

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Cemiplimab (LIBTAYO®)

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Modul 4 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.07.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	17
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	18
4.2 Methodik	28
4.2.1 Fragestellung	28
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	31
4.2.3 Informationsbeschaffung	35
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	35
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	35
4.2.3.3 Suche in Studienregistern	37
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	38
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	40
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	40
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	41
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	58
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	59
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	61
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	66
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	67
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern	70
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	70
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	71
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	73
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	74
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	74
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	77
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	77
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	78
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	78

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	78
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	78
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	79
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	79
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	81
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	81
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	82
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	83
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	83
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	84
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	84
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	84
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	84
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	86
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	91
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	93
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	93
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	105
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	106
4.3.2.3.3.1	Gesamtüberleben (OS) – weitere Untersuchungen	107
4.3.2.3.3.2	Progressionsfreies Überleben (PFS) – weitere Untersuchungen ..	112
4.3.2.3.3.3	Tumoransprechen – weitere Untersuchungen	114
4.3.2.3.3.4	Dauer des Ansprechens (DOR) – weitere Untersuchungen	119
4.3.2.3.3.5	Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	124
4.3.2.3.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	139
4.3.2.3.3.7	Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE) – weitere Untersuchungen	150
4.3.2.3.3.8	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	154
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	168
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	173
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	173
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	176
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	182
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	182
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	182
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	183

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	183
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten	183
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	184
4.7 Referenzliste.....	185
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	190
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....	207
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	211
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....	214
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	344
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	355

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulationen A und B1)	20
Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B2).....	21
Tabelle 4-3: Darstellung der Ergebnisse des historischen Vergleichs für Studie R2810-ONC-1540 und DeCOG (ohne Vortherapie)	24
Tabelle 4-4: Darstellung der Ergebnisse des historischen Vergleichs für Studie R2810-ONC-1540 und DeCOG (mit Vortherapie).....	25
Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulationen A und B1).....	32
Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B2).....	33
Tabelle 4-7: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation	42
Tabelle 4-8: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation	43
Tabelle 4-9: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab	45
Tabelle 4-10: Objektives Tumoransprechen des mcSCC nach RECIST 1.1-Kriterien	48
Tabelle 4-11: Objektives Tumoransprechen des mcSCC auf Basis der Teilendpunkte nach den RECIST 1.1-Kriterien.....	49
Tabelle 4-12: Objektives Tumoransprechen des lacSCC nach WHO-Kriterien.....	50
Tabelle 4-13: Objektives klinisches Gesamtansprechen des lacSCC auf Basis der Teilendpunkte im Rahmen medizinischer Digitalfotografie	50
Tabelle 4-14: Komposit-Ansprechen bei mcSCC und lacSCC.....	51
Tabelle 4-15: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1540.....	60
Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-17: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-19: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	73

Tabelle 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	75
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	76
Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	79
Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	79
Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	80
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	80
Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	80
Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	82
Tabelle 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	83
Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	83
Tabelle 4-36: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-37: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	86
Tabelle 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT	92
Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT	94
Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-42: Demografische Charakterisierung der Studienpopulation der Studie R2810-ONC-1540 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-43: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation der Studie R2810-ONC-1540 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	97
Tabelle 4-44: Demografische Charakterisierung der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen (Studie R2810-ONC-1540) und der DeCOG-Kohortenstudie.....	103

