment in patients with pre-treated advanced/methastatic melanoma. (EUCTR2006-003978-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003978-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
325.	ISTITUTO SUPERIORE DI SANITA` Peptide-based vaccine in combination or not with chemotherapy in melanoma patients: a phase II randomized clinical study. (EUCTR2008-008211-26) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008211-26 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
326.	IVANA K. KIM 2019. Dexamethasone Implant for Retinal Detachment in Uveal Melanoma. (NCT04082962) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04082962 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
327.	IVANA K. KIM MASSACHUSETTS EYE AND EAR INFIRMARY 2018. Dexamethasone Implant for Retinal Detachment in Uveal Melanoma. (NCT04082962) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04082962 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
328.	JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV A First-in-Human, Open-label, Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Activity of JNJ-63723283, an Anti-PD-1 Monoclonal Antibody, in Subjects with A. (EUCTR2016-002017-22) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002017-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
329.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2004. Optical Coherence Tomography of Retinal Abnormalities Associated With Choroidal Nevus, Choroidal Melanoma and Choroidal Melanoma Treated With Iodine-125 Brachytherapy. (NCT00346372) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00346372 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

330.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2005. Cytogenetic Study of Ocular Melanoma. (NCT00344799) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00344799 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
331.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone. (NCT00351728) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00351728 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
332.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Combined PET/CT Imaging for the Early Detection of Ocular Melanoma Metastasis Compared to CT Scanning Alone <Scientific_title/> <Acronym/>. (NCT00351728) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00351728 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
333.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Cytogenetic Study of Ocular Melanoma. (NCT00344799) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00344799 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
334.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2006. Optical Coherence Tomography of Retinal Abnormalities Associated With Choroidal Nevus, Choroidal Melanoma and Choroidal Melanoma Treated With Iodine-125 Brachytherapy <Scientific_title/> <Acronym/>. (NCT00346372) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00346372 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
335.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2023. Psychoeducation for Uveal Melanoma. (NCT06075589) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06075589 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
336.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2023. Psychoeducation for Uveal Melanoma. (NCT06075589) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06075589 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
337.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2014. Radiation Therapy in Preventing Liver Metastases in Patients With Uveal Melanoma Who Have Monosomy 3 or DecisionDx Class 2 Disease and Are More Likely to Develop Liver Metastases. (NCT02336763) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02336763 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
338.	JONSSON COMPREHENSIVE CANCER CENTER PFIZER SCHERING-PLOUGH 2008. Temozolomide and Sunitinib Malate in Treating Patients With Stage III or Stage IV Malignant Melanoma. (NCT01005472) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01005472 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
339.	JOSE LUTZKY MD BRISTOL-MYERS SQUIBB UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE UNIVERSITY OF MIAMI 2020. Nivolumab Plus Relatlimab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04552223)	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04552223 [Accessed 25.10.2023].	
340.	JOSÉ MARÍA PIULATS RODRÍGUEZ INSTITUTO DE SALUD CARLOS III INSTITUT D'INVESTIGACIÓ BIOMÈDICA DE BELLVITGE 2021. Phase I/II Study of Alocelyvir in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05047276) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05047276 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
341.	JR, C. L. S. & CELLDIX THERAPEUTICS 2020. Melanoma Vaccine Against Neoantigen and Shared Antigens by CD40 Activation and TLR Agonists In Patients With Melanoma (Including Ocular Melanoma). (NCT04364230) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04364230 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
342.	JR, C. L. S. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2008. Vaccine Therapy in Treating Patients With Advanced Melanoma. (NCT00705640) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00705640 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
343.	KEZAR LIFE SCIENCES INC. 2021. KZR-261 in Subjects With Advanced Solid Malignancies. (NCT05047536) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05047536 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
344.	KHAN, S. A., ASTRAZENECA & MELANOMA RESEARCH ALLIANCE 2016. Intermittent Selumetinib for Uveal Melanoma. (NCT02768766) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02768766 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
345.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER Phase 1b/2 Study Combining Hepatic Percutaneous Perfusion with Ipilimumab plus Nivolumab in advanced Uveal Melanoma (CHOPIN). (EUCTR2018-004248-49) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
346.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2013. Laparoscopische Intra-operatieve fluorescente beeldvorming van oogmelanoom lever metastasen. (NTR3869) In: ICTRP. Available: https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/22421 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
347.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2019. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. (NCT04283890) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04283890 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
348.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2019. Prospective Registration Of Patient Data and Quality of Life in Eye Melanoma Patients. (NCT05377957) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05377957 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

349.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020. PHP and Immunotherapy in Metastasized UM. (NCT04283890) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04283890 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
350.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2020. 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) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004248-49 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
351.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER 2022. Prospective Registration Of Patient Data and Quality of Life in Eye Melanoma Patients. (NCT05377957) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05377957 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
352.	LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTER NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2009. Treatment Of Radiation Retinopathy Trial. (NCT00811200) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00811200 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
353.	LINNAEUS THERAPEUTICS INC. MERCK SHARP & DOHME LLC 2019. Study Assessing MTD, Safety, Tolerability, PK and Anti-tumor Effects of LNS8801alone and With Pembrolizumab. (NCT04130516) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04130516 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
354.	LIVERPOOL, R. & BROADGREEN UNIVERSITY HOSPITALS TRUST 2011. Research study to investigate if Ranibizumab treatment is safe and effective in patients with Ocular melanoma (eye tumour) before surgery. (EUCTR2011-000961-10-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000961-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
355.	LOKON PHARMA A. B. 2019. Clinical evaluation of virus therapy for malignant melanoma. (EUCTR2019-003300-12-SE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003300-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
356.	LOKON PHARMA AB A Phase I/II Trial Investigating LOAd703 in Combination with Atezolizumab in Malignant Melanoma. (EUCTR2019-003300-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003300-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
357.	LUDWIG-MAXIMILIANS - UNIVERSITY OF MUNICH 1999. Melanoma Inhibitory Activity (MIA): A Serological Marker for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT00406900) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00406900 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

358.	LUMC LEIDEN UNIVERSITY MEDICAL CENTRE 2013. Phase II trial with melphalan for percutaneous chemosaturation (CS-PHP-Mephalan) in treating unresectable liver metastases of uveal melanoma. (NTR4112) In: ICTRP. Available: https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/21170 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
359.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2000. Sentinel Lymph Node (SLN) Biopsy for Conjunctival/Eyelid Melanoma. (NCT00386906) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00386906 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
360.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER 2005. Melanoma Vaccine With Peptides and Leuprolide. (NCT00254397) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00254397 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
361.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER GENTA INCORPORATED 2010. Genasense, Carboplatin, Paclitaxel (GCP) Combination in Uveal Melanoma. (NCT01200342) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01200342 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
362.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER LYVGEN BIOPHARMA HOLDINGS LIMITED 2021. Study of LVGN3616 and LVGN6051±LVGN7409 in Combination With Nab-Paclitaxel or Bevacizumab and Cyclophosphamide in Metastatic Solid Tumors. (NCT05075993) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05075993 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
363.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) Heparin or M-EDTA in Preventing Catheter-Related Infections and Blockages in Patients at High Risk for a Catheter-Related Infection. (NCT00378781) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00378781 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
364.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2012. Nivolumab and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01585194) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01585194 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
365.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2016. Neoadjuvant and Adjuvant Checkpoint Blockade. (NCT02519322) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02519322 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
366.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2017. Autologous CD8+ SLC45A2-Specific T Lymphocytes With Cyclophosphamide, Aldesleukin, and Ipilimumab in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03068624) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03068624 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

367.	M.D. ANDERSON CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2018. Intravenous and Intrathecal Nivolumab in Treating Patients With Leptomeningeal Disease. (NCT03025256) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03025256 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
368.	MACROGENICS INC 2019. Study of MGC018 Alone and in Combination with MGA012 in Patients with Advanced Solid Tumors. (EUCTR2018-003555-38-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
369.	MACROGENICS INC. A Phase 1/2, First-in-Human, Open-Label, Dose-Escalation Study of MGC018 (Anti-B7-H3 Antibody Drug Conjugate) Alone and in Combination with MGA012 (Anti-PD-1 Antibody) in Patients with Advanced Sol. (EUCTR2018-003555-38) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003555-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
370.	MANCHESTER UNIVERSITY NHS FOUNDATION TRUST NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH RESEARCH UNITED KINGDOM 2016. Validation of a Virtual Model of Service Delivery for Choroidal Nevi. (NCT02707133) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02707133 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
371.	MARIA ANTONIA SAORNIL ALVAREZ Influencia del acetónido de triamcinolona y del ranibizumab en la retinopatía post irradiación en el melanoma de úvea. (EUCTR2009-010336-18) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010336-18 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
372.	MARIA ANTONIA SAORNIL ALVAREZ 2009. Influencia del acetónido de triamcinolona y del ranibizumab en la retinopatía post irradiación en el melanoma de úvea. (EUCTR2009-010336-18-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010336-18 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
373.	MASHAYEKHI, A. & ALLERGAN 10/01/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2011. Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Macular Edema After Plaque Radiotherapy of Uveal Melanoma. (NCT01471054) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01471054 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
374.	MASONIC CANCER CENTER UNIVERSITY OF MINNESOTA 2019. Radiation and Combination Immunotherapy for Melanoma. (NCT03850691) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03850691 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

375.	MASSACHUSETTS EYE AND EAR INFIRMARY GENENTECH INC. 2008. Ranibizumab in Combination With Proton Beam Irradiation for Choroidal Melanoma. (NCT00765921) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00765921 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
376.	MASSACHUSETTS EYE AND EAR INFIRMARY M.D. ANDERSON CANCER CENTER WILLS EYE 2011. In Vivo Confocal Microscopy Study of Pigmented Conjunctival Lesions. (NCT01993654) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01993654 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
377.	MAYO CLINIC NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2019. Modified Virus VSV-IFNbetaTYRP1 in Treating Patients With Stage III-IV Melanoma. (NCT03865212) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03865212 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
378.	MED. UNIV. WIEN UNIV. KLINIK FÜR DERMATOLOGIE CD20-Immunotargeting in Stage IV Melanoma Patients- A Prospective, Open Label, Two-Period Pilot Study to Evaluate Overall Tumor Responsive Rate. (EUCTR2010-023277-19) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023277-19 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
379.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2009. Hypofractionated Stereotactic Linear Accelerator Radiotherapy of Uveal Melanoma. (NCT00872391) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00872391 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
380.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2009. Hypofractionated Stereotactic Linear Accelerator Radiotherapy of Uveal Melanoma. (NCT00872391) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00872391 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
381.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2023. Retrospective Register for Uveal Melanoma. (NCT05733728) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05733728 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
382.	MEDICAL UNIVERSITY OF VIENNA 2023. Retrospective Register for Uveal Melanoma. (NCT05733728) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05733728 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
383.	MEDICINE, B. C. O., CELL, C. F., MEDICINE, G. T. B. C. O., INSTITUTE, T. M. H. R. & CANCER PREVENTION RESEARCH INSTITUTE OF TEXAS 2018. C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N). (NCT03635632) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03635632 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
384.	MEDIMMUNE A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors. (EUCTR2012-002206-52) In: EUCTR. Available:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52 [Accessed 25.10.2023].	
385.	MELANOMA, G. E. M. D. & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2015. Trial of Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Subjects With Previously Untreated Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02626962) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02626962 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
386.	MELANOMA, G. E. M. D., INC, M. T. & BEIGENE 2022. Sitravatinib and Tislelizumab in Patients With Metastatic Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT05542342) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05542342 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
387.	MELANOMA, G. E. M. D. & MFAR 2019. Durvalumab (MEDI4736) Plus Cediranib in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04184518) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04184518 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
388.	MELANOMAPRO RUSSIA 2022. Clinical Outcomes and Biomarkers in Patients With Stage 0-IV Melanoma in Real Clinical Practice. (NCT05402059) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05402059 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
389.	MELANOMAPRO RUSSIA 2022. Clinical Outcomes and Biomarkers in Patients With Stage 0-IV Melanoma in Real Clinical Practice. (NCT05402059) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05402059 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
390.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2006. Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer. (NCT00445965) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00445965 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
391.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer. (NCT00445965) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00445965 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
392.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2007. Treatment With Intravitreal Avastin for Large Uveal Melanomas. (NCT00596362) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00596362 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
393.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2008. Treatment With Intravitreal Avastin for Large Uveal Melanomas. (NCT00596362) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00596362 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
394.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	Melanoma. (NCT03922880) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03922880 [Accessed 25.10.2023].	
395.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019. Study of Immunotherapy Plus ADI-PEG 20 for the Treatment of Advanced Uveal Melanoma. (NCT03922880) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03922880 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
396.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER 2019. A Study To See Why Patients Agree To or Decline To Have Treatment After Surgery. (NCT03843593) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03843593 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
397.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER IOVANCE BIOTHERAPEUTICS INC. 2022. Pilot Trial of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes (LN-144) for Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05607095) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05607095 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
398.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1997. Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer. (NCT00003022) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00003022 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
399.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1999. Temozolomide and Thalidomide in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00005815) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00005815 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
400.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. Temozolomide and Interferon Alfa in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00027742) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00027742 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
401.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. Temozolomide, Thalidomide, and Lomustine in Treating Patients With Unresectable Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00072345) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00072345 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
402.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2006. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIB, Stage IIC, Stage III, or Stage IV Melanoma. (NCT00398073) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00398073 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
403.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2010. RAD001 (Everolimus) and Pasireotide (SOM230) LAR in Patients With Advanced Uveal Melanoma. (NCT01252251)	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01252251 [Accessed 25.10.2023].	
404.	MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER UNITED STATES DEPARTMENT OF DEFENSE 2013. Clinical and Histopathologic Characteristics of BAP1 Mutations. (NCT01773655) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01773655 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
405.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK & CO. INC. A Phase I/II Study to Assess the Safety and Efficacy of MK-3475 in Combination with Trametinib and Dabrafenib in Subjects with Advanced Melanoma. (EUCTR2015-000681-55) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000681-55 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
406.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK & CO. INC. Randomized, Phase II Study of MK-3475 versus Chemotherapy in Patients with Advanced Melanoma. (EUCTR2012-003030-17) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003030-17 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
407.	MERCK SHARP & DOHME CORP. A SUBSIDIARY OF MERCK & CO. INC. (HEREAFTER REFERRED TO AS THE SPONSOR OR MERCK) A Multi-Center, Randomized, Controlled, Three-Arm, Phase III Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Two Dosing Schedules of Pembrolizumab (MK-3475) Compared to Ipilimumab in Patients with Adv. (EUCTR2012-004907-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004907-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
408.	MIAMI, U. O. & UNIVERSITY OF MIAMI SYLVESTER COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2016. Vorinostat in Patients With Class 2 High Risk Uveal Melanoma. (NCT03022565) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03022565 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
409.	MODULATE THERAPEUTICS LTD 2020. Study to Evaluate the Safety of IMM-01 in Patients With Advanced Solid Tumours. (NCT04545827) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04545827 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
410.	MODULATION THERAPEUTICS INC. H. LEE MOFFITT CANCER CENTER AND RESEARCH INSTITUTE 2022. Targeted Alpha Particle Radiotherapy for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05496686) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05496686 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
411.	MOHAMED ABDEL-RAHMAN OHIO STATE UNIVERSITY 2015. Frequency and Clinical Phenotype of BAP1 Hereditary Predisposition	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	Syndrome. (NCT04792463) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04792463 [Accessed 25.10.2023].	
412.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2002. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. (NCT00032045) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00032045 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
413.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2003. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00058279) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00058279 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
414.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Melanoma. (NCT00089063) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089063 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
415.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. AZD2171 in Treating Patients With Recurrent or Stage IV Melanoma. (NCT00243061) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00243061 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
416.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2005. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Melanoma. (NCT00121225) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00121225 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
417.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Bortezomib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00288041) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00288041 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
418.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2006. Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Melanoma of the Eye. (NCT00329641) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00329641 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
419.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT00020475) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00020475 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
420.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. VEGF Trap in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT00450255) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00450255 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
421.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2010. Temozolomide or Selumetinib in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01143402) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01143402 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

422.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2011. Cixutumumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01413191) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01413191 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
423.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01814046) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01814046 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
424.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Sargramostim, Vaccine Therapy, or Sargramostim and Vaccine Therapy in Preventing Disease Recurrence in Patients With Melanoma That Has Been Removed By Surgery. (NCT01989572) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01989572 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
425.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2013. Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01979523) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01979523 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
426.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. A Vaccine (CDX-1401) With or Without a Biologic Drug (CDX-301) for the Treatment of Patients With Stage IIB-IV Melanoma. (NCT02129075) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02129075 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
427.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2015. Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. (NCT02363283) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02363283 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
428.	NATIONAL CANCER INSTITUTE 2017. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT03326258) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326258 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
429.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2000. Sargramostim, Vaccine Therapy, or Sargramostim and Vaccine Therapy in Preventing Disease Recurrence in Patients With Melanoma That Has Been Removed By Surgery. (NCT01989572) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01989572 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
430.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Cancer. (NCT00020267) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00020267 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
431.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT00020475) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00020475 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

432.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2002. Vaccine Therapy and Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Stage IV Melanoma. (NCT00032045) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00032045 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
433.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. Monoclonal Antibody Therapy and Interleukin-2 in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00058279) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00058279 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
434.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Vaccine Therapy With or Without Sargramostim in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Melanoma. (NCT00089063) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00089063 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
435.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2005. Bortezomib, Paclitaxel, and Carboplatin in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00288041) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00288041 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
436.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2005. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Melanoma. (NCT00121225) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00121225 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
437.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2006. AZD2171 in Treating Patients With Recurrent or Stage IV Melanoma. (NCT00243061) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00243061 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
438.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. VEGF Trap in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT00450255) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00450255 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
439.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2010. Temozolomide or Selumetinib in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01143402) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01143402 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
440.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2011. Cixutumumab in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01413191) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01413191 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
441.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2011. Sorafenib, Carboplatin, and Paclitaxel in Treating Patients With Stage IV Melanoma of the Eye. (NCT00329641) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00329641 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

442.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2013. Trametinib With or Without GSK2141795 in Treating Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01979523) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01979523 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
443.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2014. A Vaccine (CDX-1401) With or Without a Biologic Drug (CDX-301) for the Treatment of Patients With Stage IIB-IV Melanoma. (NCT02129075) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02129075 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
444.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2015. Glembatumumab Vedotin in Treating Patients With Metastatic or Locally Recurrent Uveal Melanoma. (NCT02363283) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02363283 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
445.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2018. Glembatumumab Vedotin, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Patients With Advanced Metastatic Solid Tumors That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT03326258) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03326258 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
446.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) EXELISIS 2013. Cabozantinib-S-Malate Compared With Temozolomide or Dacarbazine in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT01835145) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01835145 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
447.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) INSTITUT CURIE PARIS MEMORIAL SLOAN KETTERING CANCER CENTER MOFFITT CANCER CENTER P2C 2012. Vorinostat in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT01587352) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01587352 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
448.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) 1993. Retinoblastoma Biomarker Study. (NCT00342797) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00342797 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
449.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) 2003. A Phase II Study of Isolated Hepatic Perfusion (IHP) in Patients With Ocular Melanoma. (NCT00062933) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00062933 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
450.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) 2005. Lenalidomide (Revlimid) to Treat Advanced Ocular Melanoma. (NCT00109005) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00109005 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

451.	NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) 2013. Immunotherapy Using Tumor Infiltrating Lymphocytes for Patients With Metastatic Ocular Melanoma. (NCT01814046) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01814046 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
452.	NATIONAL EYE INSTITUTE (NEI) 1986. Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS). (NCT00000124) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00000124 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
453.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1994. Carboxyamidotriazole and Paclitaxel in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Refractory Lymphomas. (NCT00019019) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00019019 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
454.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. MS-275 in Treating Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphoma. (NCT00020579) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00020579 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
455.	NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH CLINICAL CENTER (CC) NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Lenalidomide, Sunitinib, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Stage IV Eye Melanoma. (NCT00482911) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00482911 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
456.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2007. Lucentis as an Adjuvant Therapy With TTT-ICG Based in Choroidal Melanoma. (NCT00680225) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00680225 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
457.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2008. Lucentis as an Adjuvant Therapy With TTT-ICG Based in Choroidal Melanoma. (NCT00680225) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00680225 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
458.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2009. Long Term Results of Combined Transpupillary Thermotherapy (TTT) Indocyanine Green (ICG) Based Photodynamic Therapy (PDT) in Choroidal Melanoma. (NCT01253759) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01253759 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
459.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES 2009. Long Term Results of Combined Transpupillary Thermotherapy (TTT) Indocyanine Green (ICG) Based Photodynamic Therapy (PDT) in Choroidal Melanoma. (NCT01253759) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01253759 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
460.	NEW ENGLAND RETINA ASSOCIATES GENENTECH INC. 2010. Ranibizumab as Adjuvant Therapy for the Treatment of Choroidal Melanoma	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	(Cohort 2). (NCT01251978) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01251978 [Accessed 25.10.2023].	
461.	NICE, C. H. U. D. & DENSMORE PHARMACEUTICALS 2011. Influence of Oral Treatment With Citicoline for the Prevention of Radiation Optic Neuropathy in Patients Treated for Uveal Melanomas With Proton Beam Therapy. (NCT01338389) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01338389 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
462.	NKI-AVL Cyto-reductive treatment of dabrafenib combined with trametinib to allow complete surgical resection in patients with BRAF mutated, prior unresectable stage III or IV melanoma. (EUCTR2013-002616-28) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
463.	NKI-AVL Phase II study exploring safety and efficacy of the combination of ipilimumab with radiofrequency ablation (RFA) in patients with unresectable uveal melanoma liver metastasis (SECIRA-UM). (EUCTR2011-004200-38) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
464.	NKI-AVL 2011. A study to find out whether treating patients who have liver metastases from eye melanoma with radiofrequency ablation combined with ipilimumab, will kill the tumor without them having too many adverse events. (EUCTR2011-004200-38-NL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004200-38 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
465.	NKI-AVL 2012. A study to detect the effect of radiofrequent ablation in combination with ipilimumab in patients with eye melanoma that spread out to the liver. (NTR3488) In: ICTRP. Available: https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/26122 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
466.	NKI-AVL 2013. A trial with patients who have a tumor that is too big to resect via operation, to treat them with systemic treatment to downsize the tumor, so that after 8 weeks the tumor can be resected and the patient is cured. (EUCTR2013-002616-28-NL) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002616-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
467.	NOVARTIS PHARMA AG A Phase I/II, multi-center, open label study of DYP688 in patients with metastatic uveal melanoma (MUM) and other GNAQ/11 mutant melanomas. (EUCTR2021-003380-95) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003380-95 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

468.	NOVARTIS PHARMA SERVICES A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2013-000281-11) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000281-11 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
469.	NOVARTIS PHARMA SERVICES 2013. A phase Ib/II, open-label, multicenter study of AEB071 and MEK162 in adult patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2013-000281-11-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000281-11 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
470.	NOVARTIS PHARMA SERVICES A. G. 2012. A study of the BRAF inhibitor dabrafenib in combination with the MEK inhibitor trametinib compared to two placebos (inactive drugs) in the treatment of BRAF V600E/K mutation-positive melanoma after surgery. (EUCTR2012-001266-15-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
471.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG COMBI-AD: A phase III randomized double blind study of dabrafenib (GSK2118436) in COMBINATION with trametinib (GSK1120212) versus two placebos in the ADJUVANT treatment of high-risk BRAF V600 muta. (EUCTR2012-001266-15) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001266-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
472.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG A phase III, randomised, open-label study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to the BRAF inhibitor vemurafenib in subjects with unresectab. (EUCTR2011-006088-23) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006088-23 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
473.	NOVARTIS PHARMA SERVICES AG A Phase III, randomized, double-blinded study comparing the combination of the BRAF inhibitor, dabrafenib and the MEK inhibitor, trametinib to dabrafenib and placebo as first-line therapy in subjec. (EUCTR2011-006087-49) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006087-49 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
474.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2011. Safety and Efficacy of AEB071 in Metastatic Uveal Melanoma Patients. (NCT01430416) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01430416 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
475.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2015. A Phase I Study of LXS196 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02601378) In: ICTRP.	Ausschlussgrund: Duplikat.

	Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601378 [Accessed 25.10.2023].	
476.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS 2022. A Phase I/II Study of DYP688 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma and Other GNAQ/11 Mutant Melanomas. (NCT05415072) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05415072 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention.
477.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS Compassionate Use Program to Access Trametinib and Dabrafenib for Patients With BRAF Mutation-positive Metastatic Melanoma. (NCT04489433) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04489433 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
478.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS 1998. Yttrium Y 90 SMT 487 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Cancer. (NCT00006368) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00006368 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
479.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS 2011. Safety and Efficacy of AEB071 in Metastatic Uveal Melanoma Patients. (NCT01430416) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01430416 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
480.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS 2016. A Phase I Study of LXS196 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT02601378) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02601378 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
481.	NOVARTIS PHARMACEUTICALS NOVARTIS 2022. A Phase I/II Study of DYP688 in Patients With Metastatic Uveal Melanoma and Other GNAQ/11 Mutant Melanomas. (NCT05415072) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05415072 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
482.	OHIO STATE UNIVERSITY COMPREHENSIVE CANCER CENTER NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK CELGENE CORPORATION 2008. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation in Treating Patients With Metastatic Melanoma of the Eye That Cannot Be Removed By Surgery. (NCT00738361) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00738361 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
483.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013. Blood Vessel Patterns in Small Choroidal Tumors. (NCT01955915) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01955915 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
484.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013. Vascular Response to Brachytherapy Using Functional OCT. (NCT01955941) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01955941 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

485.	OHSU KNIGHT CANCER INSTITUTE 2013. Vascular Response to Brachytherapy Using Functional OCT. (NCT01955941) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01955941 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
486.	ONCOLOGY, S. D. P., AMP & HEMATOLOGY ASSOCIATES 2007. Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma. (NCT00489944) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00489944 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
487.	ONCONANO MEDICINE INC 2023. A Dose Escalation and Dose Expansion Study of Intratumoral ONM-501 Alone and in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. (NCT06022029) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06022029 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
488.	ONCONANO MEDICINE INC. 2023. A Dose Escalation and Dose Expansion Study of Intratumoral ONM-501 Alone and in Combination With Cemiplimab in Patients With Advanced Solid Tumors and Lymphomas. (NCT06022029) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT06022029 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
489.	OPNA-IO LLC 2017. A Study of PLX2853 in Advanced Malignancies. (NCT03297424) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03297424 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
490.	OREGON HEALTH AND SCIENCE UNIVERSITY NATIONAL EYE INSTITUTE (NEI) 2018. Observational Study of Iris Tumors. (NCT03809585) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03809585 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
491.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL Phase IV ipilimumab in melanoma A National, Multicenter, Interventional Study in Patients with Unresectable or Metastatic Melanoma. (EUCTR2013-002408-15) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
492.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2011. Liver Transplantation and Uveal Malignant Melanoma. (NCT01311466) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01311466 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
493.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2011. Liver Transplantation and Uveal Malignant Melanoma. (NCT01311466) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01311466 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
494.	OSLO UNIVERSITY HOSPITAL 2013. A national phase IV study with Ipilimumab for patients with advanced malignant melanoma. (EUCTR2013-002408-15-NO) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002408-15 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

495.	OSPEDALE S. RAFFAELE DI MILANO Contrast Enhanced Ultrasound (Ceus) in Uveal Melanoma: Quantitative Assessment of Tumor Response to Gamma Knife Radiosurgery (Gkr). (EUCTR2012-003164-50) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003164-50 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
496.	OSPEDALE S. RAFFAELE DI MILANO 2012. ULTRASOUND (CEUS) IN UVEAL MELANOMA: EVALUATION OF RESPONSE TO GAMMA KNIFE RADIOSURGERY. (EUCTR2012-003164-50-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003164-50 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
497.	OXFORD, U. O., LTD, I. & NATERA INC 2021. Tebentafusp in Molecular Relapsed Disease (MRD) Melanoma. (NCT05315258) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05315258 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
498.	PEKING UNIVERSITY 2020. Research of Pathological Imaging Diagnosis of Ocular Tumors Based on New Artificial Intelligence Algorithm. (NCT04695015) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04695015 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
499.	PETER MACCALLUM CANCER CENTRE 2014. Can reduced dose radiotherapy delivered in standard fractionation improve the therapeutic index for stereotactic treatment of juxtapapillary choroidal melanoma? (ACTRN12614000531617) In: ICTRP. Available: https://anzctr.org.au/ACTRN12614000531617.aspx [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
500.	PFIZER 2015. Study Of OX40 Agonist PF-04518600 Alone And In Combination With 4-1BB Agonist PF-05082566. (NCT02315066) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02315066 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
501.	PFIZER, SHARP, M., AMP & DOHME L. L. C. 2020. A Clinical Trial of Three Study Medicines (Encorafenib, Binimetinib, and Pembrolizumab) in Patients With Advanced or Metastatic Melanoma. (NCT04657991) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657991 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
502.	PFIZER INC 2022. 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-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003640-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
503.	PFIZER INC 2023. 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) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: Duplikat.

	search/search?query=eudract_number:2021-003640-24 [Accessed 25.10.2023].	
504.	PFIZER INC. 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003640-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
505.	PHILOGEN S. P. A. 2007. Dose definition and activity evaluation study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma - L19IL2 in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma. (EUCTR2007-005737-11-IT) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005737-11 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
506.	PHILOGEN S.P.A. Dose definition and activity evaluation study of the tumor-targeting human L19IL2 monoclonal antibody-cytokine fusion protein in combination with Dacarbazine in patients with metastatic melanoma. (EUCTR2007-005737-11) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005737-11 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
507.	POLARIS GROUP 2012. Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Cisplatin in Patients With Metastatic Melanoma. (NCT01665183) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01665183 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
508.	POLARIS GROUP 2012. Ph 1 Trial of ADI-PEG 20 Plus Cisplatin in Patients With Metastatic Melanoma. (NCT01665183) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01665183 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
509.	POLARIS GROUP 2013. Ph 1 Study in Subjects With Tumors Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Pemetrexed and Cisplatin. (NCT02029690) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02029690 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
510.	POLARIS GROUP 2014. Ph 1 Study in Subjects With Tumors Requiring Arginine to Assess ADI-PEG 20 With Pemetrexed and Cisplatin. (NCT02029690) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02029690 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
511.	PRETO, H. D. C. D. R. & FUNDAÇÃO DE APOIO AO ENSINO PESQUISA E ASSISTÊNCIA DO HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO 2023. Melphalan Chemoreduction for Ocular Melanoma. (NCT05893654) In:	Ausschlussgrund: Duplikat.

	ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05893654 [Accessed 25.10.2023].	
512.	PROF. DR. MED. DIRK SCHADENDORF 2010. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. (NCT01355120) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01355120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
513.	PROF. DR. MED. DIRK SCHADENDORF UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. THE IPI - Trial in Advanced Melanoma: Melanoma Patients With Advanced Disease. (NCT01355120) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01355120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
514.	PROF. DR. MED. MAX. E. SCHEULEN CLINASSESS GMBH UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2011. A Study of Sorafenib in Patients With Chemo-naïve Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01377025) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01377025 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
515.	PROVECTUS BIOPHARMACEUTICALS INC 2009. A Study to Assess PV-10 Chemoablation of Cancer of the Liver. (NCT00986661) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00986661 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
516.	PROVECTUS BIOPHARMACEUTICALS INC. PROVECTUS PHARMACEUTICALS 2009. A Study to Assess PV-10 Chemoablation of Cancer of the Liver. (NCT00986661) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00986661 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
517.	PROVIDENCE HEALTH & SERVICES MERCK SHARP & DOHME LLC EISAI INC. 2022. Lenvatinib Plus Pembrolizumab In Patients With Immune Checkpoint Inhibitor Naïve Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05308901) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05308901 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
518.	QUADRIGA BIOSCIENCES INC. NOVOTECH (AUSTRALIA) PTY LIMITED 2020. Dose Escalation Study to Assess the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of QBS10072S. (NCT04430842) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04430842 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
519.	QUANTUM, N. I. F., SCIENCE, R. & TECHNOLOGY NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES 2016. Clinical Trial for Hypofractionated (4 Fraction) Heavy Ion Therapy for Ocular / Choroidal Melanoma. (JPRN-UMIN000022302) In: ICTRP. Available: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025673 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
520.	QUANTUM, N. I. F., SCIENCE, R. & TECHNOLOGY NATIONAL INSTITUTE OF RADIOLOGICAL SCIENCES 2018. Evaluation of the Safety of Scanning Beam Carbon-ion Therapy for Ocular / Choroidal Malignant Melanoma. (JPRN-UMIN000031715) In: ICTRP. Available:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000036221 [Accessed 25.10.2023].	
521.	RADBOUD UNIVERSITY MEDICAL CENTER ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2009. Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Transfected Dendritic Cell Vaccination in High Risk Uveal Melanoma Patients. (NCT00929019) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00929019 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
522.	RADBOUD UNIVERSITY NIJMEGEN MEDICAL CENTRE mRNA-transfected dendritic cell vaccination in high risk uveal melanoma patients. (EUCTR2008-001974-33) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001974-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
523.	RAPISUWON, S. & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2018. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. (NCT03528408) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03528408 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
524.	REGENERON PHARMACEUTICALS 2023. A Trial to See if the Combination of Fianlimab With Cemiplimab Works Better Than Pembrolizumab for Preventing or Delaying Melanoma From Coming Back After it Has Been Removed With Surgery. (NCT05608291) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05608291 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
525.	REGION, V. G. & MILTENYI BIOMEDICINE GMB H. 2021. Hepatic Arterial Infusion of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Melanoma and Liver Metastases. (NCT04812470) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04812470 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
526.	REGION, V. G., SHARP, M., AMP, CORP, D. & SYNDAX PHARMACEUTICALS 2016. Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT02697630) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02697630 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
527.	RENEURON LTD First-in-human Phase I/IIa, Open-Label, Prospective Study of the Safety and Tolerability of Subretinally Transplanted Human Retinal Progenitor Cells (hRPC) in Subjects with Retinitis Pigmentosa (RP). (EUCTR2019-004547-77) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004547-77 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
528.	REPLIMUNE INC. 2019. Study of RP2 Monotherapy and RP2 in Combination With Nivolumab in Patients With Solid Tumors. (NCT04336241) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04336241 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

529.	RESEARCH, E. O. F., EORTC, T. O. C. & NCIC CLINICAL TRIALS GROUP 2011. Adjuvant PEG Intron in Ulcerated Melanoma. (NCT01502696) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01502696 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
530.	RESEARCH, E. O. F. & TREATMENT OF CANCER EORTC 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Melanoma of the Eye. (NCT00036816) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00036816 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
531.	RESEARCH, E. O. F. T. & TREATMENT OF CANCER 2004. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group. (EUCTR2004-002245-12-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
532.	RESEARCH, G. H. R. & THE METHODIST HOSPITAL SYSTEM 2013. New Biopsy Technique for Uveal Melanoma. (NCT01924923) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01924923 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
533.	ROCHE FARMA S. A. QUE REALIZA EL ENSAYO EN ESPAÑA Y QUE ACTÚA COMO REPRESENTANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
534.	ROCHE FARMA S. A. QUE REALIZA EL ENSAYO EN ESPAÑA Y QUE ACTÚA COMO REPRESENTANTE F. HOFFMANN-LA ROCHE LTD 2021. A Study Evaluating the Efficacy and Safety of Multiple Treatment Combinations in Patients with Melanoma (Morpheus-Melanoma). (EUCTR2021-002147-29-ES) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002147-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
535.	RODRÍGUEZ, J. M. P. & INSTITUTO DE SALUD CARLOS III 2021. Phase I/II Study of AloCelyvir in Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT05047276) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05047276 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
536.	ROSWELL PARK CANCER INSTITUTE NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK 2012. Axitinib in Treating Patients With Melanoma That is Metastatic or Cannot Be Removed by Surgery. (NCT01533948) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01533948 [Accessed 25.10.2023].	
537.	ROYAL LIVERPOOL AND BROADGREEN UNIVERSITY HOSPITALS TRUST Neoadjuvant IntraviTreal Ranibizumab treatment in high risk Ocular melanoma patients: A two stage single centre Phase II single arm study (NITRO Trial). (EUCTR2011-000961-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000961-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
538.	ROYAL LIVERPOOL UNIVERSITY HOSPITAL 2001. Pain Relief - Tramadol Versus Ibuprofen. (NCT00111046) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00111046 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
539.	ROYAL LIVERPOOL UNIVERSITY HOSPITAL 2005. Pain Relief - Tramadol Versus Ibuprofen. (NCT00111046) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00111046 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
540.	RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES 2019. Genetic Predictors of Efficiency and Safety of ICIs in Patients With Different Malignancies (ICIPRESIST-0519). (NCT04025424) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04025424 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
541.	RUSSIAN ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES 2019. Genetic Predictors of Efficiency and Safety of ICIs in Patients With Different Malignancies (ICIPRESIST-0519). (NCT04025424) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04025424 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
542.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2016-002114-50) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
543.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 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) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003188-24 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
544.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. (EUCTR2013-000564-29) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000564-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

545.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. (EUCTR2013-000564-29-SE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000564-29 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
546.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL 2017. A multicenter phase II open label study to evaluate efficacy of concomitant use of pembrolizumab and entinostat in adult patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2016-002114-50-SE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002114-50 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
547.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN BRISTOL-MYERS SQUIBB 2021. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. (NCT04463368) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04463368 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
548.	SAHLGRENSKA UNIVERSITY HOSPITAL SWEDEN KAROLINSKA UNIVERSITY HOSPITAL UNIVERSITY HOSPITAL LINKÖPING UPPSALA UNIVERSITY HOSPITAL SKANE UNIVERSITY HOSPITAL UNIVERSITY HOSPITAL UMEÅ RIGSHOSPITALET DENMARK 2013. The Scandinavian Randomized Controlled Trial of Isolated Hepatic Perfusion for Uveal Melanoma Liver Metastases. (NCT01785316) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01785316 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
549.	SAN DIEGO PACIFIC ONCOLOGY & HEMATOLOGY ASSOCIATES NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Sunitinib, Tamoxifen, and Cisplatin in Treating Patients With High-Risk Ocular Melanoma. (NCT00489944) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00489944 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
550.	SANGUINE BIOSCIENCES 2013. At-Home Research Study for Patients With Autoimmune, Inflammatory, Genetic, Hematological, Infectious, Neurological, CNS, Oncological, Respiratory, Metabolic Conditions. (NCT01931644) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01931644 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
551.	SCS BOEHRINGER INGELHEIM COMM.V Multicenter parallel phase II trial of BI 2536 administered as one hour i.v. infusion every 3 weeks in defined cohorts of patients with various solid tumours. A new drug screening program of the EO. (EUCTR2006-004529-27) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004529-27 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
552.	SEAGEN INC 2021. A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. (EUCTR2021-002037-42-SE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: Duplikat.

	search/search?query=eudract_number:2021-002037-42 [Accessed 25.10.2023].	
553.	SEAGEN INC 2021. A Study of SEA-CD40 Given with Other Drugs in Cancers. (EUCTR2021-002037-42-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
554.	SEAGEN INC. An Open-label, Phase 2 Basket Study of SEA-CD40 Combination Therapies in Advanced Malignancies. (EUCTR2021-002037-42) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002037-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
555.	SEAGEN INC. MERCK SHARP & DOHME LLC 2021. A Study of SEA-CD40 Given With Other Drugs in Cancers. (NCT04993677) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04993677 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
556.	SEATTLE CHILDREN'S HOSPITAL 2020. B7H3 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults. (NCT04483778) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04483778 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
557.	SHAHEER A. KHAN ASTRAZENECA MELANOMA RESEARCH ALLIANCE COLUMBIA UNIVERSITY 2017. Intermittent Selumetinib for Uveal Melanoma. (NCT02768766) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02768766 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
558.	SHEFFIELD TEACHING HOSPITALS N. H. S. FOUNDATION TRUST 2018. DANTE - A trial to assess the length of anti-PD1 therapy for metastatic melanoma. (EUCTR2017-002435-42-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
559.	SHEFFIELD TEACHING HOSPITALS NHS FOUNDATION TRUST DANTE: A randomised phase III trial to evaluate the Duration of ANti-PD1 monoclonal antibody Treatment in patients with metastatic mElanoma. (EUCTR2017-002435-42) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002435-42 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
560.	SHIELDS, S. & ASSOCIATES 2007. Intravitreal Ranibizumab for the Prevention of Radiation Maculopathy Following Plaque Radiotherapy. (NCT00540930) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00540930 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
561.	SHIELDS SHIELDS AND ASSOCIATES 2007. Intravitreal Ranibizumab for the Prevention of Radiation Maculopathy Following Plaque Radiotherapy.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	(NCT00540930) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00540930 [Accessed 25.10.2023].	
562.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2011. SIR-Spheres® 90Y Microspheres Treatment of Uveal Melanoma Metastasized to Liver. (NCT01473004) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01473004 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
563.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY BRISTOL-MYERS SQUIBB THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2018. Ipilimumab and Nivolumab With Immunoembolization in Treating Participants With Metastatic Uveal Melanoma in the Liver. (NCT03472586) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03472586 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
564.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2004. Halt Growth of Liver Tumors From Uveal Melanoma With Closure of Liver Artery Following Injection of GM-CSF. (NCT00661622) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00661622 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
565.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY PFIZER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2014. Sunitinib Malate or Valproic Acid in Preventing Metastasis in Patients With High-Risk Uveal Melanoma. (NCT02068586) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02068586 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
566.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY REGENERON PHARMACEUTICALS THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2019. Stereotactic Body Radiation Therapy and Aflibercept in Treating Patients With Uveal Melanoma. (NCT03712904) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03712904 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
567.	SIDNEY KIMMEL CANCER CENTER AT THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2011. SIR-Spheres® 90Y Microspheres Treatment of Uveal Melanoma Metastasized to Liver. (NCT01473004) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01473004 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
568.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER AT JOHNS HOPKINS NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1999. Pyrazoloacridine in Treating Patients With Metastatic Skin or Eye Melanoma. (NCT00003802) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00003802 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
569.	SIDNEY KIMMEL COMPREHENSIVE CANCER CENTER AT JOHNS HOPKINS NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2007. Cyclophosphamide and Cryoablation in Treating Patients With Advanced or Metastatic Epithelial Cancer. (NCT00499733) In: CLINICALTRIALS.GOV.	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

	Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00499733 [Accessed 25.10.2023].	
570.	SOLTI BREAST CANCER RESEARCH GROUP NOVARTIS 2021. Efficacy of Tislelizumab and Spartalizumab Across Multiple Cancer-types in Patients With PD1-high mRNA Expressing Tumors. (NCT04802876) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04802876 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
571.	SPECTRUM PHARMACEUTICALS INC 2007. Safety and Efficacy of Marqibo in Metastatic Malignant Uveal Melanoma. (NCT00506142) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00506142 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
572.	SPECTRUM PHARMACEUTICALS INC 2007. Safety and Efficacy of Marqibo in Metastatic Malignant Uveal Melanoma. (NCT00506142) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00506142 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
573.	SQUIBB, B.-M. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 14/04/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2004. Monoclonal Antibody Therapy and Vaccine Therapy in Treating Patients With Resected Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00084656) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00084656 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
574.	ST. JUDE CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL 2017. Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition. (NCT03050268) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03050268 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
575.	ST. MICHAEL'S HOSPITAL TORONTO 2016. The Role of Inflammation in Ocular Tumours. (NCT02909517) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02909517 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
576.	STALHAMMAR, G., ALLIANCE, K. T., SOCIETY, S. C., FOUNDATION, T. S. E. & THE SWEDISH SOCIETY OF MEDICINE 2022. Adjuvant Melatonin for Uveal Melanoma. (NCT05502900) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05502900 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
577.	STANFORD UNIVERSITY 2010. Detection of Choroidal Nevus Cells in Vitrectomy Fluid. (NCT01324609) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01324609 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
578.	STANFORD UNIVERSITY NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2013. Ipilimumab and Local Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Melanoma, Non-Hodgkin Lymphoma, Colon, or Rectal Cancer. (NCT01769222) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01769222 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
579.	SUTHEE RAPISUWON BRISTOL-MYERS SQUIBB HOOSIER CANCER RESEARCH NETWORK 2018. Study of Adjuvant Ipilimumab and Nivolumab in Subjects With High-risk Ocular Melanoma. (NCT03528408) In:	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

	CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03528408 [Accessed 25.10.2023].	
580.	SWEDEN, S. U. H. & BRISTOL-MYERS SQUIBB 2020. Isolated Hepatic Perfusion in Combination With Ipilimumab and Nivolumab in Patients With Uveal Melanoma Metastases. (NCT04463368) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04463368 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
581.	TARGETING, V. M. & MAYO CLINIC 2021. Targeted Imaging of Melanoma for Alpha-Particle Radiotherapy. (NCT04904120) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04904120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
582.	TARHINI, A. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2007. Vaccine Therapy in Treating Patients With Recurrent Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery. (NCT00471471) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00471471 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
583.	TEHRAN UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES 2016. Using radioactive iodide 125 in uveal melanoma. (IRCT2016091929875N1) In: ICTRP. Available: http://en.irct.ir/trial/23906 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
584.	TEVA BRANDED PHARMACEUTICAL PRODUCTS R&D INC. 2003. A Survey Study to See if Patients Diagnosed With Parkinson's Disease Have Higher Incidence of Melanoma. (NCT00203008) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00203008 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
585.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE N. H. S. FOUNDATION TRUST 2010. A randomised phase II study of sunitinib versus dacarbazine in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma - SUAVE - Sunitinib versus dacarbazine in metastatic uveal melanoma. (EUCTR2008-008794-55-GB) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008794-55 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
586.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST 2010. A randomised phase II study of sunitinib versus dacarbazine in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma. (EUCTR2008-008794-55) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008794-55 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
587.	THE CLATTERBRIDGE CANCER CENTRE NHS FOUNDATION TRUST CANCER RESEARCH UK PFIZER 2010. A Phase II Study of Sunitinib Versus Dacarbazine in the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT01551459) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01551459 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
588.	THE FIRST HOSPITAL OF JILIN UNIVERSITY 2015. Characteristic Analysis of Retinopathy Associated With High Doses of Interferon α -2b Therapy. (NCT02702973) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02702973 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

589.	THE NETHERLANDS CANCER INSTITUTE 2012. Study With T-cel Receptor Gene Therapy in Metastatic Melanoma. (NCT02654821) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02654821 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
590.	THE NEW YORK EYE CANCER CENTER GENENTECH INC. 2008. Effect of Intravitreal Ranibizumab on Radiation Retinopathy Following Plaque Brachytherapy for Choroidal Melanoma. (NCT00750399) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00750399 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
591.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2021. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT04728633) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04728633 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
592.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY 2021. Transarterial Chemoembolization for the Treatment of Uveal Melanoma With Liver Metastases. (NCT04728633) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04728633 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
593.	THOMAS JEFFERSON UNIVERSITY VERASTEM INC. 2021. Defactinib and VS-6766 for the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04720417) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04720417 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
594.	TRISALUS LIFE SCIENCES INC 2021. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04935229) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT04935229 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
595.	TRISALUS LIFE SCIENCES INC. 2021. Intrahepatic Delivery of SD-101 by Pressure-Enabled Regional Immuno-oncology (PERIO), With Checkpoint Blockade in Adults With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04935229) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04935229 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
596.	TURNSTONE BIOLOGICS CORP 2022. A Study of TBio-4101 (TIL) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. (NCT05576077) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05576077 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
597.	TURNSTONE BIOLOGICS CORP. 2023. A Study of TBio-4101 (TIL) and Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors. (NCT05576077) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05576077 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
598.	U. Z. BRUSSEL 2014. A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. (EUCTR2013-004966-33-BE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	Ausschlussgrund: Duplikat.

	search/search?query=eudract_number:2013-004966-33 [Accessed 25.10.2023].	
599.	UDAI KAMMULA 2018. Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03467516) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03467516 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
600.	UDAI KAMMULA UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2018. Adoptive Transfer of Tumor Infiltrating Lymphocytes for Metastatic Uveal Melanoma. (NCT03467516) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03467516 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
601.	UNITY HEALTH TORONTO 2016. The Role of Inflammation in Ocular Tumours. (NCT02909517) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02909517 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
602.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN A multicenter, randomized, two-armed, open-label Phase III study to evaluate the adjuvant vaccination with tumor RNA-loaded autologous Dendritic Cells versus observation of patients with resected m. (EUCTR2007-007847-28) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007847-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
603.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2010. Cancer vaccine containing dendritic cells for uveal melanoma patients. (EUCTR2007-007847-28-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007847-28 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
604.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ERLANGEN 2016. A multicenter, randomized, two-armed, open-label Phase III study to evaluate the vaccination with tumor RNA-loaded autologous dendritic cells versus observation of patients with resected monosomy 3 uveal melanoma. (DRKS00009784) In: ICTRP. Available: http://drks.de/search/en/trial/DRKS00009784 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
605.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN A Randomized Discontinuation, Blinded, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sorafenib in Patients with Chemo-naïve Metastatic Uveal Melanoma (Sorafenib Treatment of Metastatic Uveal Melanoma). (EUCTR2010-022687-12) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022687-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
606.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM ESSEN 2010. A Randomized Discontinuation, Blinded, Placebo-Controlled, Phase II Study of Sorafenib in Patients with Chemo-naïve Metastatic Uveal Melanoma (Sorafenib Treatment of Metastatic Uveal Melanoma). (EUCTR2010-022687-12-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022687-12 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

	search/search?query=eudract_number:2010-022687-12 [Accessed 25.10.2023].	
607.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM HEIDELBERG Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1. (EUCTR2009-016631-35) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
608.	UNIVERSITÄTSKLINIKUM HEIDELBERG 2010. Phase II Trial of Ipilimumab in Patients with advanced melanoma and spontaneous preexisting immune response to NY-ESO-1 - CTLA-4 NY-ESO-1. (EUCTR2009-016631-35-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016631-35 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
609.	UNIVERSITY, E., INSTITUTE, N. C. & NOVOCURE LTD 2022. Stereotactic Radiosurgery and Immune Checkpoint Inhibitors With NovoTTF-100M for the Treatment of Melanoma Brain Metastases. (NCT05341349) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05341349 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
610.	UNIVERSITY, E., SHARP, M., AMP, C., D. L. L., HEALTH, N. I. O. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2016. Pembrolizumab and Stereotactic Radiosurgery for Melanoma or Non-Small Cell Lung Cancer Brain Metastases. (NCT02858869) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02858869 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
611.	UNIVERSITY HOSPITAL CAEN 2012. Study Multicentre Evaluating the Effectiveness and Toxicity Sorafenib (Nexavar®) in Adult Patients With Uveal Melanoma and Metastatic Dissemination. (NCT02517736) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02517736 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
612.	UNIVERSITY HOSPITAL CAEN 2015. Study Multicentre Evaluating the Effectiveness and Toxicity Sorafenib (Nexavar®) in Adult Patients With Uveal Melanoma and Metastatic Dissemination <Scientific_title/>. (NCT02517736) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02517736 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
613.	UNIVERSITY HOSPITAL ERLANGEN UNIVERSITY HOSPITAL LÜBECK UNIVERSITY HOSPITAL MUNICH UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF UNIVERSITY HOSPITAL HOMBURG/SAAR UNIVERSITÄTSKLINIKUM KÖLN UNIVERSITY HOSPITAL TUEBINGEN UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN WUERZBURG UNIVERSITY HOSPITAL 2014. Dendritic Cells Plus Autologous Tumor RNA in Uveal Melanoma. (NCT01983748) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01983748 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

614.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN Biopsy- and biology-driven optimization of targeted therapy of metastatic melanoma in BRAF inhibitor non-pretreated and pretreated subjects with advanced, non-resectable (Stage IIIC) or metastati. (EUCTR2012-005569-10) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
615.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN The Ipi – Multibasket Trial in Advanced Ocular Melanoma: Prospective Clinical Phase Ii Multibasket Study in Ocular Melanoma Patients with Advanced Disease. (EUCTR2010-021946-22) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
616.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2010. THE IPI – MULTIBASKET TRIAL IN ADVANCED OCULAR MELANOMA: PROSPECTIVE CLINICAL PHASE II MULTIBASKET STUDY IN OCULAR MELANOMA PATIENTS WITH ADVANCED DISEASE. (EUCTR2010-021946-22-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021946-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
617.	UNIVERSITY HOSPITAL ESSEN 2013. Therapy with BRAF-inhibitor in patients with metastatic melanoma. (EUCTR2012-005569-10-DE) In: ICTRP. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005569-10 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
618.	UNIVERSITY OF CATANIA 2021. The Role of Genetic Mutations and of Circulating mRNAs in Uveal Melanoma. (NCT05179174) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05179174 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
619.	UNIVERSITY OF COLORADO DENVER 2011. Safety and Efficacy of Silicone Oil Tamponade for Surgical Attenuation of Radiation Damage in Choroidal Melanoma. (NCT01460810) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01460810 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
620.	UNIVERSITY OF COLORADO DENVER 2011. Safety and Efficacy of Silicone Oil Tamponade for Surgical Attenuation of Radiation Damage in Choroidal Melanoma. (NCT01460810) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460810 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
621.	UNIVERSITY OF FLORIDA GLAXOSMITHKLINE 2018. A Trial of Niraparib in BAP1 and Other DNA Damage Response (DDR) Deficient Neoplasms (UF-STO-ETI-001). (NCT03207347) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03207347 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

622.	UNIVERSITY OF LIVERPOOL A Randomised three-arm, open label, Phase II study of continuous Selumetinib versus continuous or interrupted Selumetinib in combination with weekly Paclitaxel in metastatic Uveal Melanoma. (EUCTR2014-004437-22) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004437-22 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
623.	UNIVERSITY OF LIVERPOOL 2015. Continuous selumetinib versus continuous or interrupted selumetinib in combination with weekly paclitaxel in metastatic uveal melanoma. (ISRCTN29621851) In: ICTRP. Available: https://www.isrctn.com/ISRCTN29621851 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
624.	UNIVERSITY OF MIAMI UNIVERSITY OF MIAMI SYLVESTER COMPREHENSIVE CANCER CENTER 2020. Vorinostat in Patients With Class 2 High Risk Uveal Melanoma. (NCT03022565) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03022565 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
625.	UNIVERSITY OF MICHIGAN ROGEL CANCER CENTER 2021. Hepatic Ablation of Melanoma Metastases to Enhance Immunotherapy Response, a Phase I Clinical Trial (HAMMER I). (NCT05169957) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05169957 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
626.	UNIVERSITY OF MICHIGAN ROGEL CANCER CENTER 2022. Hepatic Ablation of Melanoma Metastases to Enhance Immunotherapy Response, a Phase I Clinical Trial (HAMMER I). (NCT05169957) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05169957 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
627.	UNIVERSITY OF OXFORD IMMUNOCORE LTD NATERA INC. 2022. Tebentafusp in Molecular Relapsed Disease (MRD) Melanoma. (NCT05315258) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05315258 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A2 - Falsche Indikation.
628.	UNIVERSITY OF PITTSBURGH 2010. Use of Fiber-optic Probe for Non-invasive Diagnosis of Melanoma and Assessment of Impact of Ultraviolet (UV) Exposure on Skin. (NCT01085396) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT01085396 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
629.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1998. Vaccine Therapy With or Without Interleukin-12 in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00003339) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00003339 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
630.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2000. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma. (NCT00005841) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00005841 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

631.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2001. Monoclonal Antibody and Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Has Been Removed During Surgery. (NCT00025181) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00025181 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
632.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2002. Vaccine Therapy and Interleukin-12 With Either Alum or Sargramostim After Surgery in Treating Patients With Melanoma. (NCT00031733) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00031733 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
633.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. Vaccine Therapy in Treating Patients With Metastatic Melanoma. (NCT00334776) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00334776 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
634.	UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIC-IV Melanoma. (NCT00085189) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00085189 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
635.	UNIVERSITY OF VIRGINIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2002. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. (NCT00089206) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00089206 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
636.	UNIVERSITY OF VIRGINIA NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2003. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Melanoma. (NCT00089219) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00089219 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
637.	UNIVERSITY, R. & ROTTERDAM EYE HOSPITAL 2009. Messenger Ribonucleic Acid (mRNA) Transfected Dendritic Cell Vaccination in High Risk Uveal Melanoma Patients. (NCT00929019) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00929019 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
638.	UNIVERSITY, S. K. C. C. A. T. J. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 01/06/ HTTPS://CLINICALTRIALS.GOV/CT2/SHOW/RESULTS N. C. T. 2008. Halt Growth of Liver Tumors From Uveal Melanoma With Closure of Liver Artery Following Injection of GM-CSF. (NCT00661622) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00661622 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
639.	UNIVERSITY, S. K. C. C. A. T. J., PFIZER & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2014. Sunitinib Malate or Valproic Acid in Preventing Metastasis in Patients With High-Risk Uveal Melanoma. (NCT02068586) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02068586 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

640.	UNIVERSITY, S. K. C. C. A. T. J. & REGENERON PHARMACEUTICALS 2018. Stereotactic Body Radiation Therapy and Aflibercept in Treating Patients With Uveal Melanoma. (NCT03712904) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03712904 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
641.	UNIVERSITY, T. J. & VERASTEM INC 2020. Defactinib and VS-6766 for the Treatment of Patients With Metastatic Uveal Melanoma. (NCT04720417) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04720417 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
642.	UNIVERSITY, Y. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 1999. Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer. (NCT00002947) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002947 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
643.	UZ BRUSSEL A phase II clinical trial on the combination of dabrafenib and trametinib for BRAF-inhibitor pretreated patients with advanced BRAF V600 mutant melanoma. (EUCTR2013-004966-33) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004966-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
644.	UZ BRUSSEL Randomized phase II clinical trial on mRNA electroporated autologous dendritic cells for stage III/IV melanoma in patients who are free from measurable tumor lesions following the local treatment o. (EUCTR2011-001410-33) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001410-33 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
645.	UZ BRUSSEL A Two-Stage Phase II Study of Autologous TriMix-DC Therapeutic Vaccine in Combination with Ipilimumab in Patients with Previously Treated Unresectable Stage III or IV Melanoma. (EUCTR2010-023058-35) In: EUCTR. Available: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023058-35 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
646.	VANDERBILT-INGRAM CANCER CENTER NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2015. Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Uveal Melanoma. (NCT02359851) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02359851 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
647.	VASTRA GOTALAND REGION 2023. Locoregional Administration of TIL and Lymphodepletion in Patients With Melanoma and Liver Metastases. (NCT05903937) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05903937 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
648.	VASTRA GOTALAND REGION 2023. Locoregional Administration of TIL and Lymphodepletion in Patients With Melanoma and Liver Metastases. (NCT05903937) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05903937 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.

649.	VASTRA GOTALAND REGION MERCK SHARP & DOHME LLC SYNDAX PHARMACEUTICALS 2018. Efficacy Study of Pembrolizumab With Entinostat to Treat Metastatic Melanoma of the Eye. (NCT02697630) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02697630 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
650.	VASTRA GOTALAND REGION MILTENYI BIOMEDICINE GMBH 2023. Hepatic Arterial Infusion of Autologous Tumor Infiltrating Lymphocytes in Patients With Melanoma and Liver Metastases. (NCT04812470) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04812470 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
651.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING 2022. MC1R-targeted Alpha-particle Therapy Trial in Adults With Advanced Melanoma. (NCT05655312) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05655312 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
652.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING 2023. MC1R-targeted Alpha-particle Therapy Trial in Adults With Advanced Melanoma. (NCT05655312) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05655312 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
653.	VIEWPOINT MOLECULAR TARGETING MAYO CLINIC 2021. Targeted Imaging of Melanoma for Alpha-Particle Radiotherapy. (NCT04904120) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04904120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
654.	VIRALYTICS 2018. CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER). (NCT03408587) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03408587 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
655.	VIRALYTICS 2018. CAVATAK® and Ipilimumab in Uveal Melanoma Metastatic to the Liver (VLA-024 CLEVER). (NCT03408587) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03408587 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
656.	VIRGINIA, U. O. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage III or Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed By Surgery. (NCT00089206) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089206 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
657.	VIRGINIA, U. O. & NATIONAL CANCER INSTITUTE 2004. Vaccine Therapy in Treating Patients With Stage IIIB, Stage IIIC, or Stage IV Melanoma. (NCT00089219) In: ICTRP. Available: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00089219 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
658.	WAKE FOREST UNIVERSITY HEALTH SCIENCES NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 2005. Laboratory Assay in Determining Cancer Resistance in Patients With Metastatic Cancer and in Healthy Participants. (NCT00899496) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00899496 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

659.	WASHINGTON UNIVERSITY SCHOOL OF MEDICINE 2007. Validation of a Molecular Prognostic Test for Eye Melanoma. (NCT00406120) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00406120 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
660.	WILLS EYE 2004. Sub-Tenon Triamcinolone in the Prevention of Radiation-Induced Macular Edema. (NCT00441662) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00441662 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
661.	XENCOR INC 2022. Phase 1, First-in-human, Dose-finding and Expansion Study to Evaluate XmAb@808 in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. (NCT05585034) In: ICTRP. Available: https://clinicaltrials.gov/show/NCT05585034 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: Duplikat.
662.	XENCOR INC. 2022. Phase 1, First-in-human, Dose-finding and Expansion Study to Evaluate XmAb@808 in Combination With Pembrolizumab in Advanced Solid Tumors. (NCT05585034) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05585034 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
663.	XENCOR INC. ICON PLC 2019. A Study of XmAb@23104 in Subjects With Selected Advanced Solid Tumors (DUET-3). (NCT03752398) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03752398 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
664.	YALE UNIVERSITY NATIONAL CANCER INSTITUTE (NCI) 1996. Indium In 111 Pentetretotide in Treating Patients With Refractory Cancer. (NCT00002947) In: CLINICALTRIALS.GOV. Available: https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT00002947 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention
665.	YOKOHAMA CITY UNIVERSITY HOSPITAL 2022. Immune checkpoint inhibitors for ocular melanoma. (JPRN-UMIN000047431) In: ICTRP. Available: https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054088 [Accessed 25.10.2023].	Ausschlussgrund: A3 - Falsche Intervention

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-425 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 4-425 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-425 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMCgp100-202