Tabelle 4-45: Krankheitsspezifische Charakterisierung der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen (Studie R2810-ONC-1540) und der DeCOG-Kohortenstudie.....	104
Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	106
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der DeCOG-Kohortenstudie	107
Tabelle 4-48: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen	107
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	108
Tabelle 4-50: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (Kaplan-Meier-Schätzer)	109
Tabelle 4-51: Ergebnisse für OS aus der DeCOG-Kohortenstudie – weitere Untersuchungen.....	110
Tabelle 4-52: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS - ECOG-PS 0/1 - weitere Untersuchungen	111
Tabelle 4-53: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS - ECOG-PS 0/1/nb - weitere Untersuchungen	111
Tabelle 4-54: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen.....	112
Tabelle 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	113
Tabelle 4-56: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (Kaplan-Meier-Schätzer)	113
Tabelle 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen – weitere Untersuchungen.....	115
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	116
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	117
Tabelle 4-60: Ergebnisse für ORR aus der DeCOG-Kohortenstudie – weitere Untersuchungen.....	118
Tabelle 4-61: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt ORR - ECOG-PS 0/1 - weitere Untersuchungen	118
Tabelle 4-62: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt ORR - ECOG-PS 0/1/nb - weitere Untersuchungen	119
Tabelle 4-63: Operationalisierung des Endpunkts DOR – weitere Untersuchungen.....	119
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DOR – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	120
Tabelle 4-65: Ergebnisse für DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w.....	121
Tabelle 4-66: Ergebnisse für DOR aus der DeCOG-Kohortenstudie – weitere Untersuchungen.....	122

Tabelle 4-67: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt DOR – ECOG-PS 0/1 – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-68: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt DOR – ECOG-PS 0/1/nb – weitere Untersuchungen.....	123
Tabelle 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen.....	124
Tabelle 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	125
Tabelle 4-71: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Symptomskalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	125
Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität – Krankheitsbedingte Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w.....	130
Tabelle 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen	139
Tabelle 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	140
Tabelle 4-75: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	141
Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	144
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen.....	150
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	151
Tabelle 4-79: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (Kaplan-Meier-Schätzer)	151
Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	155
Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	156
Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w .	157
Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (DCR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w .	158
Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (DDCR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	159

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (TTR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w..	160
Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	161
Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	162
Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten SUE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	163
Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten schweren UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	164
Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten UE mit Therapieabbruch) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	165
Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten zum Tode führenden Ereignis) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	166
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w	167
Tabelle 4-93: Darstellung der Ergebnisse des historischen Vergleichs für Studie R2810-ONC-1540 und DeCOG (ohne Vortherapie)	178
Tabelle 4-94: Darstellung der Ergebnisse des historischen Vergleichs für Studie R2810-ONC-1540 und DeCOG (mit Vortherapie)	179
Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	182
Tabelle 4-96: Liste der eingeschlossenen Studien	185
Tabelle 4-97: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase	191
Tabelle 4-98: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline	192
Tabelle 4-99: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials	193
Tabelle 4-100: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews	194
Tabelle 4-101: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase	195
Tabelle 4-102: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline	196
Tabelle 4-103: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials	197

Tabelle 4-104: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews	198
Tabelle 4-105: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes in Embase	198
Tabelle 4-106: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes in Medline	200
Tabelle 4-107: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes in Cochrane Central Register of Controlled Trials	201
Tabelle 4-108: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes in Cochrane Database of Systematic Reviews	202
Tabelle 4-109: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC in Embase.....	203
Tabelle 4-110: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC in Medline	204
Tabelle 4-111: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC in Cochrane Central Register of Controlled Trials	205
Tabelle 4-112: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC in Cochrane Database of Systematic Reviews.....	206
Tabelle 4-113: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	207
Tabelle 4-114: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	207
Tabelle 4-115: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	208
Tabelle 4-116: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund.....	208
Tabelle 4-117: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov	209
Tabelle 4-118: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP.....	209
Tabelle 4-119: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR	209
Tabelle 4-120: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund.....	210
Tabelle 4-121: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel.....	211
Tabelle 4-122: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT TPC.....	212
Tabelle 4-123: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC	213
Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R2810-ONC-1540	344

Tabelle 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	356

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	68
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der systemischen antineoplastischen ZVT	89
Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC	90
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018	110
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018	114
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018	122
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Erschöpfung / Fatigue) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018	134
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Übelkeit und Erbrechen) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018	135
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Schmerz) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018	135
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Atemnot) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018	136
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Insomnie) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018	136
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Appetitverlust) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018	137

Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Obstipation) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018.....	137
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Diarrhö) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018.....	138
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Finanzielle Probleme) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018.....	138
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018.....	147
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physische Funktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018.....	147
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rollenfunktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018.....	148
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Emotionale Funktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018.....	148
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Kognitive Funktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018.....	149
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Soziale Funktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018.....	149
Abbildung 4-24: Flow Chart der Studie R2810-ONC-1540	354

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ADA	Anti-drug Antibody Analysis Set
AJCC	American Joint Committee on Cancer
ALK	Anaplastische Lymphomkinase
ALP	Alkalische Phosphatase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenanzahl (absolute neutrophil count)
BCC	Basalzellkarzinom (basal cell carcinoma)
BMI	Body mass index
BOR	Bestes Gesamtansprechen (best overall response)
BSC	Best-Supportive-Care
CHMP	Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use)
CLL	Chronische lymphatische Leukämie
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Komplettes Ansprechen (complete response)
CrCl	Kreatinin-Clearance (creatinine clearance)
cSCC	Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma)
CT	Computertomographie
CTCAE	Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
CTLA-4	Zytotoxisches T-Zell-Antigen 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)
DCR	Krankheitskontrollrate (disease control rate)
DDCR	Andauernde Krankheitskontrollrate (durable disease control rate)
DeCOG	Dermatologic Cooperative Oncology Group
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DOR	Dauer des Ansprechens (duration of response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (epidermal growth factor receptor)

Abkürzung	Bedeutung
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30
FAS	Full Analysis Set
FFPE	In Paraffin eingebettet (paraffin-embedded)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute Klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life)
ICRC	Unabhängiges zentrales Review-Komitee (Independent Central Review Committee)
IgG4	Immunglobulin-G4
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
irAE	Immunreaktionen (immune-related adverse events)
ICRC	Unabhängiges zentrales Review-Komitee (Independent Central Review Committee)
ITT	Intention to treat
i.v.	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
lacSCC	Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma)
LD	Längster Durchmesser
LKM	Lymphknotenmetastasen
mAb	Monoklonaler Antikörper (monoclonal antibody)
mcSCC	Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma)
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
MRT	Magnetresonanztomographie
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert

Abkürzung	Bedeutung
NA	Nicht zutreffend (not (applicable))
nb	Nicht berichtet
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht berechenbar (not evaluable)
OR	Odds Ratio
ORR	Objektive Ansprechrates (objective response rate)
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PD	Krankheitsprogression (progressive disease)
PD-1	Programmierter Zelltod Protein 1 (programmed cell death protein 1)
PD-L1	PD-Ligand 1 (programmed death)
PD-L2	PD-Ligand 2 (programmed death)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)
PHII-Arm	Behandlungsarms der Phase II-Studie R2810-ONC-1540
PK	Pharmakokinetik
PKA	Pharmacokinetic Analysis Set
PR	Partielles Ansprechen (partial response)
PRO	Patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes)
PT	Bevorzugter Begriff (preferred term)
q2w	Alle zwei Wochen
q3w	Alle drei Wochen
q4w	Alle vier Wochen
QoL	Lebensqualität (quality of life)
RCT	Randomized controlled trial/s
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
RR	Relatives Risiko (relative risk)
s.c.	Subkutan
SAF	Safety Analysis Set
SAG	Scientific Advisory Group for Oncology
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stabile Erkrankung (stable disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse (system organ class)

Abkürzung	Bedeutung
StD	Standardabweichung (standard deviation)
STE	Surrogate Threshold Effect
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se
TNM	Primärtumor/regionäre Lymphknoten/Fernmetastasen (Tumor/Node/Metastasis)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Zeit bis zum Ansprechen (time to response)
UE	Unerwünschte/s Ereignis/se
ULN	Oberer Grenzwert des Normalbereichs (upper limit of normal)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) legte im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs. 1 der Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) auf Grundlage des Anwendungsgebietes zwei Teilpopulationen mit der dazugehörigen zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) fest (G-BA 2018). Daraus lassen sich die folgenden Fragestellungen ableiten:

Fragestellung A:

- Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom (cSCC, cutaneous squamous cell carcinoma) ohne medikamentöse Vortherapie gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Fragestellung B:

- Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Datenquellen

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ergeben sich aus den beiden Fragestellungen die folgenden Teilpopulationen:

- Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne medikamentöse Vortherapie, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen
- Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, und die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen

Aufgrund einer Vielzahl von Fallberichten sowie der Einschätzungen der medizinischen Experten (vgl. Modul 3.1.2) sieht Sanofi für einen Teil der Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die Behandlung mit Immuntherapeutika als geeignetere Therapieoption an, als eine Versorgung lediglich mit BSC. Dies führt zu einer Teilung der medikamentös vorbehandelten Patientengruppe B in Patienten, die für eine weitere antineoplastische Therapie mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Ansatz in Betracht kommen (Patientenpopulation B1) und

Patienten, die tatsächlich nur noch mit BSC behandelt werden können (Patientenpopulation B2).

Für das fortgeschrittene cSCC gibt es derzeit keine zugelassene systemische Therapiealternative. Infolgedessen orientiert sich die ZVT für Teilpopulation A, eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, am allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Als potenzielle medikamentöse Behandlungsschemata führt der G-BA 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien oder auch Regime mit Methotrexat, Bleomycin, Cetuximab und Immuntherapeutika an. Zudem wurde die Monotherapie mit Cisplatin explizit ausgeschlossen (G-BA 2018).

In Erweiterung der vom G-BA bestimmten Festlegungen hinsichtlich der Patientenpopulationen und zugehörigen ZVT, werden nach der im vorstehenden Abschnitt ausgeführten ausführlichen Begründung der weiteren Unterteilung der Teilpopulation B in die Teilpopulationen B1 und B2 die vom G-BA definierten ZVT im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers von Cemiplimab wie folgt zugeordnet:

ZVT für Teilpopulation B1:

- eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes entsprechend den Vorgaben des G-BA (G-BA 2018)

ZVT für Teilpopulation B2:

- BSC

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entsprechend der AM-NutzenV dargestellt (BMJV 2017).

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab erfolgt anhand der bestverfügbaren klinischen Evidenz.

Die von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) empfohlene Zulassung von Cemiplimab basiert auf Ergebnissen der klinischen Phase I-Studie R2810-ONC-1423 und der pivotalen klinischen Phase II-Studie R2810-ONC-1540 (EMA 2019).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellungen geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Publikationstyp sowie Sprache. Da zur Nutzenbewertung weder randomisierte kontrollierte Studien (randomized controlled trial/s, RCT) noch nicht randomisierte vergleichende Studien für Cemiplimab vorliegen, werden die

Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend Abschnitt 4.3.2.3 zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt (Tabelle 4-1, Tabelle 4-2).

Tabelle 4-1: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulationen A und B1)

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	• Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und ECOG-PS 0/1 ohne medikamentöse Vortherapie, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen (Teilpopulation A) • Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und ECOG-PS 0/1 mit Krankheitsprogression nach medikamentöser Vortherapie, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, sich aber für eine weitere medikamentöse Therapie eignen (Teilpopulation B1)	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	Systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	A3	Andere Behandlung als systemische antineoplastische Therapie
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); i.v.: Intravenös; q3w: Alle drei Wochen				

Tabelle 4-2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B2)

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und ECOG-PS 0/1 mit Krankheitsprogression nach medikamentöser Vortherapie, die nicht für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie, sondern nur für eine rein palliative Behandlung im Sinne einer BSC in Betracht kommen	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	BSC	A3	Andere Vergleichstherapie, kurative Operation, kurative Strahlentherapie
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, laufende oder abgeschlossene Studie ohne verfügbare Ergebnisse
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
BSC: Best-Supportive-Care; cSCC: Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); i.v.: Intravenös; q3w: Alle drei Wochen				

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

Cemiplimab erhielt am 28. Juni 2019 von der Europäischen Kommission auf Grundlage der Ergebnisse aus der klinischen Studie R2810-ONC-1540 und basierend auf dem Pharmakokinetik-Modell zur Bioäquivalenz der gewichtsunabhängigen Dosierung von 350 mg q3w und der gewichtsadaptierten Dosierung von 3 mg/kg eine bedingte Zulassung für die Formulierung 350 mg q3w (EK 2019). Die in diesem Zulassungsverfahren verwendeten Daten zur gewichtsunabhängigen Dosierung von 350 mg q3w der vorgenannten Studie werden auch zur Darstellung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Rahmen des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung berücksichtigt. Da es sich bei der Studie um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie handelt, entfällt die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte entsprechend der G-BA-Vorgaben sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. Auf die Komplettierung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird daher verzichtet.

Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) beschriebenen, nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Studie R2810-ONC-1540, wurden anhand der Items 1 bis 22 des Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design (TREND)-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Die Studienmethoden u. a. mit Beschreibung der Patientenpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien), Intervention, Zielen und Zielkriterien, Fallzahlbestimmung sowie statistischen Methoden sind in den Items 3 bis 11, die Studienergebnisse mit Patientenfluss (Flow-Chart) in den Items 12 bis 18 abgebildet.

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Beginn der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie R2810-ONC-1540 wurden beschrieben.

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie R2810-ONC-1540 sind Interaktionstests nicht durchführbar. Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgte daher rein deskriptiv in tabellarischer Form (vergl. Abschnitt 4.3.2.3.3.8).

Untersuchungsergebnisse aus vergleichenden Studien zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellungen lagen aufgrund des einarmigen Designs der Zulassungsstudie nicht vor. Daher war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich. Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der ZVT wurde ein nicht-adjustierter (historischer oder naiver) indirekter Vergleich durchgeführt, bei dem die Ergebnisse der nicht-kontrollierten Phase II-Studie R2810-ONC-1540 und der nicht-interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie der Dermatologic Cooperative Oncology Group (DeCOG) verglichen wurden. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms in beiden Studien wurde ein nicht-adjustierter Vergleich der relevanten Studienarme durchgeführt. Dieses Vorgehen stellt die bestmögliche Evidenz dar, erlaubt jedoch nur eingeschränkte Interpretation.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, erfolgt auf Basis der Phase II-Studie R2810-ONC-1540. Da die Studie R2810-ONC-1540 eine hochwertige nicht-randomisierte, unkontrollierte Studie ist, wird der Zusatznutzen gegenüber den vom G-BA bestimmten ZVT in den beiden relevanten Teilpopulationen, Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie (Teilpopulation A) und Patienten mit systemischer antineoplastischer Vortherapie (Teilpopulation B1) über einen nicht-adjustierten (historischen) indirekten Vergleich dargestellt. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich steht eine spezifisch zum Zweck des historischen Vergleichs extrahierte und an die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie R2810-ONC-1540 angepasste Selektion von Patienten aus der retrospektiven nicht-interventionellen DeCOG-Kohortenstudie zur Verfügung. Das DeCOG-Register enthält Patienten aus Deutschland und Österreich und ist somit geeignet, die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Therapie, eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Teilpopulation A) und BSC (Teilpopulation B), gemäß dem deutschen Versorgungskontext wiederzugeben. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich steht aufgrund der Unterschiede in der Datenerhebung zwischen longitudinalen Registern und klinischen Zulassungsstudien nur eine limitierte Anzahl an Endpunkten zur Verfügung, deren Operationalisierung ausreichend ähnlich ist, um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich zu ermöglichen. Im vorliegenden Dossier konnte für folgende Endpunkte ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden:

- Gesamtüberleben (OS)
- Objektive Ansprechrates (ORR)
- Dauer des Ansprechens (DOR)

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

Tabelle 4-3: Darstellung der Ergebnisse des historischen Vergleichs für Studie R2810-ONC-1540 und DeCOG (ohne Vorthherapie)