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die beiden co-primären Endpunkte sind: - Vergleich des Gesamtüberlebens (engl. <i>overall survival</i> , OS) bei allen Patienten, die in die Tebentafusp-Monotherapie randomisiert wurden, mit allen Patienten, die in die Monotherapie nach ärztlicher Maßgabe randomisiert wurden. - Vergleich des OS bei allen Patienten, die in die Tebentafusp-Monotherapie randomisiert wurden und innerhalb der ersten Behandlungswoche einen Hautausschlag entwickelten, mit allen Patienten, die in die Monotherapie nach ärztlicher Maßgabe randomisiert wurden. Beide Ziele beziehen sich auf humane Leukozyten-Antigen (HLA)-A*02:01-positive Patienten mit fortgeschrittenem uvealem Melanom (engl. <i>uveal melanoma</i> , UM) ohne vorherige Behandlung im metastasierten Stadium.
Methoden		
3	Studiendesign	Randomisierte, offene, multizentrische Phase-II-Studie
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Die Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder Tebentafusp oder eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe (aus drei Optionen), wobei letztere vor der Randomisierung ausgewählt wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><u>Amendment 1:</u> Ergänzung dreier zusätzlicher Ausschlusskriterien für Patienten mit spezifischen Autoimmunerkrankungen in der Vorgeschichte, einschließlich interstitieller Lungenerkrankung, Pneumonitis und entzündlicher Darmerkrankungen, um das Risiko immunbedingter unerwünschter Ereignisse im Zusammenhang mit der Studienbehandlung zu begrenzen. Die Gründe für den Ausschluss von Patienten, die eine Kortikosteroid- oder immunsuppressive Behandlung erhielten, wurden näher erläutert.</p> <p><u>Amendment 3:</u> Patienten, die aufgrund einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung institutionalisiert waren, wurden von der Studie ausgeschlossen. Patienten, die mit dem Prüfarzt oder einem Sub-Prüfer, Forschungsassistenten, Apotheker, Studienkoordinator oder anderen Mitarbeitern, die direkt an der Durchführung der Studie beteiligt sind, verwandt sind, wurden von der Studie ausgeschlossen.</p> <p>Eine weitere Änderung aktualisierte die Ausschlusskriterien, um Patienten auszuschließen, die die Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe nicht erhalten können. Insbesondere wurden Patienten mit einer Kontraindikation für alle vorgesehenen Medikamente des Vergleichsarms von der Studie ausgeschlossen.</p> <p><u>Amendment 4:</u> Die Zielstichprobengröße wurde auf der Grundlage neuer Annahmen und ohne formale Neueinschätzung der Stichprobengröße auf n = 369 erhöht.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die neue Stichprobengröße basierte auf den folgenden Annahmen:</p> <p>a) ein Randomisierungsverhältnis von 2:1 von Tebentafusp gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe;</p> <p>b) 250 Ereignisse (Todesfälle) wurden in der randomisierten Studie benötigt, um eine 89 %-ige Power zum Nachweis eines Unterschieds in der Überlebensverteilung zu erreichen, der durch eine Hazard Ratio (HR) von 0,645 für das Gesamtüberleben (OS) charakterisiert werden kann;</p> <p>c) unter der Annahme, dass das OS exponentiell verteilt ist, bedeutet dies ein medianes OS von 18,6 Monaten im Tebentafusp-Arm und 12 Monaten im Vergleichstherapie-Arm; und</p> <p>d) unter Berücksichtigung einer einheitlichen Rekrutierungszeit von ca. 33 Monaten und einer jährlichen Drop-out-Rate von 10 % mussten 369 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 wie folgt auf die beiden Arme randomisiert werden, um 250 Ereignisse nach ca. 51 Monaten zu beobachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 246 Patienten in den Tebentafusp-Arm - 123 Patienten in den Vergleichstherapie-Arm. <p>Einschlusskriterium Nr. 4 wurde modifiziert, um die Standardbehandlung für Patienten mit oligometastatischer Erkrankung besser widerzuspiegeln. Obwohl Lebermetastasen am häufigsten die erste Stelle der metastatischen Erkrankung sind, kann eine begrenzte metastatische Erkrankung außerhalb der Leber auftreten. Daher wurde das Einschlusskriterium dahingehend präzisiert, dass eine vorherige chirurgische Resektion einer oligometastatischen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankung außerhalb der Leber erlaubt war.</p> <p>Ausschlusskriterium Nr. 1 wurde aktualisiert, um den Out-of-Range-Wert für die absolute Lymphozytenzahl von $< 1,0 \times 10^9/l$ auf $< 0,5 \times 10^9/l$ neu zu definieren. Die Begründung für die Aktualisierung war, dass neue Daten keine nachteiligen Auswirkungen auf die Behandlung in beiden Armen nahelegten.</p>
4	Probanden / Patienten	Erwachsene HLA-A*02:01-positive Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom, die keine vorherige systemische Therapie im metastasierten Setting erhalten haben.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten, die zum Zeitpunkt der Einwilligung ≥ 18 Jahre alt waren. 2. Die Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung vor dem Eingriff in die Studie abzugeben und zu verstehen. 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasiertes uveales Melanom (engl. <i>metastatic uveal melanoma</i>, mUM). 4. Erfüllung der folgenden Kriterien in Bezug auf eine vorherige Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> - Keine vorherige systemische Therapie im metastasierten oder fortgeschrittenen Stadium, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie. - Keine vorherige regionale, auf die Leber gerichtete Therapie, einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie oder Embolisation. - Eine vorherige chirurgische Resektion der oligometastatischen Erkrankung war erlaubt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Eine vorherige neoadjuvante oder adjuvante Therapie war erlaubt, sofern sie bei Patienten mit lokalisierter Erkrankung im kurativen Setting durchgeführt wurde. Die Patienten durften nicht mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe behandelt worden sein, die als adjuvante oder neoadjuvante Behandlung verabreicht wurde. Außerdem durften Patienten, die Nivolumab als vorherige adjuvante/neoadjuvante Behandlung erhalten hatten, nicht Pembrolizumab als Therapie nach ärztlicher Maßgabe erhalten.</p> <p>5. HLA-A*02:01 positiv durch zentralen Assay.</p> <p>6. Lebenserwartung von > 3 Monaten nach Einschätzung des Arztes.</p> <p>7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Score von 0 oder 1 beim Screening.</p> <p>8. Die Patienten hatten eine messbare oder nicht messbare Erkrankung gemäß RECIST v1.1.</p> <p>9. Alle anderen relevanten medizinischen Bedingungen mussten nach Meinung des Arztes für mindestens 28 Tage vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments gut behandelt und stabil sein.</p> <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <p>1. Patienten mit Laborwerten, die außerhalb des zulässigen Bereichs lagen, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin > 1,5 × ULN (engl. <i>upper limit of normal</i>) und/oder Kreatinin-Clearance (berechnet mit Cockcroft-Gault-Formel oder gemessen) < 50 ml/Minute. - Gesamtbilirubin > 1,5 × ULN, außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom, die ausgeschlossen wurden, wenn Gesamtbilirubin > 3,0 × ULN oder direktes Bilirubin > 1,5 × ULN.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Alanin-Aminotransferase (ALT) > 3 × ULN. - Aspartat-Aminotransferase (AST) > 3 × ULN. - Absolute Neutrophilenzahl < 1,0 × 10⁹/l. - Absolute Lymphozytenzahl < 0,5 × 10⁹/l. - Thrombozytenzahl < 75 × 10⁹/l. - Hämoglobin < 8 g/dl. <p>2. Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Anaphylaxie) gegen andere biologische Arzneimittel oder monoklonale Antikörper in der Vorgeschichte.</p> <p>3. Klinisch signifikante Herzerkrankung oder eingeschränkte Herzfunktion, einschließlich einer der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch signifikante und/oder unkontrollierte Herzerkrankung wie kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association Grad ≥ 2), unkontrollierter Bluthochdruck oder klinisch signifikante Arrhythmie, die eine medizinische Behandlung erforderte. - QTc korrigiert nach Fridericia-Formel (QTcF) > 470 ms im Screening-Elektrokardiogramm (EKG) oder kongenitales Long-QT-Syndrom. HINWEIS: Wenn das anfängliche automatisierte QTcF-Intervall beim Screening > 470 ms war, musste zur Bestimmung der Teilnahmeberechtigung das mittlere QTcF, basierend auf mindestens 3 EKGs, die in einem kurzen Zeitintervall (d. h. innerhalb von 30 Minuten) aufgenommen wurden, manuell von einer medizinisch qualifizierten Person bestimmt werden. - Akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris < 6 Monate vor dem Screening. <p>4. Vorhandensein von symptomatischen oder unbehandelten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder ZNS-Metastasen, die innerhalb der letzten 3 Wochen vor Studientag 1 die Gabe von Kortikosteroiden erforderten. Patienten mit Hirnmetastasen waren teilnahmeberechtigt, wenn die Läsionen mit einer lokalisierten Therapie behandelt worden waren und es für mindestens 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments keinen Hinweis auf eine Progression mittels Magnetresonanztomographie (MRT) gab.</p> <p>5. Aktive Infektion, die eine systemische Antibiotikatherapie erforderte. Patienten, die aufgrund einer Infektion eine systemische Antibiotikatherapie benötigten, mussten diese mindestens 1 Woche vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen haben.</p> <p>6. Bekannte Anamnese einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Ein Test auf den HIV-Status war nicht erforderlich, es sei denn, dieser war klinisch indiziert.</p> <p>7. Aktive Hepatitis-B-Virus- (HBV) oder Hepatitis-C-Virus- (HCV) Infektion gemäß dem institutionellen Protokoll. Ein Test auf den HBV- oder HCV-Status war nicht erforderlich, es sei denn, dieser war klinisch indiziert oder der Patient hatte eine HBV- oder HCV-Infektion in der Vorgeschichte.</p> <p>8. Bösartige Erkrankungen, die nicht im Rahmen dieser Studie behandelt werden. Zu den Ausnahmen von diesem Ausschluss gehörten: Malignome, die kurativ behandelt wurden und innerhalb von 2 Jahren vor der Studienbehandlung nicht wieder aufgetreten waren; vollständig resezierte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome der Haut; jedes Malignom, das als indolent</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>angesehen wurde und nie eine Therapie erfordert hatte; und vollständig resezierte Carcinoma in situ jeder Art.</p> <p>9. Jeder medizinische Zustand, der nach dem Urteil des Arztes oder des Sponsors die Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken, der Einhaltung der klinischen Studienverfahren oder der Interpretation der Studienergebnisse verhinderte.</p> <p>10. Patienten, die eine systemische Steroidtherapie oder eine andere immunsuppressive Medikation in beliebiger Dosierung erhielten, da diese den Wirkmechanismus der Studienbehandlung hätten beeinträchtigen können. Lokale Steroidtherapien (z. B. otische, ophthalmische, intraartikuläre oder inhalative Medikamente) waren akzeptabel.</p> <p>11. Anamnese einer Nebenniereninsuffizienz.</p> <p>12. Vorgeschichte einer interstitiellen Lungenerkrankung.</p> <p>13. Pneumonitis in der Vorgeschichte, die eine Kortikosteroidbehandlung erforderte, oder aktuelle Pneumonitis.</p> <p>14. Colitis oder entzündliche Darmerkrankung in der Vorgeschichte.</p> <p>15. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (minimal-invasive Eingriffe wie Bronchoskopie, Tumorbiopsie, Anlegen eines zentralen Venenzugangs und Anlegen einer Ernährungssonde galten nicht als größere chirurgische Eingriffe und waren kein Ausschlusskriterium).</p> <p>16. Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, mit Ausnahme</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>einer palliativen Strahlentherapie in einem begrenzten Bereich, z. B. zur Behandlung von Knochenschmerzen oder einer fokal schmerzhaften Tumormasse.</p> <p>17. Verwendung von hämatopoetischen koloniestimulierenden Wachstumsfaktoren (z. B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor, Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor) ≤ 2 Wochen vor Beginn des Studienmedikaments. Ein Erythropoese-stimulierender Wirkstoff war erlaubt, solange er mindestens 2 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung begonnen wurde und der Patient nicht auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen war.</p> <p>18. Schwangere, wahrscheinlich schwangere oder stillende Frauen (wobei Schwangerschaft als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis und bis zur Beendigung der Schwangerschaft definiert wurde).</p> <p>19. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv waren, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage sind, schwanger zu werden, es sei denn, sie benutzten während der Studienbehandlung eine hochwirksame Verhütungsmethode und mussten zugestimmt haben, diese für 6 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments fortzusetzen; die Beendigung der Geburtenkontrolle nach diesem Zeitpunkt musste mit einem verantwortlichen Arzt besprochen werden.</p> <p>20. Männliche Patienten mussten sterilisiert sein oder doppelte Barrieremethoden zur Empfängnisverhütung von der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Aufnahme bis zur Behandlung und für 6 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikaments anwenden.</p> <p>21. Patienten, die sich aufgrund einer behördlichen oder gerichtlichen Anordnung in einer Einrichtung befanden.</p> <p>22. Patienten, die mit dem Studien-Arzt oder einem Sub-Prüfer, Forschungsassistenten, Apotheker, Studienkoordinator oder anderem Personal, das direkt an der Durchführung der Studie beteiligt war, verwandt waren.</p> <p>23. Kontraindikation für die Behandlung mit der alternativen Therapie nach ärztlicher Maßgabe (Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) gemäß der geltenden Etikettierung. Der Patient konnte eine Kontraindikation für 1 oder 2 der alternativen Therapien haben, wenn er/sie ein Kandidat für die Behandlung mit mindestens einer alternativen Therapie nach ärztlicher Maßgabe war und alle anderen Kriterien für die Studienteilnahme erfüllte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Diese Studie wurde von 63 Untersuchern an 58 Studienorten in 14 Ländern durchgeführt:</p> <p>USA, Deutschland, Frankreich, Vereinigtes Königreich, Polen, Kanada, Australien, Belgien, Spanien, Schweiz, Ukraine, Russland, Italien und Niederlande.</p> <p><u>Studiendurchführung und -überwachung:</u></p> <p>InSeption Group, LLC 870 West Main Lansdale, PA 19446, USA</p> <p>Novotech (Australia) PTY Limited CAN 071 874 881 of Level 3 235 Pymont Street Pymont, NSW 2009, Australia</p> <p>Synteract HCR 5909 Sea Otter Drive, Suite 100 Carlsbad, CA 92010, USA</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aptus (UK) BioHub at Alderley Park Alderley Edge Cheshire, SK10 4TG, UK
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p><u>Arm 1 (Tebentafusp):</u> Alle Patienten, die in Arm 1 randomisiert wurden, erhielten Tebentafusp per intravenöser Infusion gemäß dem Eskalationsschema für Patienten. Die Patienten erhielten 20 µg an Zyklus (engl. <i>cycle</i>, C)1 Tag (engl. <i>day</i>, D)1, 30 µg an C1D8 und eine eskalierte Dosis von 68 µg an C1D15 und danach wöchentlich. Aufgrund der zu erwartenden Zytokinfreisetzung-assoziierten Toxizität mit Tebentafusp nach den ersten 3 Dosen wurden die Patienten nach den wöchentlichen Dosen an C1D1, C1D8 und C1D15 für mindestens 16 Stunden nach der Verabreichung stationär überwacht.</p> <p><u>Arm 2 (Therapie nach ärztlicher Maßgabe):</u> Alle Patienten, die in Arm 2 randomisiert wurden, erhielten eine der folgenden drei Therapieoptionen nach ärztlicher Maßgabe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dacarbazin in der Dosierung von 1000 mg/m², verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus; - Ipilimumab in der Dosierung für inoperable oder metastasierte Melanome von 3 mg/kg, verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus für maximal 4 Dosen; oder - Pembrolizumab in der Dosierung von 2 mg/kg bis zu einem Maximum von 200 mg oder 200 mg als Infusion, sofern lokal zugelassen, verabreicht an Tag 1 jedes 21-tägigen Zyklus. <p>Der bevorzugte Wirkstoff nach ärztlicher Maßgabe wurde vor der Randomisierung ausgewählt.</p> <p>In Arm 2 war keine erweiterte Überwachung nach der Verabreichung erforderlich.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS) OS, definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod durch jedwede Ursache.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (UEs) und schwerwiegenden UEs; Veränderungen von Sicherheitslaborparametern, Vitalzeichen und Elektrokardiogramm (QT-Intervall korrigiert nach Fridericia-Formel); Dosisunterbrechungen, -reduzierungen, -abbrüche und Dosisintensität aller verabreichten Wirkstoffe.</p> <p>Pharmakokinetisches Profil Mittlere Serumkonzentrationen über die Zeit.</p> <p>Antitumor-Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - PFS (engl. <i>progression-free survival</i> = progressionsfreies Überleben) - BOR (engl. <i>best overall response</i> = bestes Gesamtansprechen) - DOR (engl. <i>duration of response</i> = Dauer des Ansprechens) - TTR (engl. <i>time to response</i> = Zeit bis zum Ansprechen) - DCR (engl. <i>disease control rate</i> = Tumorkontrollrate), definiert als <ul style="list-style-type: none"> - CR (engl. <i>complete response</i> = Komplettemission) oder - PR (engl. <i>partial response</i> = partielle Remission), oder - SD (engl. <i>stable disease</i> = stabile Erkrankung) \geq 24 Wochen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>- Veränderung von EQ-5D-5L- und EORTC QLQ-C30-Scores gegenüber dem Ausgangswert im Zeitverlauf und zwischen den Behandlungsstrategien.</p> <p>Inzidenz der Anti-Tebentafusp-Antikörperbildung</p> <p>- Untersuchungen zur Bildung von Anti-Tebentafusp-Antikörpern.</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Prädiktoren der Wirksamkeit</p> <p>Korrelation der Expression der T-Zell-Infiltration, der Expression von gp100, HLA-DR, PD-L1, des Aktivierungsstatus von Tumor-Lymphozyten und der Infiltration von Myeloid-abgeleiteten Suppressorzellen sowie anderer Immunmarker, die in Tumorbiopsien evaluiert wurden, mit der Antitumoraktivität.</p> <p>Pharmakodynamische Veränderungen der peripheren Zytokinspiegel</p> <p>Veränderungen von Serumzytokinen, Chemokinen (z. B. CXCL9, CXCL10, HGF, IL-1Rα und MCP-1) oder anderen Analyten als Reaktion auf die Behandlung.</p> <p>Klinischer Nutzen nach Ersteinschätzung einer progressiven Erkrankung (engl. <i>progressive disease, PD</i>)</p> <p>Dauer der Behandlung und Ansprechen bei Patienten, die über RECIST v1.1 PD hinaus behandelt wurden.</p> <p>Zeit bis PFS2</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>PFS2, definiert als Zeit vom Datum der Randomisierung bis zur nachfolgenden PD nach der ersten PD gemäß RECIST v1.1 oder Tod.</p> <p>Gesundheits- und behandlungsbezogener medizinischer Ressourcenverbrauch</p> <p>Krankenhausaufenthalte, gleichzeitige Medikamenteneinnahme, medizinische Eingriffe und andere Kennzahlen zur Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung.</p>
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Nach Beendigung der 90-tägigen Nachbeobachtungszeit oder der Krankheitsprogression werden die Patienten alle 12 Wochen bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie nachbeobachtet, es sei denn, sie haben ihr Einverständnis zurückgezogen oder gehen für die Nachbeobachtung verloren.</p> <p>Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Analyse kein Todesfall dokumentiert ist, werden am letzten bekannten "Lebend"-Datum zensiert.</p> <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Antitumor-Wirksamkeit</p> <p>Das PFS ist definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression (gemäß RECIST v1.1.), oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt, unabhängig davon, ob der Patient die randomisierte Therapie abbricht oder vor der Progression eine andere Krebstherapie erhält. Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht progredient oder verstorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Patienten, die nach zwei oder mehr verpassten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Tumorbeurteilungen oder nicht auswertbaren Beurteilungen fortgeschritten oder verstorben sind, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor den verpassten/nicht auswertbaren Beurteilungen zensiert. Zwei oder mehr verpasste Besuche werden ermittelt, wenn die Zeit zwischen dem Datum der letzten nicht verpassten auswertbaren Tumorbeurteilung und dem Datum der Progression/des Todes > 26 Wochen beträgt (182 Tage mit einem 1-Wochen-Fenster für jeden Besuch).</p> <p>Zwei Scan-Intervalle sind definiert als 182 Tage (24 Wochen + 2 Wochen, um das 1-wöchige Protokollfenster pro Scan-Besuch zu berücksichtigen).</p> <p>Wenn ein Patient ein PD gemäß RECIST v1.1/Todesereignis > 26 Wochen nach seiner letzten auswertbaren Tumorbeurteilung hat, wird der Patient zum Zeitpunkt seiner letzten auswertbaren Tumorbeurteilung vor dem Progressions-/Todesereignis zensiert. Wenn ein Patient keine auswertbaren Tumorbeurteilungen nach der Baseline hat, dann wird der Tod innerhalb von 26 Wochen nach der Randomisierung als PFS-Ereignis betrachtet, andernfalls wird der Patient an Tag 1 zensiert. Der Zeitrahmen von 26 Wochen entspricht etwa 2 Scan-Intervallen unter Berücksichtigung der Besuchsfenster.</p> <p>Radiologische Untersuchungen wurden planmäßig alle 12 Wochen durchgeführt, wobei ein Bezug zu C1D1 hergestellt wurde und Verzögerungen während des Behandlungszeitraums NICHT beachtet wurden.</p> <p>Das Ansprechen des Tumors wurde gemäß RECIST v1.1 bestimmt.</p> <p>Die Daten der Prüferbeurteilung wurden für die Analyse und</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Berichterstattung des Ansprechens und anderer tumorbezogener Endpunkte gemäß RECIST v1.1 für die Wirksamkeitsendpunkte der Studie verwendet. Scan-Bilder wurden gesammelt, und eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung sollte durchgeführt werden, falls dies für unterstützende Zwecke nach dem Ermessen des Sponsors erforderlich war.</p> <p>Beim Screening unterzogen sich alle Patienten einer Computertomographie (CT) oder MRT mit intravenösem Kontrastmittel des Brustkorbs, des Abdomens und des Beckens. Dieselbe Bildgebungsmodalität, die beim Screening verwendet wurde (CT oder MRT), musste für alle nachfolgenden Beurteilungen für ausgewählte Ziel- und Nicht-Ziel-Läsionen verwendet werden. Wenn ein Patient keine jodhaltigen Kontrastmittel vertrug, wurde ein kontrastverstärktes MRT empfohlen. Sichtbare Hautläsionen und leicht tastbare subkutane Tumoren wurden bei der körperlichen Untersuchung mit einem Lineal oder einem Messschieber vermessen. Ultraschall wurde nicht zur Messung von Krankheitsherden verwendet.</p> <p>Sicherheit und Verträglichkeit</p> <p>Körperliche Untersuchung</p> <p>Beim Screening und bei C1D1 wurde vor der Tebentafusp-Infusion eine vollständige körperliche Untersuchung durchgeführt, die die Untersuchung des allgemeinen Erscheinungsbildes, der Haut, des Halses (einschließlich Schilddrüse), der Augen, der Ohren, der Nase, des Rachens, der Lunge, des Herzens, des Bauches, des Rückens, der Lymphknoten, der Extremitäten und des neurologischen Systems umfasste. Falls aufgrund der Anamnese und/oder Symptome</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>indiziert, wurden rektale, äußere Genitalien, Brust und Becken untersucht.</p> <p>Ab C1D8 wurde eine kurze körperliche Untersuchung durchgeführt, die die Untersuchung des allgemeinen Erscheinungsbildes, der Vitalzeichen (Temperatur, Blutdruck, Atemfrequenz und Puls) und der Körperstellen je nach Symptomen umfasste.</p> <p>Vitalparameter</p> <p>Die Vitalparameter (Körpertemperatur, Pulsfrequenz, Atemfrequenz und Blutdruck) wurden vor der Verabreichung und nach der Verabreichung von Tebentafusp und gemäß den institutionellen Standards gemessen. Bei den ersten 3 Dosen an C1D1, C1D8 und C1D15 wurden die Vitalparameter mindestens alle 4 Stunden überwacht. Die Patienten wurden an diesen Tagen für mindestens 16 Stunden nach der Verabreichung überwacht.</p> <p>Die Vitalparameter wurden an dem geplanten Tag untersucht, auch wenn die Studienbehandlung zurückgehalten wurde. Häufigere Untersuchungen konnten nach dem Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden, wenn sie medizinisch indiziert waren, und waren als ungeplante Untersuchungen zu erfassen.</p> <p>ECOG-Leistungsstatus</p> <p>Der Leistungsstatus der Eastern Cooperative Oncology Group wurde an Tag 1 aller ungeraden Zyklen (z. B. C1D1, C3D1, C5D1) und am Ende der Behandlung bestimmt und bewertet.</p> <p>Laboruntersuchungen</p> <p>Alle Laborparameter, die für Sicherheitszwecke bewertet wurden</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(Hämatologie, Chemie, Gerinnung, Urinanalyse, Schilddrüsenfunktion, Zytokin-Panel und Schwangerschaft), wurden vor Ort ausgewertet. An den Dosierungstagen von Tebentafusp wurden die Proben für diese Parameter vor der Infusion von Tebentafusp entnommen.</p> <p>Häufigere Auswertungen hätten nach Ermessen des Prüfarztes durchgeführt werden können, wenn dies medizinisch indiziert gewesen wäre; die Ergebnisse sollten als außerplanmäßige Laboruntersuchungen aufgezeichnet werden.</p> <p>Elektrokardiogramme</p> <p>Ein standardmäßiges 12-Kanal-EKG wurde bei Patienten, die Tebentafusp erhielten, durchgeführt. Ein EKG wurde bei allen Patienten während des Screenings durchgeführt. Die zum gleichen Zeitpunkt vorgesehenen Blutproben wurden nach Abschluss der EKGs entnommen. EKGs wurden während des Screenings zur Bestimmung der Eignung in dreifacher Ausführung durchgeführt, und alle nachfolgenden EKGs konnten Einzelauswertungen sein. Alle teilnehmenden Standorte wurden gebeten, alle EKG-Daten, die im Rahmen der aktuellen Studie erhoben wurden, an einen zentralen EKG-Anbieter zur Speicherung zu übermitteln. Nach Ermessen des Sponsors konnten die zentral gesammelten EKGs von einem oder mehreren qualifizierten Gutachtern des zentralen EKG-Anbieters interpretiert werden, um die maschinell berechneten EKG-Daten zu validieren. Alle klinischen Entscheidungen basierten auf der Interpretation der beobachteten EKG-Anomalien durch die Prüfarzte vor Ort.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Haut-Stanzbiopsie</p> <p>Eine optionale Stanzbiopsie der Haut wurde bei Patienten entnommen, die einen Hautausschlag des Grades ≥ 3, einen bullösen Hautausschlag jeglichen Grades oder einen verschlimmerten Hautausschlag an C1D15 oder darüber hinaus aufwiesen. Ein verschlimmertes Hautausschlag war definiert als eine Zunahme des Grades oder eine Zunahme der mit dem Hautausschlag verbundenen Symptome (z. B. Juckreiz) im Vergleich zur Hauttoxizität, die an den Tebentafusp-Dosierungstagen C1D1 oder C1D8 beobachtet wurde. Hautbiopsien wurden auf Merkmale von Immuninfiltraten, gp100-Expression und andere Marker der Immunaktivierung (z. B. HLA-DR, PD-L1) untersucht, um den Status der Immunaktivierung in der Haut und möglicherweise die Mechanismen der Hauttoxizität zu bestimmen.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Alle unerwünschten Ereignisse, unabhängig vom Zusammenhang mit dem Studienmedikament, wurden bis zur 90-tägigen Nachbeobachtungszeit erfasst. Gemäß dem Studienprotokoll wurden UEs und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) nach Schweregrad und Zusammenhang mit dem Studienmedikament eingestuft.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</p> <p>Ein unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (engl. <i>adverse event of special interest</i>, AESI; schwerwiegend oder nicht-schwerwiegend) ist ein unerwünschtes Ereignis von wissenschaftlichem und/oder medizinischem Interesse, das spezifisch für das Programm des</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Sponsors ist und für das eine laufende Überwachung und eine schnelle Kommunikation durch den Prüfer an den Sponsor angemessen sein könnte. Die bewerteten AESIs waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (engl. <i>cytokine release syndrome</i>, CRS), Erhöhungen des Leberfunktionstests (engl. <i>liver function test</i>, LFT) und Hautausschlag (engl. <i>rash</i>).</p> <p>Pharmakokinetisches Profil und Inzidenz der Anti-Tebentafusp-Antikörperbildung</p> <p>Pharmakokinetik und Immunogenität</p> <p>Pharmakokinetische (PK) und Anti-Arzneimittel-Antikörper- (engl. <i>anti-drug antibody</i>, ADA) Blutproben wurden nur in Arm 1 (Tebentafusp) entnommen. Pharmakokinetische und ADA-Proben waren bei Patienten, die in Arm 2 (Wahl des Prüfarztes) randomisiert wurden, nicht erforderlich. Während der gesamten Studie wurden Blutproben zur Bestimmung der Konzentrations-Zeit-Profilen von Tebentafusp im Serum und Blutproben zur Beurteilung der Bildung von ADAs gegenüber Tebentafusp entnommen.</p> <p>Auswirkungen von Behandlung und Krankheit auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <p>EORTC-QLQ-C-30 und EQ-5D-5L</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) wurden mit Hilfe von 2 patientenberichteten Erhebungs-Instrumenten erhoben: dem EuroQoL-5-Dimension-5-Level (EQ-5D-5L) Fragebogen und dem European Organization for Research and Treatment of Cancer quality of life questionnaire (EORTC QLQ-C30). Beide Fragebögen wurden zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbeginn, C1D1, an Tag 1 jedes zweiten Zyklus bis C5D1, danach jeden 4. Zyklus, beginnend mit C9D1, und am Studienende (während der Behandlungszeit) ausgefüllt. Bei Patienten, die in die Nachbeobachtungsphase zum Fortschreiten der Erkrankung eintraten, wurde weiterhin sowohl der EORTC-QLQ-C30 als auch der EQ-5D-5L in 12-wöchigen Abständen bewertet. Während der Überlebens-Follow-up-Phase wurden die EQ-5D-Bewertungen weiterhin alle 3 Monate durchgeführt, um den Gesundheitszustand nach dem Fortschreiten der Erkrankung zu ermitteln.</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Zeit bis PFS2</p> <p>Die Zeit bis zur zweiten PD (PFS2) wurde definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur zweiten Progression oder dem Tod aus beliebiger Ursache, je nachdem, was zuerst eintrat. Die zweite Progression war definiert als eines der folgenden Ereignisse, die mindestens 4 Wochen nach der ersten PD-Bewertung beobachtet wurden (jedoch ohne den Besuch zur Bestätigung der ersten PD gemäß dem Besuchetikett im Fallberichtsbogen, engl. <i>case report form</i>, CRF) gemäß RECIST v1.1:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Eine zusätzliche Zunahme der Tumorlast um > 20 % (Summe der Durchmesser der Zielläsionen und der neuen messbaren Läsionen) mit einer absoluten Zunahme von > 5 mm 2) Eindeutige PD von Nicht-Ziel-Läsionen 3) Neue nicht-messbare Läsionen. <p>Gesundheits- und behandlungsbezogener medizinischer Ressourcenverbrauch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Inanspruchnahme von Ressourcen des Gesundheitswesens wurde definiert als jeder Verbrauch von Ressourcen des Gesundheitswesens, der direkt oder indirekt mit der Behandlung des Patienten zusammenhing und mit dem Krankheitsverlauf verbunden war. Der CRF sammelte Daten zu den folgenden 4 Aspekten: stationäre Krankenhausaufenthalte, Begleitmedikation, medizinische Verfahren und andere Kennzahlen der Inanspruchnahme der Gesundheitsversorgung.</p> <p>Explorative Biomarker</p> <p>Biomarker-Studien untersuchten die pharmakodynamische Wirkung der Behandlung mit Tebentafusp, um festzustellen, wie Veränderungen der Marker mit der Exposition und den klinischen Ergebnissen zusammenhängen könnten. Potenzielle prädiktive Marker wurden untersucht, um Patienten mit optimalem Ansprechen auf Tebentafusp zu identifizieren. Pharmakodynamische Veränderungen bei der Tebentafusp-Behandlung im Aktivierungsstatus von Lymphozytenpopulationen wurden durch Zytokinproben im Zeitverlauf bestimmt. Effektor- und regulatorische Lymphozytenpopulationen wurden innerhalb des Tumors (tumorinfiltrierende Lymphozyten) mittels Immunhistochemie oder anderer Phänotypisierungsmethoden analysiert.</p> <p>Angemessenheit der Messungen</p> <p>Alle in dieser Studie durchgeführten Wirksamkeits-, Sicherheits-, PK- und Immunogenitätsmessungen sind weit verbreitet und allgemein als zuverlässig, genau und relevant anerkannt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p><u>Amendment 4:</u></p> <p>Zu den häufigsten Nebenwirkungen, die bei Tebentafusp beobachtet werden, gehören Hauttoxizitäten, am häufigsten Hautausschlag und Pruritus. Typischerweise sind die Ausschläge leicht bis mittelschwer und klingen in den meisten Fällen ohne systemische Steroidintervention ab. Die Hauttoxizität hängt wahrscheinlich mit dem Wirkmechanismus von Tebentafusp zusammen (Induktion von Anti-Gp100-T-Zell-Reaktionen), da Melanozyten bekanntermaßen gp100 exprimieren.</p> <p>Es wurde daher ein zusätzliches primäres Ziel hinzugefügt: Vergleich der Überlebenszeit bei Patienten, die in die Tebentafusp-Monotherapie randomisiert wurden und innerhalb der ersten Behandlungswoche einen Hautausschlag entwickelten, mit allen Patienten, die in die Vergleichstherapie nach ärztlicher Maßgabe randomisiert wurden.</p>
7	Fallzahl	<p><u>ITT-Analyse:</u></p> <p>378 Patienten (252 Tebentafusp, 126 Therapie nach ärztlicher Maßgabe)</p> <p><u>Sicherheits-Analyse-Set (SAS):</u></p> <p>356 Patienten (245 Tebentafusp, 111 Therapie nach ärztlicher Maßgabe)</p> <p><u>PK-Analyse-Set:</u></p> <p>237 Patienten (231 Tebentafusp, 6 Therapie nach ärztlicher Maßgabe)</p> <p><u>Rash-Analyse-Set (RAS):</u></p> <p>275 Patienten (149 Tebentafusp, 126 Therapie nach ärztlicher Maßgabe)</p>
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p><u>ITT-Analyse:</u></p> <p>Das Gesamtüberleben ist der primäre Endpunkt für diese Studie. Unter der Annahme eines 2:1-Randomisierungsverhältnisses von Tebentafusp gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe waren 250 Ereignisse (Todesfälle) in der randomisierten Studie erforderlich, um eine 89 %-ige Power zum</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Nachweis eines Unterschieds in der Überlebensverteilung zu erreichen, der durch eine HR von 0,645 für OS mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,045 charakterisiert werden könnte. Unter der Annahme, dass das OS exponentiell verteilt ist, hätte dies zu einem medianen OS von 18,6 Monaten im Tebentafusp-Arm und 12 Monaten im Vergleichstherapie-Arm geführt.</p> <p>Unter Berücksichtigung einer ungleichmäßigen Rekrutierung von ca. 33 Monaten und einer jährlichen Drop-out-Rate von 10 % mussten 369 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 wie folgt auf die 2 Arme randomisiert werden, um 250 Ereignisse nach 51 Monaten zu beobachten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 246 Patienten in Arm 1 (Tebentafusp) - 123 Patienten in Arm 2 (Therapie nach ärztlicher Maßgabe). <p>Es waren drei Analysen zum OS geplant: 2 formale Zwischenanalysen und die Abschlussanalyse.</p> <p>Um 369 Patienten zu randomisieren (bei einer angenommenen Ausfallrate von 10 %), mussten 410 Patienten rekrutiert werden. Um 410 Patienten zu rekrutieren, mussten ca. 900 Patienten vorgescreent werden (unter Berücksichtigung einer Ausfallrate von 5 % und der Annahme, dass 48 % der Patienten HLA-A*02:01 positiv sind). Die Prävalenz von HLA-A*02:01 variiert je nach Region, so dass möglicherweise zusätzliche Patienten vorgescreent werden mussten, um 410 Patienten zu erfassen.</p> <p><u>Rash-Analyse-Set (RAS):</u></p> <p>Die Studie war auch für die Analyse des OS im RAS gepowert. Unter der Annahme, dass 50 % der mit Tebentafusp behandelten Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>innerhalb der ersten Behandlungswoche einen Hautausschlag entwickeln würden, ergäbe sich ein ungefähres Verhältnis von 1:1 zwischen Patienten im Tebentafusp-Arm und dem Kontrollarm mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>164 Ereignisse (Todesfälle) wurden benötigt, um eine 89 %-ige Power zu erreichen, um einen Unterschied in der Überlebensverteilung zu entdecken, der durch eine HR von 0,531 für OS mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 0,005 charakterisiert werden könnte. Unter der Annahme, dass das OS exponentiell verteilt war, hätte dies zu einem medianen OS von 22,6 Monaten im Tebentafusp-Arm und 12 Monaten im Vergleichstherapie-Arm geführt.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Die Studienbehandlung wurde aus den folgenden Gründen abgebrochen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sobald eine progressive Erkrankung (PD) basierend auf RECIST v1.1 festgestellt wurde, es sei denn, die Kriterien für eine Behandlung über die initiale PD hinaus wurden erfüllt. - Wenn die Behandlung über die anfängliche PD hinaus fortgesetzt wurde, mussten die Patienten die Studienbehandlung abbrechen, sobald eine weitere PD, die den Abbruch der Behandlung rechtfertigt, erreicht wurde. - Bei Patienten, die Ipilimumab erhielten, Abschluss von 4 geplanten Dosen. - Beginn einer alternativen Krebstherapie, einschließlich eines anderen Studienmedikaments. - Inakzeptable Toxizität oder ein unerwünschtes Ereignis, das nach Meinung des Prüfarztes oder des Sponsors eine weitere Dosierung kontraindizierte. - Rücknahme der Zustimmung zur weiteren Behandlung mit dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienmedikament durch den Patienten oder den Prüfer, oder der Patient war für die Nachbeobachtung verloren.</p> <p>- Es wurde festgestellt, dass der Patient eines oder mehrere der Ausschlusskriterien erfüllte oder nicht alle Einschlusskriterien für die Studienteilnahme erfüllte UND die weitere Verabreichung des Studienmedikamentes ein Sicherheitsrisiko dargestellt hätte. Patienten, die in diese Kategorie fielen und bei denen die Fortsetzung der Behandlung nach Ansicht des Prüfarztes kein Sicherheitsrisiko darstellte, konnten nach Rücksprache mit dem medizinischen Monitor des Sponsors die Studienbehandlung fortsetzen.</p> <p>- Schwangerschaft oder Absicht, schwanger zu werden.</p> <p>Patienten, die die Studienbehandlung abbrachen, waren nicht als aus der Studie ausgeschieden zu betrachten. Sie sollten zu den im Untersuchungsplan angegebenen Untersuchungen zurückkehren. Wenn sie aus unbekanntem Gründen nicht zu diesen Untersuchungen zurückkehrten, sollten alle Anstrengungen (z. B. Telefon, E-Mail und Einschreiben) unternommen werden, um sie zu kontaktieren. Wenn ein Patient die Studienbehandlung abbrach, aber die Studienuntersuchungen fortsetzte, blieb der Patient so lange in der Studie, bis er die Protokollkriterien für die Beendigung der Studienuntersuchungen erfüllte.</p> <p>Kriterien für die Behandlung über die anfängliche RECIST v1.1-Krankheitsprogression hinaus</p> <p>Die klinische Evidenz deutet darauf hin, dass einige Patienten, die mit Immuntherapien, einschließlich Tebentafusp, behandelt wurden, auch</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>nach einer anfänglichen Bewertung der PD einen klinischen Nutzen hatten. Bei Patienten in Arm 1, die Tebentafusp erhielten, und bei Patienten in Arm 2, die Pembrolizumab oder Ipilimumab erhielten, konnte die Behandlung nach der anfänglichen PD, basierend auf RECIST v1.1, gemäß dem protokollspezifischen Schema fortgesetzt werden, sofern alle der folgenden Kriterien erfüllt waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abwesenheit von Anzeichen oder Symptomen, die auf eine klinisch signifikante PD hinweisen. - Keine Verschlechterung des ECOG-Performance-Status. - Keine drohende Gefahr für lebenswichtige Organe/kritische anatomische Stellen (z. B. Kompression des Rückenmarks, Verschlechterung der Leberfunktion), die eine dringende alternative medizinische Intervention erfordert oder bei der die Fortsetzung der Studientherapie die Einleitung einer solchen Intervention verhindert hätte. - Fehlen eines der Kriterien für das Absetzen des Studienmedikaments. <p>Patienten, die Tebentafusp, Ipilimumab oder Pembrolizumab zugewiesen bekamen und über die anfängliche PD gemäß RECIST v1.1 hinaus behandelt wurden, mussten die Studienbehandlung dauerhaft abbrechen, wenn eine weitere Progression auftrat, die einen Behandlungsabbruch rechtfertigte. Eine weitere Progression, die einen Abbruch der Behandlung rechtfertigte, war definiert als eine der folgenden Erscheinungen, die mindestens 4 Wochen nach der anfänglichen PD-Bewertung gemäß RECIST v1.1 beobachtet wurde:</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(1) eine zusätzliche Zunahme der Tumorlast um $\geq 20\%$ (Summe der Durchmesser der Zielläsionen und der neuen messbaren Läsionen) mit einer absoluten Zunahme von ≥ 5 mm;</p> <p>(2) eine eindeutige PD von Nicht-Zielläsionen; oder</p> <p>(3) neue nicht messbare Läsionen.</p> <p>Studienabbruch</p> <p>Patienten wurden aus folgenden Gründen aus der Studie genommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient starb. - Patient wurde zur Nachbeobachtung verloren. - Der Patient zog seine Zustimmung zu einer weiteren Teilnahme, einschließlich einer weiteren Überlebenskontrolle, zurück. - Das Ende der Studie wurde erreicht. <p>Wenn keine dieser Bedingungen erfüllt war, wurden die Patienten hinsichtlich des Überlebensstatus weiterbeobachtet.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	<p>Jeder Patient wurde in der Studie durch eine Nummer identifiziert, die zugewiesen wurde, als der Patient zum ersten Mal zum Screening angemeldet wurde. Die Patientennummer wurde als primärer Identifikator für den Patienten während der gesamten Teilnahme an der Studie beibehalten. Die Patientennummer bestand aus der vom Sponsor zugewiesenen Zentrumsnummer und einem sequenziellen Patientennummern-Suffix, so dass jeder Patient in der gesamten Datenbank eindeutig nummeriert war.</p> <p>Die Patienten wurden randomisiert einem von 2 Behandlungsarmen im Verhältnis 2:1 zugewiesen: Arm 1 (Tebentafusp) und Arm 2 (Therapie nach ärztlicher Maßgabe).</p>
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die randomisierte Behandlungszuweisung zu den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Armen 1 und 2 wurde durch die Interactive Response Technology (IRT) ermittelt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung in einen der beiden randomisierten Behandlungsarme erfolgte stratifiziert nach LDH (Lactatdehydrogenase)-Werten auf Basis der zentralen Laborergebnisse. Die beiden Strata, die verwendet wurden, sind</p> <p>(1) LDH-Ausgangswert unter oder gleich dem ULN (≤ 250 U/l) und</p> <p>(2) LDH-Ausgangswert über dem ULN (> 250 U/l).</p> <p>Die LDH-Werte, die für die Stratifizierung verwendet wurden, wurden zentral während des Screening-Zeitraums bestimmt.</p>
9	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Vor der Verabreichung wurden alle Patienten, die alle Einschluss-/Ausschlusskriterien erfüllten, per IRT entweder Arm 1 oder Arm 2 zugeteilt. Der Prüfarzt oder sein Stellvertreter rief das IRT an oder meldete sich bei diesem an und bestätigte, dass der Patient alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllte. Das IRT ordnete den Patienten einem Behandlungsarm zu und gab eine eindeutige Medikamentennummer für die Studienbehandlung an, die dem Patienten ausgehändigt werden sollte. Wenn der Patient aus irgendeinem Grund nicht mit der Behandlung beginnen konnte, musste das IRT benachrichtigt werden.</p> <p>Mit der Umsetzung von Amendment 5 musste der Prüfer oder sein Beauftragter das IRT vor dem C1D1 benachrichtigen, wenn die Patienten bereit für ein Crossover waren. Das IRT wird den Patienten mit der richtigen Behandlung für das Crossover verbinden.</p>
10	<p>Randomisierung, Durchführung</p> <p>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?</p>	Die Randomisierungsnummern wurden nach folgendem Verfahren generiert, um eine unverzerrte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlungszuordnung zu gewährleisten:</p> <p>Eine Patienten-Randomisierungsliste wurde vom IRT-Anbieter mit Hilfe eines validierten Systems erstellt, das die zufällige Zuordnung der Patientennummern zu den randomisierten Behandlungen, die mit den Armen 1 und 2 verbunden waren, automatisierte.</p> <p>Die Prüfstelle musste vor der Randomisierung ihre Wahl der Kontrolltherapie für diesen Patienten bekannt geben.</p>
11	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt.
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Nicht zutreffend, da es sich um eine offene Studie handelt.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend.
12	Statistische Methoden	Die Ergebnisse aller statistischen Analysen werden unter Verwendung eines 95 %-KI und eines 2-seitigen p-Wertes dargestellt, sofern nicht anders angegeben.
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>In den Wochen vor dem voraussichtlichen Daten-Cut-off für jede geplante OS-Analyse wurden "Sweeps" des Überlebens durchgeführt. Die Daten-Cut-off-Termine werden im Allgemeinen durch das Datum bestimmt, an dem die vordefinierte Anzahl von Ereignissen für eine bestimmte Analyse erstmals bestätigt wurde. Um die Planung für die Sitzungen des unabhängigen Datenüberwachungsausschusses zu erleichtern, konnten die Daten-Cut-off-Termine vor der geplanten Anzahl von Ereignissen festgelegt werden, sofern mindestens 95 % der geplanten Anzahl von Ereignissen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>eingetreten waren. Wenn bestätigt wird, dass Patienten noch leben, oder wenn das Todesdatum nach einem bestimmten Datenstichtag liegt, dann werden diese Patienten zum Datenstichtag zensiert.</p> <p>Die primäre Analyse des OS bei allen randomisierten Patienten wird mit einem zweiseitigen Log-Rank-Test, stratifiziert nach LDH-Status, zur Generierung des p-Wertes ausgewertet. Das Hazard Ratio (HR) wird mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazards-Modells, stratifiziert nach LDH, unter Verwendung des Efron-Ansatzes zur Behandlung von Bindungen geschätzt, zusammen mit den zugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (KIs) für das HR.</p> <p>Der LDH-Status in der statistischen Modellierung basiert auf den Werten, die bei der Randomisierung in den IRT eingegeben wurden, auch wenn sich später herausstellt, dass diese Werte falsch waren.</p> <p>Ein Kaplan-Meier (KM)-Diagramm des OS wird nach Behandlungsgruppe dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus werden auch Landmark-Überlebensschätzungen nach 1 Jahr mit entsprechenden 95 %-KIs unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methode präsentiert. Die KM-Überlebensschätzungen werden auch in 6-monatigen Intervallen präsentiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit für OS und das entsprechende 95 %-Konfidenzintervall werden ebenfalls unter Verwendung der umgekehrten KM-Methode zusammengefasst. Bei der Analyse werden die Ereignis- und Zensierungsregeln vertauscht (d. h. die Patienten mit dokumentierter Krankheitsprogression oder Tod werden "zensiert", und die zensierten Patienten werden als "Ereignis" behandelt).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <p>Antitumor-Wirksamkeit</p> <p>PFS</p> <p>Kaplan-Meier-Diagramme des PFS werden für jeden Behandlungsarm dargestellt. Es werden Zusammenfassungen des PFS bereitgestellt, einschließlich des medianen PFS für jeden Behandlungsarm und Landmark-Schätzungen nach 3, 6, 12, 18 und 24 Monaten (Woche 13, 26, 52, 78 und 104) mit den entsprechenden KIs. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung für das PFS und die entsprechenden 95 %-KIs werden ebenfalls auf Basis der umgekehrten KM-Methode, wie oben für das OS beschrieben, dargestellt.</p> <p>ORR</p> <p>Die ORR (Gesamtansprechrage) ist definiert als die Anzahl der randomisierten Patienten mit mindestens einem Besuchsansprechen von Komplettemission (CR) oder partieller Remission (PR) geteilt durch die Anzahl der randomisierten Patienten, dargestellt als Prozentsatz für jeden Behandlungsarm in der ITT-Population.</p> <p>Objektives Ansprechen muss nicht bestätigt werden, da es sich um eine randomisierte Studie handelt. Die BOR ist definiert als das beste Ansprechen gemäß der Beurteilung des Prüfarztes bis zur Progression oder der letzten auswertbaren Beurteilung, wenn keine Progression vorliegt. Jede komplette oder partielle Remission, die nach einer weiteren Krebstherapie auftritt, wird nicht in den Zähler für die ORR-Berechnung gemäß RECIST v1.1 einbezogen, aber in der RECIST v1.1-Auflistung berücksichtigt und gekennzeichnet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die ORR wird zwischen den Behandlungsarmen mit Hilfe des stratifizierten Cochran Mantel-Haenszel (CMH)-Tests unter Berücksichtigung des LDH-Basiswertes verglichen. Die Ergebnisse der Analyse werden in Form eines Odds Ratio (OR) zusammen mit dem zugehörigen 95 %-KI dargestellt.</p> <p>Es werden Wasserfall- und/oder Spider-Plots der besten prozentualen Veränderung der Tumorgröße erstellt. Die Tumorschrumpfung wird anhand des Tumoransprechens gemäß RECIST v1.1 bewertet. Die absolute Veränderung und die prozentuale Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in der Summe der Tumorgröße bei jeder Bewertung wird berechnet. Die Tumorgröße ist die Summe der längsten Durchmesser (engl. <i>sum of the longest diameters</i>, SLD) oder der kurzen Achse (nodale Läsionen) der Target-Läsionen (TLs). Die prozentuale Veränderung der SLD in jeder Woche, für die Daten verfügbar sind, wird für jeden Patienten ermittelt, indem die Differenz zwischen der SLD in jeder Woche und der SLD zu Beginn der Studie durch die SLD zu Beginn der Studie geteilt und mit 100 multipliziert wird [d. h. (Woche n-Ausgangswert) / Ausgangswert x100]. Die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert wird für jeden Patienten aus der Differenz zwischen dem SLD in jeder Woche und dem SLD-Ausgangswert (d. h., Woche n-Ausgangswert) ermittelt.</p> <p>Tumorkontrollrate</p> <p>Die Tumorkontrollrate (DCR) ist definiert als der Anteil der Patienten mit einer BOR von CR oder PR oder SD, der nach 24 Wochen oder später (abgeleitet als 23 Wochen, um das 1-wöchige Protokollfenster zu</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>berücksichtigen) nach Randomisierung des Studienmedikaments und vor einem PD-Ereignis erfasst wurde. Die geschätzte DCR und das zugehörige 95 %-Konfidenzintervall werden nach Behandlungsarm bestimmt. Die DCR wird auch zwischen den Armen mit Hilfe eines stratifizierten CMH-Tests verglichen, der für den LDH-Basiswert adjustiert wird, wie für die ORR beschrieben.</p> <p>Das beste Gesamtansprechen (BOR) ist das beste Ansprechen, das ab dem Randomisierungsdatum bis zum Fortschreiten der Erkrankung, dem Tod oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie erfasst wurde. Tumor-Scan-Bewertungen, die nach der PD oder nach einer neuen Krebs-Therapie, aber vor der PD durchgeführt wurden, werden bei der Bewertung der BOR nicht berücksichtigt. BOR (basierend auf unbestätigtem Ansprechen) wird aus der Reihenfolge des objektiven Ansprechens abgeleitet, die durch die folgende Reihenfolge bestimmt wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vollständige Remission (CR): Mindestens ein dokumentiertes komplettes Ansprechen von CR vor Progression oder Beginn einer neuen Krebstherapie. - Partielle Remission (PR): Mindestens ein Gesamtansprechen von PR, das vor dem Fortschreiten der Erkrankung oder dem Beginn einer neuen Krebstherapie dokumentiert ist, ohne dass ein Ansprechen von CR vorliegt. - Stabile Erkrankung (SD): Mindestens ein Gesamtansprechen von SD, das in einem Scan-Intervall (12 Wochen - 7-Tage-Fenster = 77 Tage) nach dem Datum der Randomisierung und vor dem Fortschreiten oder dem Beginn einer neuen Krebs-Therapie dokumentiert