Endpunkt	ECOG-PS 0/1			ECOG-PS 0/1/nb		
	Ergebnissicherheit					
	Indirekte Differenz [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	Indirekte Differenz [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Mortalität						
Überlebensrate		---	---		---	---
4 Monate	-1,6 [-16,4; 13,2]			-7,8 [-22,6; 7,0]		
6 Monate	1,3 [-14,5; 17,1]			-10,5 [-26,2; 5,3]		
8 Monate	1,3 [-14,5; 17,1]			-10,5 [-26,2; 5,3]		
12 Monate	-24,8 [-48,3; -1,2]			-22,8 [-46,4; 0,7]		
ORR (CR oder PR)	---	0,70 [0,18; 2,71]	0,79 [0,22; 2,84]	---	0,65 [0,21; 1,96]	0,75 [0,26; 2,13]
DOR						
Anteil Patienten ^a		---	---		---	---
4 Monate	0,0 [-63,6; 63,6]			-20,0 [-83,6; 43,6]		
6 Monate	9,1 [-24,3; 42,5]			-10,9 [-44,3; 22,5]		
8 Monate	9,1 [-24,3; 42,5]			-10,9 [-44,3; 22,5]		
12 Monate	NE			NE		
a: Anteil Patienten ohne Ereignis						
CR: Komplettes Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; nb: Nicht berichtet; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrte (objective response rate); PR: Partielles Ansprechen (partial response); RR: Relatives Risiko (relative risk)						
Quelle: (Sanofi 2019b)						

Tabelle 4-4: Darstellung der Ergebnisse des historischen Vergleichs für Studie R2810-ONC-1540 und DeCOG (mit Vorthherapie)

Endpunkt	ECOG-PS 0/1			ECOG-PS 0/1/nb		
	Ergebnissicherheit					
	Indirekte Differenz [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	Indirekte Differenz [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Mortalität		---	---		---	---
Überlebensrate						
4 Monate	15,0 [-8,8; 38,8]			2,5 [-21,3; 26,3]		
6 Monate	-30,0 [-56,1; -3,9]			-21,7 [-47,8; 4,4]		
8 Monate	-30,0 [-56,1; -3,9]			-21,7 [-47,8; 4,4]		
12 Monate	-20,0 [-53,6; 13,6]			-11,7 [-45,3; 21,9]		
ORR (CR oder PR)	---	0,29 [0,01; 6,93]	0,41 [0,03; 5,45]	---	0,08 [0,00; 1,52]	0,12 [0,01; 1,93]
DOR		---	---		---	---
Anteil Patienten						
4 Monate	NE			NE		
6 Monate	NE			NE		
8 Monate	NE			NE		
12 Monate	NE			NE		

a: Anteil Patienten ohne Ereignis

CR: Komplettes Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; nb: Nicht berichtet; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); PR: Partielles Ansprechen (partial response); RR: Relatives Risiko (relative risk)

Quelle: (Sanofi 2019b)

Insbesondere das OS ist trotz der methodischen Unterschiede zwischen beiden Studiendesigns objektiv und mit einer sehr vergleichbaren Ergebnissicherheit erhebbar, sodass dieser patientenrelevante Endpunkt auch im Rahmen eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs sinnvoll interpretierbar ist. Für die objektive Ansprechrate liegen positive Ergebnisse aus der Phase II-Studie R2810-ONC-1540 für Cemiplimab vor. Um die ORR Ergebnisse im patientenindividuellen Kontext besser erfassen zu können, wurde dem Dossier die im Rahmen der Studie gemäß Studienprotokoll erstellte Fotodokumentation beigelegt. Anhand dieser Dokumentation ist eine bessere Beurteilung der patientenindividuellen Effektivität der Behandlung mit Cemiplimab möglich und macht deren immense klinische Bedeutung für die teilweise schwerstbetroffenen Patienten offenkundig. Für die nicht-interventionelle retrospektive DeCOG-Kohortenstudie kann nicht auf eine ähnlich umfangreiche und aussagekräftige Auswertung der ORR zurückgegriffen werden. Zudem sind die Angaben zur DOR in der Registerstudie nur für einen kleinen Teil der Patienten vorhanden, sodass eine sinnvolle Interpretation des Endpunkts DOR nicht gewährleistet ist.

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten im Rahmen der DeCOG-Kohortenstudien erhoben, sodass kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte. Dementsprechend wird die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ebenso verhindern die methodischen Unterschiede bei der Erfassung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zwischen Zulassungsstudien und Registerstudien aus dem Versorgungsalltag, dass diese Kategorie für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden kann. Grundsätzlich ist durch das engmaschigere Monitoring im Rahmen einer Zulassungsstudie mit einer Verzerrung der Erfassung der Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte zuungunsten von Cemiplimab zu rechnen. Dementsprechend wird die Kategorie Nebenwirkungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Eine Aufstellung der Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs findet sich in Tabelle 4-3 und Tabelle 4-4.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, sind die Ergebnisse des OS zu berücksichtigen. Zusätzlich wird der Zusatznutzen durch die patientenindividuellen Ergebnisse für die ORR anhand der Fotodokumentation eindrücklich gestützt.

Die Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS zeigten für die vortherapierten Patienten mit ECOG-PS 0/1 nach sechs und acht Monaten sowie für die nicht vortherapierten Patienten nach 12 Monaten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Cemiplimab. Zu den anderen Zeitpunkten liegt ein eindeutiger Trend zugunsten von Cemiplimab vor, sowohl für Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie als auch für Patienten mit Vortherapie. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die aus der Kohortenstudie für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich zur Verfügung standen, findet sich eine sehr breite Spanne der 95 %-KI, sodass die Ergebnisse bei der vorliegenden Power keine statistische Signifikanz erreichen konnten, jedoch unstrittig eine patientenrelevante Verbesserung darstellen. Cemiplimab führt demnach gegenüber der ZVT, antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, zu einer bedeutsamen Verbesserung der Behandlung für diese sehr schwere Tumorerkrankung. Es besteht ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitigem Fehlen zugelassener Therapieoptionen für die betroffenen Patienten. Das Ausmaß des Zusatznutzens anhand des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs, basierend auf den teilweise signifikanten Vorteilen und dem ansonsten eindeutigen positiven Trend im objektiven Endpunkt OS, ist als „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ einzustufen. Allerdings ist hierbei auch auf die deutlich sichtbare Verbesserung der Lebenssituation der Patienten aufgrund der Therapie hinzuweisen. Durch das Ansprechen auf die Therapie mit Cemiplimab werden die teilweise sehr starken äußerlichen Entstellungen an gut sichtbaren, betroffenen Körperregionen wie dem Gesicht, dem Kopf-Hals-Bereich oder den Handoberflächen vollumfänglich reduziert und die damit verbundenen physischen und psychischen Einschränkungen sowie die Benachteiligung im sozialen Umfeld bedeutsam verbessert. Dies verdeutlichen eindrücklich die in Modul 3.2.1 gezeigten Patientenbilder sowie die in Modul 5 vollumfänglich enthaltene Fotodokumentation, die zum einen die deutlich sichtbaren Läsionen und Ulzerationen im Gesicht zu Beginn der Behandlung zeigen und zum anderen deren erheblichen Rückgang unter der Therapie mit Cemiplimab erkennen lassen. Es muss daher neben dem rein methodisch abgeleiteten „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ zusätzlich von einem großen klinischen und für die Patienten hochrelevanten Nutzen ausgegangen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich somit gegenüber der ZVT, systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (für Teilpopulationen A und B1), bedingt durch die methodische Unsicherheit, die einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich inhärent ist, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cemiplimab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Neben der hier dargestellten Datenlage sollte jedoch zudem der klinisch relevante Zusatznutzen berücksichtigt werden, der durch das Ansprechen auf die Therapie mit Cemiplimab erzielt wird und der vor allem durch die Fotodokumentation nachdrücklich verdeutlicht wird.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

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.

Cemiplimab (LIBTAYO®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen (Sanofi 2019a).

Der G-BA legte im Rahmen des Beratungsgesprächs gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV auf Grundlage des Anwendungsgebietes zwei Teilpopulationen mit der dazugehörigen ZVT fest (G-BA 2018). Daraus lassen sich die folgenden Fragestellungen ableiten:

Fragestellung A:

- Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne medikamentöse Vortherapie gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Fragestellung B:

- Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Nutzens bzw. des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, gegenüber der vom G-BA definierten ZVT hinsichtlich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen zu bewerten?