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde, ohne Ansprechen von CR oder PR.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressive Erkrankung (PD): Dokumentierte Progression mit keinem Ansprechen von CR, PR oder SD. - Nicht auswertbar (NE): Alle anderen Fälle werden als NE kategorisiert. Die Gründe für NE werden zusammengefasst unter Verwendung der folgenden Gründe: <ul style="list-style-type: none"> - Keine auswertbaren Post-Baseline-Tumorbeurteilungen und Tod > 182 Tage nach Randomisierung, oder kein Tod aufgezeichnet. - Alle Post-Baseline-Bewertungen haben ein nicht auswertbares Gesamtansprechen. - Beginn einer neuen Krebstherapie vor der ersten Post-Baseline-Bewertung. - SD wurde vor Tag 77 nach Randomisierung erfasst (d. h. vor dem ersten Protokoll-Tumorbeurteilungsbesuch nach 12 Wochen +/- 1 Woche) <p>Sonderfälle, in denen die BOR aufgrund einer frühen SD NE ist, werden als "SD < 12 Wochen" klassifiziert.</p> <p>Die Tumorkontrollrate (DCR) ist definiert als der Anteil der Patienten mit BOR einer dokumentierten kompletten Remission, partiellen Remission und stabiler Erkrankung (CR + PR + SD), basierend auf den Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1, nach Einschätzung des Prüfarztes. Um SD als BOR zu klassifizieren, musste die Beurteilung mindestens 77 Tage nach der Baseline erfolgen, wobei die Baseline ab dem Datum der Randomisierung gezählt wird.</p> <p>DOR</p> <p>Die DOR (gemäß RECIST v1.1) wird nur für die Patienten mit einem dokumentierten Ansprechen von CR</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder PR berechnet und ist definiert als die Zeit vom Datum des ersten dokumentierten Ansprechens bis zum ersten Datum einer dokumentierten Progression oder des Todes aus beliebiger Ursache (d. h. Datum des PFS-Ereignisses oder der Zensierung - Datum des ersten Ansprechens + 1). Das Ende des Ansprechens sollte mit dem Datum der Progression oder des Todes aus beliebiger Ursache übereinstimmen, das für den PFS-Endpunkt gemäß RECIST v1.1 verwendet wird.</p> <p>Der Zeitpunkt des Erstansprechens wird als das späteste der Daten definiert, die zum Erstansprechen von CR oder PR beitragen. Wenn ein Patient nach einem Ansprechen nicht weiter fortschreitet, wird die entsprechende DOR zum PFS-Zensierungszeitpunkt zensiert.</p> <p>Deskriptive Daten werden für die DOR bei ansprechenden Patienten, TTR (Zeit bis zum Ansprechen, ohne Ansprechen nach PD) einschließlich des zugehörigen Swimmer-Plots (ohne formalen Vergleich der Behandlungsarme oder p-Wert) bereitgestellt. Die deskriptive Statistik für die DOR basiert auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Die mediane Dauer der Nachbeobachtungszeit für DOR und das zugehörige 95 %-KI werden ebenfalls auf der Basis der umgekehrten KM-Methode dargestellt, wie oben für OS beschrieben.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse</p> <p>Die wörtlichen Beschreibungen der unerwünschten Ereignisse werden unter Verwendung des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) in die medizinische Terminologie eingeordnet und nach dem Grad der Common Terminology Criteria for Adverse Events</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) eingestuft. Unerwünschte Ereignisse werden mit der primären System-Organ-Klasse (SOC) und dem bevorzugten Begriff (PT) unter Verwendung der neuesten Version von MedDRA kodiert.</p> <p>Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse sind definiert als UEs, die ab dem Datum der ersten Dosis (unabhängig vom Zeitpunkt) bis zu 90 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments oder bis zum Beginn einer nachfolgenden Krebstherapie, je nachdem, was zuerst eintritt, begannen oder deren Schweregrad sich verschlechterte. Es werden nur Krebs-Therapien berücksichtigt, deren Startdatum größer ist als das Datum der letzten Dosis des Studienmedikaments (d. h. nachfolgend). Falls es nicht möglich ist, ein UE als behandlungsnotwendig oder nicht zu definieren, wird das UE nach dem schlimmsten Fall, d. h. behandlungsnotwendig, klassifiziert.</p> <p>Nur solche UEs, die behandlungsnotwendig sind, werden in die Übersichtstabellen aufgenommen. Alle UEs und schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUEs), ob behandlungsnotwendig oder nicht, werden in den Listen der Patientendaten aufgeführt und beinhalten das Datum des Auftretens, das Datum der Auflösung (falls das UE aufgelöst wurde), die Einschätzung des Prüfarztes über den Schweregrad und den Zusammenhang mit dem Studienmedikament sowie den Zeitraum (vor der Behandlung, während der Behandlung oder nach der Behandlung). UEs, die im Vorbehandlungs- und Nachbehandlungsfenster gesammelt wurden, werden in den Listen gekennzeichnet. Es wird eine</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>separate Auflistung von SUEs und UEs, die zum Tod führen, erstellt.</p> <p>Eine Auflistung aller SUEs, die zum Abbruch der Studienbehandlung führen, wird ebenfalls erstellt. Alle SUEs in diesem Zeitraum, die auftreten, nachdem ein Patient eine weitere Therapie erhalten hat (nach Abbruch der Studientherapie), werden in den Datenlisten aufgeführt.</p> <p>Alle UEs werden deskriptiv nach dem MedDRA-System nach System-Organ-Klasse (SOC) und dem bevorzugten Begriff (PT) mit der Inzidenz (n, Anzahl der Patienten) und Inzidenzrate (% , Prozentsatz) für jede Behandlungsgruppe zusammengefasst. Es werden Tabellen erstellt für:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alle UEs - UEs, die in kausalem Zusammenhang (einschließlich "möglicherweise in Zusammenhang" oder "in Zusammenhang") mit der Studienmedikation stehen - UEs mit maximalem CTCAE-Grad 3 oder 4 - UEs mit maximalem CTCAE-Grad 3 oder 4, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen - UEs mit Todesfolge - UEs mit Todesfolge, die in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehen - Alle SUEs (beinhaltet sowohl als SUEs meldepflichtige Todesfälle als auch nicht-tödliche SUEs) - Alle SUEs in kausalem Zusammenhang mit der Studienmedikation - UEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studientherapie führen - UEs, die zu einem dauerhaften Abbruch der Studientherapie führen und in kausalem Zusammenhang mit der Studientherapie stehen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Für Zusammenfassungen nach Schweregrad werden UEs, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments beginnen und deren Schweregrad fehlt, als "fehlend" klassifiziert. Wenn ein Patient dasselbe UE mehr als einmal innerhalb dieser SOC/PT meldet, wird das UE mit dem schlimmsten Schweregrad in den entsprechenden Schweregrad-Zusammenfassungen verwendet.</p> <p>Für Zusammenfassungen nach kausaler Beziehung zum Studienmedikament werden UEs mit fehlender Beziehung zum Studienmedikament als "fehlend" betrachtet.</p> <p>Für Zusammenfassungen von UEs, die zu einem dauerhaften Absetzen des Studienmedikaments führen, werden diese anhand der im eCRF erhobenen Variable "Action taken with the study drug" identifiziert, wobei die Variable gleich "Drug permanently discontinued" ist. Diese werden in der Auflistung gekennzeichnet.</p> <p>AESIs</p> <p>Toxizitätsdiagramme werden für AESIs erstellt, um die Häufigkeit und den Zeitpunkt zu zeigen, wann die Ereignisse während der Behandlung der Patienten auftraten.</p> <p>Es werden Zusammenfassungen für die Zeit bis zum Auftreten jedes AESI (das erste AESI wird berücksichtigt, wenn ein Patient mehrere Aufzeichnungen desselben AESI hat) erstellt.</p> <p>Kaplan-Meier-Schätzungen zusammen mit Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Auflösung jedes AESI (das erste AESI wird berücksichtigt, wenn ein Patient mehrere Datensätze des gleichen AESI hat) werden erstellt. Die Zeit bis zum Abklingen eines AESI ist definiert als Datum des Abklingens -</p>

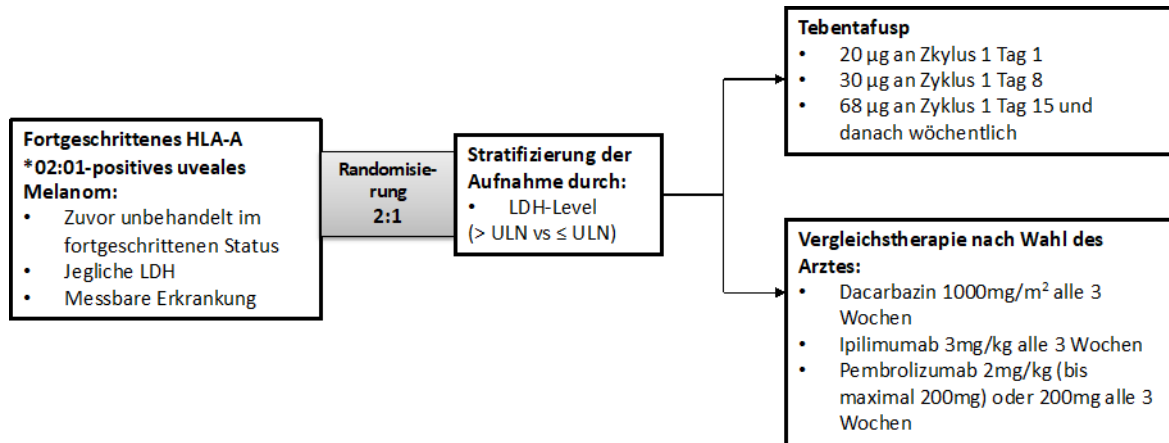
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Datum des Beginns + 1 für diejenigen Patienten, bei denen das erste AESI abgeklungen ist, und Datum der letzten Dosis + 90 Tage, Todesdatum, Datenstichtag - Datum des Beginns + 1 für Patienten, bei denen das erste AESI andauert (d. h. zensierte Patienten).</p> <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <p>Dauer der Behandlung und Ansprechen bei Patienten, die über die RECIST v1.1-PD hinaus behandelt wurden</p> <p>Es wird eine Tabelle erstellt, die die Anzahl der Patienten, die über die Progression gemäß RECIST v1.1 hinaus behandelt wurden, und die Dauer der Behandlung über die Progression hinaus zusammenfasst (Mittelwert, Median, SD, Minimum und Maximum sowie die Kategorien < 12 Wochen, 12-24 Wochen und > 24 Wochen).</p> <p>Zusätzlich werden Swimmer-Plots für Patienten, die über die PD hinaus weiterbehandelt wurden, erstellt, um die Dauer der Studienbehandlung mit Angabe des Zeitpunkts der PD und der zweiten Progression (falls zutreffend) darzustellen.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Darstellung in Abschnitt 4.3.1.3.5.</p> <p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <p>Gesamtüberleben (OS)</p> <p>Das OS wird auch auf der Basis eines unstratifizierten Log-Rank-Tests als unterstützende Analyse analysiert.</p> <p>In einer zusätzlichen Sensitivitätsanalyse wird das OS in der Sicherheitspopulation bewertet. Für die RAS-Analyse wurde das OS ab dem 8. Studientag (7 Tage nach Beginn der Infusion) für alle Patienten im Analyseset gemessen, um den potenziellen Verzerrungseffekt während der ersten Behandlungswoche auszugleichen, der die Eignung für das RAS für Tebentafusp-Patienten</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bestimmt. Patienten im Analyseset, die vor dem 8. Studientag starben oder anderweitig zensiert wurden, wurden von der Analyse ausgeschlossen.</p> <p>Sensitivitätsanalysen für den sekundären Endpunkt PFS waren wie folgt geplant:</p> <p>(a) Verzerrung durch Auswertungszeitpunkte</p> <p>Um eine mögliche durch Auswertungszeitpunkte zu beurteilen, die auftreten könnte, wenn die Scans nicht zu den im Protokoll vorgesehenen Zeitpunkten durchgeführt werden, kann der Mittelwert zwischen dem Zeitpunkt der Progression und der letzten auswertbaren Tumorbeurteilung mit einem stratifizierten Log-Rank-Test analysiert werden, wie für die Hauptanalyse des PFS beschrieben. Bei Patienten, die ohne Progression versterben, wird das Sterbedatum zur Ableitung der in der Analyse verwendeten PFS-Zeit verwendet. Wenn ein Patient bei seinem ersten Scan eine Progression aufwies, wird der Mittelpunkt zwischen dem PD-Datum und Randomisierungsdatum verwendet. Es wird davon ausgegangen, dass die Patienten eine Progression außerhalb des im Protokoll vorgesehenen Zeitpunkts hatten, wenn die Progression außerhalb des 12-wöchigen +/-1-wöchigen Intervalls liegt (z. B. außerhalb der Tage 77-91, 161-175, 245-259 usw.)</p> <p>(b) Verzerrung durch Abbruch</p> <p>Verzerrung durch Abbruch wird bewertet durch</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiederholung der PFS-Analyse mit der Ausnahme, dass die tatsächlichen PFS-Ereigniszeiten und nicht die zensierten Zeiten der Patienten, die

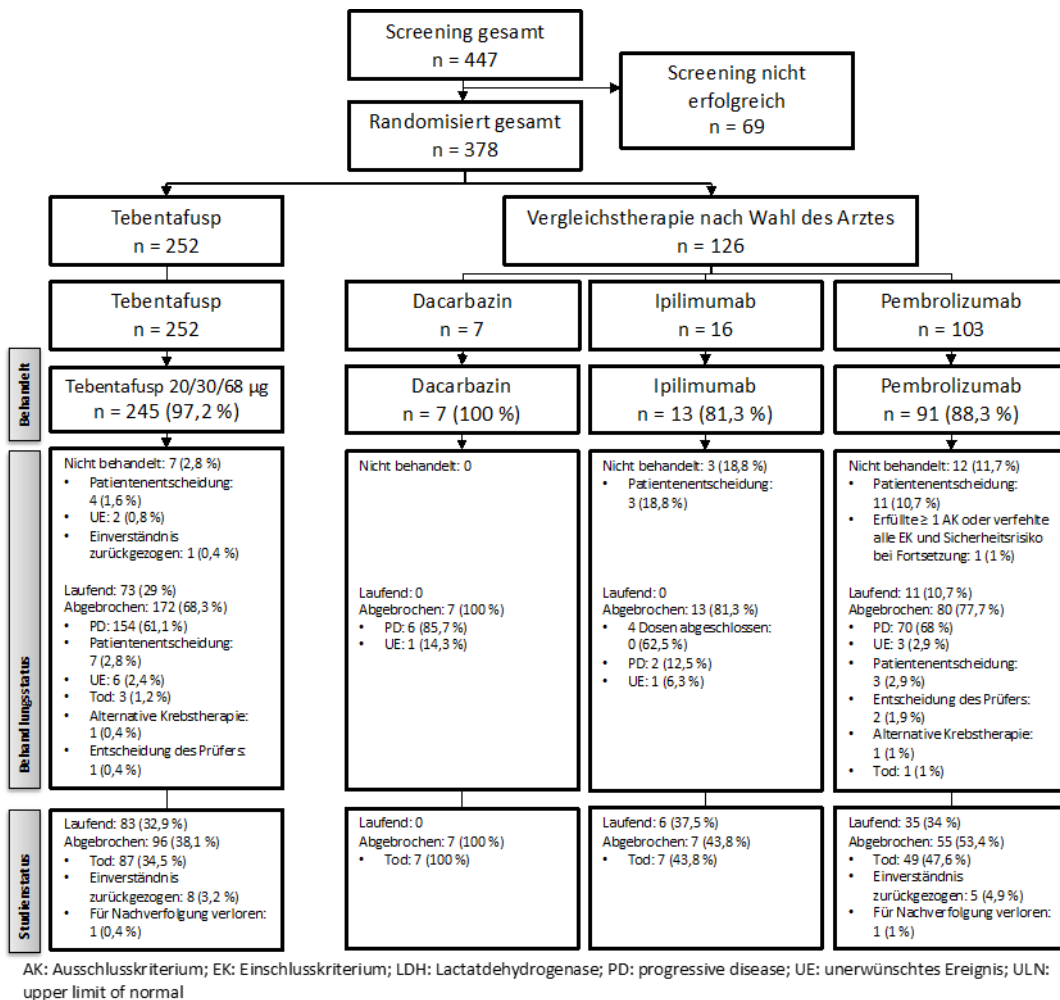
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>unmittelbar nach zwei oder mehr nicht auswertbaren/verpassten Tumorbeurteilungen progredient wurden oder in Ermangelung einer Progression verstarben, einbezogen werden.</p> <p>- Darüber hinaus werden Patienten, die eine Folgetherapie vor ihrer letzten auswertbaren RECIST-Bewertung oder Progression oder Tod erhalten, bei ihrer letzten auswertbaren Bewertung vor der Einnahme der Folgetherapie zensiert. Es wird auch eine umgekehrte KM-Kurve erstellt, bei der der Zensurindikator für die primäre PFS-Analyse umgedreht wird, so dass Ereignisse zensiert werden und zensierte Beobachtungen als Ereignisse behandelt werden. Diese Methode wird auch verwendet, um die mediane Dauer der Nachbeobachtung für das PFS (und in ähnlicher Weise für das OS) darzustellen.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart unter der Tabelle (Abbildung 54).
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>ITT-Analyse:</u> 378 Patienten (252 Tebentafusp, 126 Therapie nach ärztlicher Maßgabe)</p> <p><u>Sicherheits-Analyse-Set (SAS):</u> 356 Patienten (245 Tebentafusp, 111 Therapie nach ärztlicher Maßgabe)</p> <p><u>PK-Analyse-Set:</u> 237 Patienten (231 Tebentafusp, 6 Therapie nach ärztlicher Maßgabe)</p> <p><u>Rash-Analyse-Set (RAS):</u> 275 Patienten (149 Tebentafusp, 126 Therapie nach ärztlicher Maßgabe)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt 172 Patienten (68,3 %) im Tebentafusp-Arm und 100 Patienten (79,4 %) im Vergleichstherapie-Arm hatten die Behandlung abgebrochen, während 73 Patienten (29,0 %) weiterhin Tebentafusp und 11 Patienten (8,7 %) weiterhin die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Vergleichstherapie erhielten. Der häufigste Grund für das dauerhafte Absetzen des Studienmedikaments war PD, die bei 154 Patienten (61,1 %) im Tebentafusp-Arm und 78 Patienten (61,9 %) im Vergleichstherapie-Arm auftrat. Nach Absetzen des Studienmedikaments erhielten 109 Patienten (43,3 %) im Tebentafusp-Arm und 55 Patienten (43,7 %) im Vergleichstherapie-Arm andere systemische Krebstherapien.</p> <p>Insgesamt 83 Patienten (32,9%) im Tebentafusp-Arm und 41 Patienten (32,5%) im Vergleichstherapie-Arm brachen die Studienbehandlung ab, blieben aber in der Studie. Ein Studienabbruch wurde für 96 Patienten (38,1 %) im Tebentafusp-Arm und 69 Patienten (54,8 %) im Vergleichstherapie-Arm berichtet, wobei der Hauptgrund für den Abbruch der Tod war (87 bzw. 63 Patienten).</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	Keine Angaben
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Zum Zeitpunkt der Primäranalyse (Oktober 2020) betrug die mediane Dauer der Nachbeobachtung für alle Patienten 14,1 Monate (95 % KI 12,7; 15,6).</p> <p>Für das RAS betrug die mediane Dauer der Nachbeobachtung für alle Patienten 15,2 Monate (95 % KI 13,3; 17,0).</p> <p>Es erfolgte eine 3-Jahres-Analyse (Juni 2023).</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie dauert zur Zeit des Dossier-Updates noch an.
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.