Patientenpopulation

Für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens ergeben sich aus den beiden Fragestellungen die folgenden Teilpopulationen:

- Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne medikamentöse Vortherapie, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen
- Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, und die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen

Die internationalen Leitlinien sehen eine systemische antineoplastische Behandlung bei fortgeschrittenem cSCC auch in der Zweitlinie nach Versagen von Mono- oder Polychemotherapien indiziert (Stratigos 2015). Gestützt wird diese Empfehlung dadurch, dass trotz geringer Evidenz aus klinischen Studien zum cSCC die bei Patienten in verwandten Anwendungsgebieten wirksamen systemischen Therapien auch für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC eine geeignete Behandlungsoption, vornehmlich im Rahmen klinischer Studien, darstellen (NCCN 2018; Stratigos 2015). Als Therapieoptionen kommen insbesondere Immuntherapeutika in Betracht, wie die Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors (epidermal growth factor receptor, EGFR), Cetuximab und Panitumumab, sowie die Immun-Checkpoint-Inhibitoren des programmierten Zelltod Protein 1 (programmed cell death protein 1, PD-1), Pembrolizumab und Nivolumab, oder der Inhibitor des zytotoxischen T-Zell-Antigen-4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4), Ipilimumab.

Wenngleich keiner der genannten Wirkstoffe eine Zulassung in der Indikation (fortgeschrittenes) cSCC besitzt, bestätigen zahlreiche Fallberichte ihren erfolgreichen Einsatz bei Patienten mit dieser Form des Hautkrebses in der klinischen Praxis (Assam 2016; Bauman 2007; Blum 2018; Chang 2016; Chen 2018; Day 2017; Miller 2017; Ravulapati 2017; Tran 2017).

Darüber hinaus demonstrieren die Zulassungsstudien von Cemiplimab, R2810-ONC-1423 und R2810-ONC-1540, dass auch Patienten mit progredienter Erkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie von einer Behandlung mit diesem Wirkstoff profitieren (in der Studie R2810-ONC-1540 erhielten 65 von 193 Patienten vor der Behandlung mit Cemiplimab eine systemische Vortherapie) (Regeneron 2018b, 2019a).

Demzufolge wird die Teilpopulation B im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers von Cemiplimab zusätzlich unterteilt in:

- **Teilpopulation B1:** Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, und die weder für eine kurative Operation noch für eine kurative Strahlentherapie, aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen, und in
- **Teilpopulation B2:** Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, und die weder für eine kurative Operation noch für eine kurative Strahlentherapie, sondern lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen.

Intervention

Cemiplimab gehört zu den Checkpoint-Inhibitoren des PD-1-Signalweges. Es ist ein rekombinanter humaner monoklonaler Immunglobulin-G4 (IgG4)-Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet und auf diese Weise dessen Interaktion mit den Liganden 1 und 2 (PD-L1 und PD-L2) blockiert. Entsprechend der Zulassung erfolgt die Behandlung mit Cemiplimab als Monotherapie mittels intravenöser Infusion über 30 Minuten in einer Dosierung von 350 mg alle drei Wochen (q3w) (Sanofi 2019a). Der Wirkmechanismus von Cemiplimab ist in Modul 2 dieses Nutzendossiers ausführlich dargestellt.

Vergleichstherapie

Für die Teilpopulationen A und B wurden vom G-BA folgende ZVT definiert (vergl. Abschnitt 3.1 in Modul 3) (G-BA 2018):

ZVT für Teilpopulation A:

- eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes

Für das fortgeschrittene cSCC gibt es derzeit keine zugelassene systemische Therapiealternative. Infolgedessen orientiert sich die ZVT für Teilpopulation A, eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, am allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse. Als potenzielle medikamentöse Behandlungsschemata führt der G-BA 5-Fluorouracil- und platinhaltige Therapien oder auch Regime mit Methotrexat, Bleomycin, Cetuximab und Immuntherapeutika an. Zudem wurde die Monotherapie mit Cisplatin explizit ausgeschlossen (G-BA 2018).

ZVT für