LDH: Lactatdehydrogenase; ULN: upper limit of normal



AK: Ausschlusskriterium; EK: Einschlusskriterium; LDH: Lactatdehydrogenase; PD: progressive disease; UE: unerwünschtes Ereignis; ULN: upper limit of normal

Abbildung 54: Flow-Chart Studie IMCgp100-202

Tabelle 4-426 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie IMCgp100-102

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	<p>IMCgp100-102: Eine offene, multizentrische Phase-I/II-Studie zur Sicherheit und Wirksamkeit von IMCgp100 bei Patienten mit fortgeschrittenem uvealem Melanom unter Verwendung des Intra-Patienten-Eskalations-Dosierungsschemas.</p> <p>Die Studie zielte darauf ab, das Dosierungsschema der Tebentafusp-Monotherapie bei HLA-A*02:01-positiven Patienten mit metastasiertem uvealem Melanom (mUM), die eine vorherige Therapie im metastasierten Setting erhalten hatten, zu bestimmen (Phase I) und die ORR durch unabhängige zentrale Überprüfung (engl. <i>independent central review</i>, ICR) auf der Grundlage der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) v1.1 bei zuvor behandelten Patienten mit mUM abzuschätzen (Phase II).</p>
2	<p>Hintergrund / Rationale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wissenschaftlicher Hintergrund und Erläuterung der Rationale 	<p>Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung waren keine Behandlungen speziell für mUM zugelassen. Die verfügbaren Behandlungsoptionen für mUM umfassten im Allgemeinen 3 Behandlungsmodalitäten: (1) lokale lebergerichtete Therapie (engl. <i>liver-directed therapy</i>, LDT); (2) systemische Chemotherapie; oder (3) Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren (z. B. Ipilimumab oder Pembrolizumab)</p> <p>Die Überlebensraten bei mUM sind in den letzten 40 Jahren nahezu unverändert geblieben. In einer aktuellen Metaanalyse lag das mediane Gesamtüberleben (OS) nach Metastasierung bei 10,2 Monaten und das 1-Jahres-OS bei 43 % (Khoja, 2019). Es bestand vor Studienbeginn weiterhin ein ungedeckter Bedarf an wirksamen Therapien für mUM-Patienten.</p>
Methoden		
3	<p>Studienteilnehmer</p> <ul style="list-style-type: none"> • Setting der Datenerhebung und Orte, an denen die Daten erhoben wurden • Studiendauer • Eignungskriterien für Studienteilnehmer, einschließlich der Kriterien auf verschiedenen Ebenen des Rekrutierungsplans / Plan zur Stichprobennahme (sampling plan) (z.B. Städte, Kliniken, Patienten) 	<p><u>Studienort</u></p> <p>Diese Studie wurde von 26 Untersuchern an 26 Zentren (d. h. Studienzentren, die mindestens einen Patienten einschlossen) in 5 Ländern (Kanada, Deutschland, Spanien, Vereinigtes Königreich und USA) durchgeführt.</p> <p><u>Studiendauer</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	<ul style="list-style-type: none"> • Rekrutierungsmethode (z.B. Überweisung, Selbstauswahl) einschließlich der Methode zur Stichprobennahme (sampling method), falls ein systematischer Plan zur Stichprobennahme verwendet wurde • Vorgehensweise bei der Rekrutierung 	<p>Studienbeginn: 29.02.2016 (Aufnahme des ersten Patienten) Datenschnitt: 20.03.2020 Studienende: 17.10.2022</p> <p><u>Auswahl der Studienpopulation</u> Die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten nahmen Patienten mit mUM auf, die eine beliebige vorherige systemische Therapie im metastasierten und fortgeschrittenen Stadium erhielten. Zwei Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorten sollten in 2 Patientenpopulationen aufgenommen werden, die durch eine vorherige Therapie für UM definiert waren. Aufgrund des Wirkmechanismus von Tebentafusp wurde die Studie auf Patienten mit dem Subtyp HLA-A*02:01 beschränkt.</p> <p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Männliche oder weibliche Patienten, zum Zeitpunkt der informierten Zustimmung ≥ 18 Jahre alt. 2. Die Fähigkeit, eine schriftliche Einverständniserklärung vor jeglichen Studieneingriffen abzugeben und zu verstehen. 3. Histologisch oder zytologisch bestätigte Diagnose eines uvealen Melanoms. 4. Sterilisierte Patienten oder Patientinnen im gebärfähigen Alter, die zugestimmt hatten, hochwirksame Methoden der Empfängnisverhütung während der Studiendosierung und für 6 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments anzuwenden. 5. Eine vom Prüfarzt geschätzte Lebenserwartung von > 3 Monaten. 6. Positiv getestet auf HLA-A*02:01, wie durch einen zentralen Assay bestimmt. 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status Score von 0 oder 1 beim Screening. 8. Die Patienten mussten in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten eine Erkrankung (messbar oder nicht messbar) gemäß RECIST v1.1 gehabt haben. Die Patienten mussten in den Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorten eine messbare Erkrankung gehabt haben. 9. Nur Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten: Jede vorherige Therapie war akzeptabel.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>10. Vorherige Therapie in den Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kohorte A: Patienten, die eine Krankheitsprogression mit einem systemischen Behandlungsschema erfahren hatten, das einen Checkpoint-Inhibitor enthielt, einschließlich entweder eines CTLA-4-Inhibitors (Ipilimumab oder Tremelimumab) und/oder eines PD-1/PD-L1-Inhibitors. Jede vorherige lebergerichtete Therapie (LDT) war in dieser Kohorte akzeptabel. - Kohorte B: Patienten, bei denen eine Krankheitsprogression während der Behandlung mit 1 oder 2 vorherigen Therapielinien auftrat, einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie oder zielgerichteter Therapie in der metastasierten oder fortgeschrittenen Situation. Nur eine einzige Linie einer lokalen LDT, einschließlich Chemotherapie, Strahlentherapie, Radiofrequenzablation oder Embolisation, war erlaubt. Eine LDT-Linie war definiert als eine Behandlungsmodalität, die bis zum Abschluss der Behandlung oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung verabreicht wurde. Bei Patienten, die eine vorherige LDT erhalten hatten, sollte diese als eine Therapielinie zählen. Eine vorherige chirurgische Resektion einer oligometastatischen Lebererkrankung war erlaubt und wurde nicht als eine Linie der LDT gezählt. Ein Patient konnte die systemische Therapie vor dem Fortschreiten der Erkrankung absetzen, wenn eine unerwünschte Reaktion auftrat, die einen Abbruch der Behandlung erforderlich machte, wie es im Ermessen des Prüfarztes und in der entsprechenden Fachinformation angegeben war. Eine vorherige Checkpoint-Inhibitor-Therapie war in dieser Kohorte erlaubt, aber nicht erforderlich. - Das bedeutet, dass Patienten mit den folgenden Behandlungen unter Kohorte B teilnahmeberechtigt waren: <ul style="list-style-type: none"> o 1 systemische Therapie und 1 LDT o 1 bis 2 systemische Therapien und 0 LDT o 0 systemische Therapien und 1 LDT - Adjuvante Therapien und lokale Therapien zur Behandlung von Erkrankungen außerhalb der Leber zählten nicht zu den Linien der Vortherapie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>11. Alle anderen relevanten medizinischen Bedingungen mussten nach Ansicht des Prüfarztes mindestens 28 Tage vor der ersten Verabreichung des Studienmedikaments gut behandelt worden und stabil gewesen sein.</p> <p><u>Ausschlusskriterien</u></p> <p>1. Vorhandensein von symptomatischen oder unbehandelten Metastasen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder ZNS-Metastasen, die innerhalb der letzten 3 Wochen vor Tag 1 die Gabe von Kortikosteroiden erforderten. Asymptomatische und adäquat behandelte ZNS-Metastasen waren kein Ausschlusskriterium.</p> <p>2. Vorgeschichte von schweren Überempfindlichkeitsreaktionen auf andere biologische Arzneimittel oder monoklonale Antikörper.</p> <p>3. Patienten mit Laborwerten, die außerhalb der Norm lagen, definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin $>1,5 \times$ obere Grenze der Norm (ULN) und/oder Kreatinin-Clearance (berechnet nach Cockcroft-Gault-Formel oder gemessen) < 50 ml/min. - Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN, außer bei Patienten mit Gilbert-Syndrom, die ausgeschlossen wurden, wenn Gesamtbilirubin $> 3,0 \times$ ULN oder direktes Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN. - Alanin-Aminotransferase (ALT) $> 3 \times$ ULN. - Aspartat-Aminotransferase (AST) $> 3 \times$ ULN. - Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $< 1,0 \times 10^9/l$. <p>Absolute Lymphozytenzahl (engl. <i>absolute lymphocyte count</i>, ALC):</p> <p>(1) Phase-I-Dosis-Eskalations- und Phase-II-Dosis-Erweiterungs-Kohorte A: ALC $< 0,5 \times 10^9/L$;</p> <p>(2) Phase-II-Dosis-Erweiterungs-Kohorte B: ALC $< 1,0 \times 10^9/l$.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytenzahl $< 75 \times 10^9/l$. - Hämoglobin < 8 g/dl. - Kalium-, Magnesium-, korrigierte Kalzium- oder Phosphatanomalie des National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grades > 1.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>4. Nur Phase-I-Dosis-Eskalation: Vorhandensein einer hohen Tumorlast, definiert als Leberersatz von > 60 % des hepatischen Organvolumens mit Tumor.</p> <p>5. Klinisch signifikante Herzerkrankung oder eingeschränkte Herzfunktion, die eines der folgenden Merkmale beinhaltet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Klinisch signifikante und/oder unkontrollierte Herzerkrankung wie kongestive Herzinsuffizienz (New York Heart Association Grad ≥ 2), unkontrollierte Hypertonie oder klinisch signifikante Arrhythmie, die eine medizinische Behandlung erforderte. - QTc > 470 ms im Screening-EKG oder kongenitales langes QT-Syndrom. - Akuter Myokardinfarkt oder instabile Angina pectoris < 6 Monate vor dem Screening. <p>6. Aktive Infektion, die eine systemische Antibiotikatherapie erforderte. Patienten, die eine systemische Antibiotikatherapie wegen einer Infektion benötigten, mussten diese vor dem Screening abgeschlossen haben.</p> <p>7. Bekannte HIV-Infektion in der Vorgeschichte. Ein Test auf den HIV-Status war nicht erforderlich, es sei denn, er war klinisch indiziert oder wurde durch lokale Vorschriften vorgeschrieben.</p> <p>8. Aktive Hepatitis-B-Virus- (HBV) oder Hepatitis-C-Virus- (HCV) Infektion gemäß dem institutionellen Protokoll. Ein Test auf den HBV- oder HCV-Status war nicht erforderlich, es sei denn, er war klinisch indiziert oder der Patient hatte eine HBV- oder HCV-Infektion in der Anamnese oder es war aufgrund lokaler Vorschriften erforderlich.</p> <p>9. Patienten, die eine systemische Behandlung mit einer systemischen Steroidtherapie oder einer anderen immunsuppressiven Medikation in einer Dosierung erhielten, die nach Ansicht des Prüfarztes die Wirkung der Studienmedikamente beeinträchtigt hätte.</p> <p>10. Bösartige Erkrankung, die nicht in dieser Studie behandelt wurde. Zu den Ausnahmen von diesem Ausschluss gehörten: Malignome, die kurativ behandelt wurden und innerhalb von 2 Jahren vor der Einnahme des Studienmedikaments nicht wieder aufgetreten waren; vollständig resezierte Basalzell- und Plattenepithelkarzinome der Haut; jedes</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Malignom, das als indolent galt und nie eine Therapie erfordert hatte; und vollständig resezierte Carcinoma in situ jeglicher Art.</p> <p>11. Jeder medizinische Zustand, der nach dem Urteil des Prüfarztes die Teilnahme des Patienten an der klinischen Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken, der Einhaltung der klinischen Studienverfahren oder der Interpretation der Studienergebnisse verhindert hätte.</p> <p>12. Systemische Krebstherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments. Für zytotoxische oder immuntherapeutische Wirkstoffe, bei denen eine erhebliche verzögerte Toxizität hätte auftreten können (z. B. Anti-CTLA-4), wurden 4 Wochen als Auswaschungszeitraum angegeben.</p> <p>13. Vorhandensein einer Toxizität mit NCI CTCAE Grad ≥ 2 (ausgenommen Alopecie, periphere Neuropathie und Ototoxizität, die ausgeschlossen wurden, wenn NCI CTCAE Grad ≥ 3 und Hypothyreose adäquat mit Substitutionstherapie behandelt wurde) aufgrund einer vorherigen Krebstherapie.</p> <p>14. Patienten mit Nebenniereninsuffizienz oder Patienten, die zum Zeitpunkt der Studiendurchführung eine chronische, systemische Kortikosteroidtherapie in beliebiger Dosierung für länger als 2 Wochen benötigten. Lokale Steroidtherapien (z. B. otische, ophthalmische, intraartikuläre oder inhalative Medikamente) waren akzeptabel.</p> <p>15. Größere chirurgische Eingriffe innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments (minimal-invasive Eingriffe wie z. B. Bronchoskopie, Tumorbiopsie, Legen eines zentralen Venenzugangs und Legen einer Ernährungssonde galten nicht als größere chirurgische Eingriffe und waren kein Ausschlusskriterium).</p> <p>16. Strahlentherapie innerhalb von 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, mit Ausnahme einer palliativen Strahlentherapie in einem begrenzten Bereich, z. B. zur Behandlung von Knochenschmerzen oder einer lokal schmerzhaften Tumormasse.</p> <p>17. Verwendung von hämatopoetischen Kolonie-stimulierenden Wachstumsfaktoren (z. B. Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor [G-CSF], Granulozyten-</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor [GM-CSF], Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor [M-CSF]) ≤ 2 Wochen vor Beginn des Studienmedikaments. Die Patienten mussten eine Therapie mit hämatopoetischem Kolonie-stimulierendem Faktor ≥ 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen haben. Ein Erythrozyten-stimulierender Wirkstoff war erlaubt, solange er ≥ 2 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments begonnen wurde und der Patient nicht auf Erythrozyten-Transfusionen angewiesen war.</p> <p>18. Schwangere, wahrscheinlich schwangere oder stillende Frauen (wobei Schwangerschaft als der Zustand einer Frau nach der Empfängnis und bis zur Beendigung der Schwangerschaft definiert wurde).</p> <p>19. Frauen im gebärfähigen Alter, die mit einem nicht sterilisierten männlichen Partner sexuell aktiv waren, definiert als alle Frauen, die physiologisch in der Lage waren, schwanger zu werden, es sei denn, sie benutzten während der Studie und für 6 Monate nach der letzten Dosis des Studienmedikaments eine hochwirksame Verhütungsmethode; die Beendigung der Geburtenkontrolle nach diesem Zeitpunkt sollte mit einem verantwortlichen Arzt besprochen werden.</p> <p>20. Männliche Patienten mussten chirurgisch sterilisiert gewesen sein oder eine doppelte Barrieremethode zur Empfängnisverhütung von der Einschreibung bis zur Behandlung und für 6 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis des Studienmedikaments angewendet haben.</p> <p>21. Die Patienten durften nicht in eine frühere Tebentafusp-Studie eingeschlossen gewesen sein, unabhängig von der zugewiesenen Behandlungskohorte.</p>
4	Intervention	<p><u>Interventionen</u></p> <p>Tebentafusp wurde als flüssige Zubereitung zur Verdünnung vor der Verabreichung geliefert und über eine intravenöse Infusion über 15 bis 20 Minuten verabreicht. Jede Durchstechflasche war nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt und sollte nicht zur Behandlung von mehr als einem</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten für mehr als eine Dosis verwendet werden.</p> <p>Das Arzneimittel Tebentafusp 0,5 mg/ml wurde als sterile, gefrorene Lösung in Glasampullen geliefert. Detaillierte Anweisungen für die Zubereitung und Verabreichung der Dosis wurden im Handbuch der Studienapotheke gegeben.</p> <p><u>Behandlungsdauer</u></p> <p>Wöchentliche Behandlung mit 20 µg an Zyklus 1 Tag 1 (C1D1) und 30 µg an C1D8, danach: Dosis wie von der Kohorte bestimmt und danach ab C1D15 (siehe Abbildung 55).</p>
5	Zielsetzungen Spezifische Studienziele und Hypothesen	<p><u>Primäre Studienziele</u></p> <p><u>Phase-I-Dosis-Eskalation</u></p> <p>Identifizierung der maximal verträglichen Dosis und/oder der empfohlenen Phase-II-Dosis (engl. <i>recommended phase 2 dose</i>, RP2D) von Tebentafusp in der wöchentlichen empfohlenen Phase-II-Dosis-Intra-Patienten-Eskalation (engl. <i>RP2D-intra-patient escalation</i>, RP2D-IE)</p> <p><u>Phase-II-Dosis-Expansion</u></p> <p>Abschätzung der ORR nach unabhängiger zentraler Überprüfung (ICR) basierend auf RECIST v1.1 bei Patienten mit fortgeschrittenem uvealem Melanom, die mit der RP2D von Tebentafusp in der RP2D-IE behandelt wurden.</p> <p><u>Sekundäre Studienziele</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Beurteilung der Antitumor-Wirksamkeit von Tebentafusp mit den Parametern ORR (Phase I), OS, PFS, DCR, Zeit bis zum Ansprechen und DOR. - Charakterisierung der Sicherheit und Verträglichkeit von Tebentafusp im Dosis-Eskalationsschema für Patienten. - Charakterisierung des PK-Profiles von Tebentafusp als Einzelwirkstoff im Rahmen eines Dosis-Eskalationsschemas für Patienten. - Bewertung der Häufigkeit der Bildung von Anti-Tebentafusp-Antikörpern nach Mehrfachinfusionen von Tebentafusp im Rahmen der Dosis-Eskalation bei Patienten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>- Bestimmung der Rate und Dauer des geringfügigen Ansprechens (definiert als Tumoransprechen mit einer 10 % - 29 % - igen Reduktion der Summe der längsten Durchmesser (engl. <i>sum of the longest diameters</i>, SLD)).</p> <p>- Unerwünschte Ereignisse und Sicherheitsberichte.</p> <p><u>Explorative Studienziele</u></p> <p>- Beurteilung möglicher Prädiktoren für die Wirksamkeit von Tebentafusp.</p> <p>- Beurteilung des Tumoransprechens über die anfängliche Progression hinaus, bewertet durch modifizierten irRECIST.</p> <p>- Bestimmung der Immunantwort.</p> <p>- Beurteilung potenzieller pharmakodynamischer Veränderungen der peripheren Zytokinspiegel, die mit Tebentafusp im Rahmen der Dosis-Eskalation bei Patienten beobachtet werden.</p> <p>- Vergleich von MRT- und CT-Scans als bildgebende Modalität zur Bestimmung des Krankheitsstatus nach RECIST v1.1.</p> <p>- Bewertung der Auswirkungen der Behandlung und der Erkrankung auf die HRQoL bei Patienten, die mit Tebentafusp behandelt werden. Die HRQoL sollte mit dem EQ-5D-5L bewertet werden, um eine Beurteilung des Gesundheitszustands im Vergleich zu Bevölkerungsnormen zu ermöglichen, und mit dem EORTC QLQ-C30, um Einblicke in Domänen der krebspezifischen Patientengesundheit zu erhalten.</p> <p>- Beurteilung der Ansprechrate auf eine nachfolgende Krebstherapie.</p>
6	Zielkriterien Klar definierte primäre und sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen	<p><u>Primäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>Phase-I-Dosis-Eskalation Inzidenz der dosislimitierenden Toxizität</p> <p>Phase-II-Dosis-Expansion ORR nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <p>- ORR (Phase I), PFS, DCR, DOR, und Zeit bis zum Ansprechen gemäß RECIST v1.1.</p> <p>- Für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorten wurde die primäre Bewertung der tumorbasierten Endpunkte von einem ICR</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>bereitgestellt. Daten zur Beurteilung durch den Prüfarzt wurden ebenfalls für die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorte (primäre Beurteilung) und die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorten (sekundäre Beurteilung) erhoben</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtüberleben - Verträglichkeit: Dosisunterbrechungen, -reduzierungen und Dosisintensität aller verabreichten Mittel - Serum-PK-Parameter (z. B. AUC, C_{max}, t_{max}, t_{1/2}) - Untersuchungen zur Bildung von Anti-Tebentafusp-Antikörpern - Geringfügiges Ansprechen des Tumors (Reduzierung von 10 % bis 29 % des SLD) - Alle UEs, kodiert mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v22.0 - Die in dieser Studie bewerteten AESIs waren Zytokin-Freisetzungssyndrom (CRS), Hautausschlag und Leberfunktionstest (LFT)-Erhöhung <p><u>Explorative Wirksamkeitsmessgrößen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Expression von gp100, HLA-DR, PD-L1, Aktivierungsstatus von Tumor-Lymphozyten, ctDNA für somatische Mutationen (z. B. GNAQ, GNA11) und Infiltration von Myeloid-abgeleiteten Suppressorzellen und anderen Immunmarkern, die in Tumorbiopsien und peripherem Blut mit Antitumoraktivität ausgewertet wurden. - Änderungen des Serum-ctDNA-Spiegels der zirkulierenden Mutations-DNA in Reaktion auf die Behandlung - Änderungen der Serumzytokine, Chemokine und anderer Analyten - Tumoransprechen per modifiziertem irRECIST - Immunreaktionen (gemessen an der AUC) - Veränderungen von Serumzytokinen, Chemokinen (z. B. CXCL9, CXCL10), ctDNA für somatische Mutationen (z. B. GNAQ, GNA11) oder anderen Analyten in Reaktion auf die Behandlung - Vergleich von MRT und CT-Scan bei der Darstellung von Lebermetastasen bei uvealem Melanom - Bewertung der Auswirkungen der Behandlung und der Erkrankung auf die

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>HRQoL bei Patienten, die mit Tebentafusp behandelt wurden. Die HRQoL sollte mithilfe von 2 etablierten, von Patienten berichteten Ergebnisinstrumenten bewertet werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EQ-5D-5L, um eine Bewertung des Gesundheitszustands im Vergleich zu Bevölkerungsnormen zu ermöglichen - EORTC QLQ-C30, um einen Einblick in die Domänen der krebspezifischen Patientengesundheit zu erhalten - Bestes Ansprechen basierend auf der Beurteilung des Prüfers für eine anschließende Krebstherapie.
7	Fallzahlbestimmung (z.B. Ein- / Ausschlusskriterien)	<p>Der Phase-I-Teil der Studie hatte ein standardmäßiges 3 + 3 Dosis-Eskalations-Design. Nachdem der Dosis-Eskalations-Teil abgeschlossen und die maximal verträgliche Dosis (engl. <i>maximum tolerated dose</i>, MTD) bzw. die RP2D-IE identifiziert war, sollten zwei Phase-I-Dosis-Expansions-Kohorten mit mUM rekrutiert werden.</p> <p>Die Phase-II-Dosis-Expansionskohorte A sollte Patienten mit mUM in der Zweitlinienbehandlung nach Fortschreiten der Erkrankung nach systemischer Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor aufnehmen und etwa 20 Patienten rekrutieren.</p> <p>Die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte B sollte Patienten mit mUM in der Zweit- oder Drittlinienbehandlung mit bis zu einer vorangegangenen LDT-Linie rekrutieren und ca. 130 Patienten aufnehmen.</p> <p>In der Praxis gab es jedoch erhebliche Überschneidungen zwischen den Populationen von Kohorte A und Kohorte B, und es war nicht klar, dass die Patienten eindeutig zu einer der beiden Kohorten gehörten. Daher wurden im Studienbericht Daten für die einzelne kombinierte Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte vorgestellt. Diese Expansions-Kohorte wurde entwickelt, um die Sicherheit, Verträglichkeit und vorläufige Pharmakokinetik (PK) und Antitumor-Aktivität von Tebentafusp weiter zu charakterisieren.</p>
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	<p>Jeder Patient wurde in der Studie durch eine Nummer identifiziert, die zugewiesen wurde, als der Patient zum ersten Mal zum Screening angemeldet wurde. Die Patientenummer wurde als primärer Identifikator für den Patienten während der gesamten Teilnahme an der Studie</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>beibehalten. Die Patientennummer bestand aus der vom Sponsor zugewiesenen Zentrumsnummer und einem sequenziellen Patientennummern-Suffix, so dass jeder Patient in der gesamten Datenbank eindeutig nummeriert war. Die Patientennummern wurden vom Sponsor über ein interaktives Antwortsystem zum Zeitpunkt des Screenings zugewiesen.</p> <p>Patienten, die in den Phase-I-Teil der Studie aufgenommen wurden, wurden vom Sponsor der entsprechenden offenen Phase-I-Kohorte zugewiesen. Patienten, die in die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte aufgenommen wurden, wurden vom Sponsor zugewiesen. Die Zuweisungen wurden über ein interaktives Sprachdialogsystem für die Studie koordiniert.</p>
9	Verblindung	Nicht zutreffend, da es sich um eine Open-Label-Studie handelte.
10	<p>Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezeichnung der kleinsten Einheit, die analysiert wird, um Wirkungen der Intervention zu beurteilen (z. B. Person, Gruppe, Gemeinde) 	Bezeichnung der kleinsten Einheit: Patient
11	<p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Verwendete statistische Methoden zum Vergleich der Studiengruppen in Bezug auf die primäre(n) Wirksamkeitsvariable(n), einschließlich komplexer Methoden für korrelierte Daten • Verwendete statistische Methoden für zusätzliche Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen <p>Falls verwendet: Verwendete statistische Software oder Programme</p>	<p><u>Statistische Methoden</u></p> <p>Es wurde keine formale statistische Prüfung der Daten durchgeführt. Wo es angemessen war, wurden Konfidenzintervalle (KIs) dargestellt.</p> <p><u>Analyse der Population</u></p> <p>Alle Patienten, die ihre Haupteinwilligung gegeben hatten, wurden in dieser Studie berücksichtigt.</p> <p>Die Disposition der Patienten und die Abbrüche/Austritte sowie die Ein- und Ausschlusskriterien wurden für das Set "All Patients Enrolled" (ENR) dargestellt. Alle Protokollabweichungen wurden vor der primären und endgültigen Analyse vom Medical Monitor und ggf. anderen Teammitgliedern überprüft, und die als wichtig identifizierten Abweichungen wurden für das Gesamtanalyse-Set (engl. <i>Full Analysis Set</i>, FAS) aufgeführt.</p> <p><u>Handhabung fehlender Daten</u></p> <p>Fehlende Daten wurden wie im SAP beschrieben behandelt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Anbieter</p> <p>Alle Ableitungen wurden mit SAS v9.4 unter einem Windows-Betriebssystem durchgeführt.</p>
Ergebnisse		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Siehe Flow-Chart unter der Tabelle (Abbildung 55).</p> <p>Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten</p> <p>Von den 21 Patienten, die gescreent wurden, wurden 19 Patienten in 4 Kohorten aufgenommen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3 in Kohorte 1 mit 54 µg, - 6 in Kohorte 2 mit 64 µg, - 4 in Kohorte 3 mit 73 µg, und - 6 in Kohorte 4 mit 68 µg. <p>Alle 19 eingeschlossenen Patienten (100 %) erhielten das Studienmedikament, von denen 18 Patienten (94,7 %) das Studienmedikament absetzten und 1 Patient (5,3 %) in der Behandlung verblieb.</p> <p>Zum Datenstichtag betrug die Expositionsdauer für den Patienten, der in der Behandlung verblieb, 42,1 Monate.</p> <p>Der Hauptgrund für den Behandlungsabbruch war das Fortschreiten der Erkrankung (89,5 %).</p> <p>Zum Datenstichtag verblieben insgesamt 5 Patienten (26,3 %) in der Studie und 14 Patienten (73,7 %) beendeten die Studie (alle aufgrund von Tod).</p> <p>Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte</p> <p>Von den 148 gescreenten Patienten wurden 127 Patienten in den Phase-II-Dosis-Expansions-Teil der Studie aufgenommen.</p> <p>Alle 127 Patienten (100 %) erhielten das Studienmedikament, von denen 106 Patienten (83,5 %) die Behandlung mit dem Studienmedikament abbrachen und 21 Patienten (16,5 %) in der Behandlung verblieben.</p> <p>Der Hauptgrund für den Abbruch der Behandlung war das Fortschreiten der Erkrankung (70,1 %).</p> <p>Zum Stichtag der Datenerhebung blieben 53 Patienten (41,7 %) in der Studie und 74 Patienten (58,3 %) beendeten die Studie.</p> <p>Der Tod war die Hauptursache für den Studienabbruch (54,3 %).</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13	Aufnahme / Rekrutierung	Keine Angaben
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p>Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.2.1.</p> <p>Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten</p> <p>Alle Patienten waren weiß und etwa die Hälfte war weiblich (52,6 %), mit einem Durchschnittsalter von 56,5 Jahren (Spanne 34 bis 73 Jahre). Es gab einen höheren Anteil an Patienten, die < 65 Jahre alt waren (63,2 %), als an Patienten, die > 65 Jahre alt waren (36,8 %). Die Mehrheit der Patienten (73,7 %) hatte zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status-Score von 0. Insgesamt 57,9 % der Patienten hatten einen Ausgangswert der Laktatdehydrogenase (LDH) > ULN, 78,9 % der Patienten hatten einen Ausgangswert der absoluten Lymphozytenzahl (ALC) $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und 52,6 % der Patienten hatten einen Ausgangswert der alkalischen Phosphatase (ALP) > ULN; diese gelten als schlechte prognostische Indikatoren für mUM. Die demographischen Merkmale waren in den 4 Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten vergleichbar.</p> <p>Phase-II-Dosis-Expansionskohorte</p> <p>Die Mehrheit der Patienten war weiß (99,3 %) und etwa die Hälfte war weiblich (50,7 %), mit einem Durchschnittsalter von 60,4 Jahren (Spanne 25 bis 88 Jahre). Es gab einen höheren Anteil an Patienten, die < 65 Jahre alt waren (63,0 %) als an Patienten, die > 65 Jahre alt waren (37,0 %). Die Mehrheit der Patienten (70,1 %) hatte zu Beginn der Studie einen ECOG-Performance-Status-Score von 0. Insgesamt 58,3 % der Patienten hatten zu Beginn der Behandlung einen LDH-Wert > ULN, 80,3 % der Patienten hatten zu Beginn der Behandlung einen ALC-Wert $\geq 1,0 \times 10^9/l$ und 70,9 % der Patienten hatten zu Beginn der Behandlung einen ALP-Wert \leq ULN.</p>
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Nicht zutreffend.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	146 Patienten (100 %) wurden in beiden Studienphasen behandelt und in die ENR,

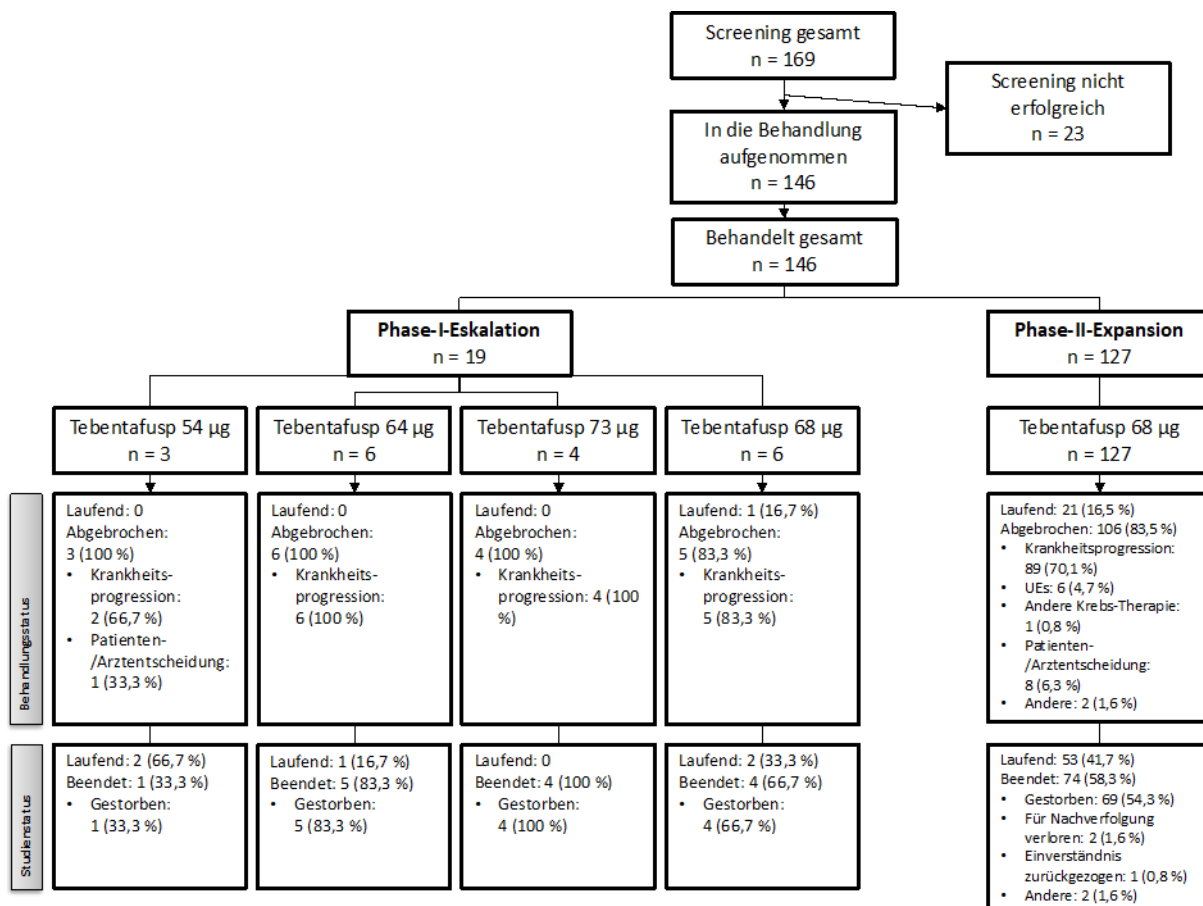
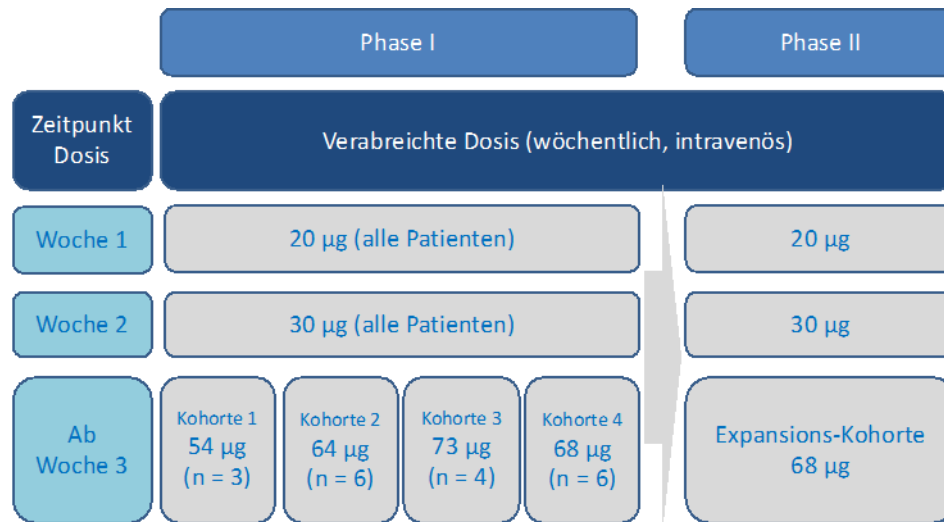
Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>das Sicherheits-Analyse-Set und das Gesamtanalyse-Set (FAS) aufgenommen. Davon wurden 19 Patienten in die Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten aufgenommen und 127 Patienten wurden behandelt und in die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte eingeschlossen.</p> <p>Das Per-Protokoll-Set (PPS) umfasste 126 Patienten (99,2 %) aus der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte.</p> <p>Ein Patient wurde aus dem PPS ausgeschlossen, da der Patient die nach dem Protokoll erforderlichen Nachbehandlungs-Scans bis zur PD nicht abgeschlossen hatte. Der Patient verweigerte die Durchführung von Nachbehandlungs-Scans (widerrief aber nicht formell seine Zustimmung).</p>
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.</p> <p><u>Primärer Wirksamkeits-Endpunkt:</u> Objektive Ansprechrate nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte Von den 127 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde eine Gesamtantwort (OR) von partieller Remission (PR) bei 6 Patienten (4,7 %) beobachtet (95 %-KI: 1,8 %; 10,0 %).</p> <p>Sensitivitätsanalyse der primären Wirksamkeitsvariablen in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte Von den 126 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde ein OR von PR bei 6 Patienten (4,8 %) beobachtet (95 %-KI: 1,8 %; 10,0 %). Diese Ergebnisse waren vergleichbar mit denen aus der primären Analyse der ORR für das FAS.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeits-Endpunkte:</u> Objektive Ansprechrate und Tumorkontrollrate für Patienten mit messbarer Erkrankung, Baseline nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR</p> <p>Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte Die Ergebnisse der ORR waren identisch mit denen, die oben dargestellt sind. Die Tumorkontrollrate (DCR) betrug 31,7 % (39 Patienten; 95 %-KI: 26,3 %; 40,7 %) nach \geq</p>

		<p>16 Wochen und 22,8 % (28 Patienten; 95 %-KI: 15,7 %; 31,2 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Objektive Ansprechrates und Tumorkontrollrate nach RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt</p> <p>Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten</p> <p>Von den 19 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde eine OR von PR bei 3 Patienten (15,8 %) beobachtet (95 %-KI: 3,4 %; 39,6 %). Die DCR betrug 63,2 % (12 Patienten; 95 %-KI: 38,4 %; 83,7 %) nach \geq 16 Wochen und 47,4 % (9 Patienten; 95 %-KI: 24,4 %; 71,1 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte</p> <p>Von den 127 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde eine OR von PR bei 9 Patienten (7,1 %) (95 %-KI: 3,3 %; 13,0 %) beobachtet. Die DCR betrug 33,1 % (42 Patienten; 95 %-KI: 25,0 %; 42,0 %) nach \geq 16 Wochen und 23,6 % (30 Patienten; 95 %-KI: 16,5 %; 32,0 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Objektive Ansprechrates und Tumorkontrollrate für Patienten mit messbarer Erkrankung bei Studienbeginn nach RECIST v1.1, bewertet durch den Prüfarzt</p> <p>Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten</p> <p>Von den 19 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde bei 3 von 17 Patienten (17,6 %) (95 %-KI: 3,8 %; 43,4 %) mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn eine OR von PR beobachtet. Die DCR betrug 64,7 % (11 Patienten; 95 %-KI: 38,3 %; 85,8 %) nach \geq 16 Wochen und 47,1 % (8 Patienten; 95 %-KI: 23,0 %; 72,2 %) nach \geq 24 Wochen.</p> <p>Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte</p> <p>Von den 127 Patienten, die das Studienmedikament erhielten, wurde bei 9 von 127 Patienten (7,1 %) (95 %-KI: 3,3 %; 13,0 %) mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn eine OR von PR beobachtet. Die DCR betrug 33,1 % (42 Patienten; 95 %-KI: 25,0 %; 42,0 %) nach \geq 16 Wochen und 23,6 % (30 Patienten; 95 %-KI: 16,5 %; 32,0 %) nach \geq 24 Wochen.</p>
--	--	---

		<p>Tumorkontrollrate nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR</p> <p>Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte</p> <p>Von den 127 Patienten hatten 57 Patienten (44,9 %) eine stabile Erkrankung (SD) nach ≥ 8 Wochen gemäß RECIST v1.1. Die DCR betrug 31,5 % (40 Patienten; 95 %-KI: 23,5 %; 40,3 %) nach ≥ 16 Wochen und 22,8 % (29 Patienten; 95 %-KI: 15,9 %; 31,1 %) nach ≥ 24 Wochen.</p> <p>Dauer des objektiven Ansprechens - Kaplan-Meier-Schätzungen nach RECIST v1.1, bewertet durch ICR und durch den Prüfer</p> <p>Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte</p> <p>Die mediane Dauer des objektiven Ansprechens betrug 8,7 Monate (95 %-KI: 5,6; 24,5) sowohl für das FAS als auch für das PPS. Von den 127 Patienten in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte betrug der geschätzte Prozentsatz der anhaltenden Responder 60,0 % (95 %-KI: 12,6 %; 88,2 %) nach 6 Monaten und 20,0 % (95 %-KI: 0,8 %; 58,2 %) nach 12 Monaten sowohl für das FAS als auch für das PPS.</p> <p>PFS</p> <p>Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte</p> <p>Das mediane PFS betrug 2,8 Monate (95 %-KI: 2,0 %; 3,7 %). Bei den 127 Patienten in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte betragen die geschätzten PFS-Raten 25,0 % (95 %-KI: 17,8 %; 32,9 %) nach 6 Monaten und 10,9 % (95 %-KI: 6,2 %; 17,2 %) nach 12 Monaten. Bei insgesamt 117 Patienten (92,1 %) trat das Ereignis der Krankheitsprogression (106 Patienten [83,5 %]) oder der Tod bei fehlender Krankheitsprogression (11 Patienten [8,7 %]) ein.</p> <p>Gesamtüberleben</p> <p>Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten</p> <p>Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 46,3 Monate (95 %-KI: 42,0; 47,8). Das mediane OS betrug 29,6 Monate (95 %-KI: 10,9; 42,2). 14 Patienten starben und 5 Patienten wurden aus jedwedem Grund zensiert. Die OS-Raten betragen 73,7 % (95 %-KI: 47,9 %; 88,1 %) nach 12 Monaten und 63,2 % (95 %-KI: 47,9 %; 88,1 %) nach 24 Monaten.</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte</p> <p>Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 19,6 Monate (95 %-KI: 16,0; 22,2). Das mediane OS betrug 16,8 Monate (95 %-KI: 12,9; 21,3). 69 Patienten starben und 58 Patienten wurden aus jedwedem Grund zensiert. Bei den 127 Patienten in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte betrug die OS-Rate 61,8 % (95 %-KI: 52,6 %; 69,8 %) nach 12 Monaten und 37,0 % (95 %-KI: 26,5 %; 47,5 %) nach 24 Monaten.</p>
18	Zusätzliche Analysen	<p>Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.4.</p> <p>Für die Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte wurden Subgruppenanalysen zu BOR, OS und PFS, wie vom ICR für die FAS bewertet, durchgeführt. Subgruppenanalysen wurden nicht für DOR ausgewertet, da die Anzahl der objektiven Responder (6 Patienten) gemäß der Definition von RECIST v1.1 durch den ICR zu gering war.</p> <p>Die folgenden Subgruppen von Interesse werden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 65 versus ≥ 65 Jahre) - Geschlecht - Baseline ECOG (Grad 0 vs. Grad ≥ 1) - Baseline LDH (≤ ULN versus > ULN) - Größte Lebermetastase - Baseline ALP (≤ ULN versus > ULN)
19	Unerwünschte Wirkungen	<p>Details siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.3.</p> <p>Bei allen 146 Patienten (100 %) traten während der Studie UEs auf. Weder in den Phase-I-Dosis-Eskalations-Kohorten noch in der Phase-II-Dosis-Expansions-Kohorte traten UEs auf, die zu Todesfällen führten.</p>
<p>a: nach TREND 2004 (Des Jarlais et al. 2004)</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar



UEs: unerwünschte Ereignisse

Abbildung 55: Flow-Chart Studie IMCgp100-102

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-427 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMCgp100-202

Studie: IMCgp100-202

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-202, EudraCT: 2015-003153-18, Version 1.0, Final, 13 April 2021	CSR
IMCgp100-202 Statistical Analysis Plan 3.0 10/28/2020 VV-TMF-11062 1.0	SAP
Clinical Study Protocol IMCgp100-202 Version 6.0, 11-JUN-2021, Amendment 5	CSP

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Die fehlende Verblindung kann den primären Endpunkt der Studie, das Gesamtüberleben, nicht beeinflussen. Daten zur Pharmakokinetik und zu den unerwünschten Ereignissen werden ebenfalls nicht beeinflusst. Es können jedoch Daten, die subjektiv erhoben oder interpretiert werden, beeinflusst werden. Dazu gehören unter anderem die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die klinische Ansprechrate. Das Hauptergebnis der Studie ist somit nicht potenziell verzerrt.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Der Eintritt des Todes ist ein objektives Kriterium, dessen Beurteilung frei von Subjektivität erfolgen kann. Die Analyse der Daten erfolgte nach dem ITT-Prinzip.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann potenziell nicht frei von Subjektivität gemessen werden.
Die Berichterstattung der Prüfarzte ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt.

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann potenziell nicht frei von Subjektivität gemessen werden. Die Berichterstattung der Prüfarzte ist durch das Open-Label-Design potenziell verzerrt.

Endpunkt: Sicherheit und Verträglichkeit**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

In Anbetracht der unterschiedlichen Toxizitätsmuster bei der ersten Infusion der untersuchten Wirkstoffe (Tebentafusp versus Vergleichstherapie Dacarbazin, Ipilimumab oder Pembrolizumab) wurde das Open-Label-Design gewählt, da die Behandlungszuweisung nicht verblindet werden konnte.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse sind per se patientenrelevant und auch in der Bewertung des individuellen Ereignisses nicht verzerrt. Der Endpunkt lässt keine Interpretationsspielräume zu, da unerwünschte Ereignisse eindeutig definiert sind.

Tabelle 4-428 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie IMCgp100-102

Studie: IMCgp100-102

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
CLINICAL STUDY REPORT: IMCgp100-102, Version 1.0, Final, 08 Feb 2021	CSR

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)****5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um einen klar feststellbaren, dichotomen Endpunkt.

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

Endpunkt: Sicherheit (UEs)**5. Verblindung der Endpunkterheber**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine Open-Label-Studie.

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse werden nach klar definierten, verzerrungsfreien Kriterien erfasst.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
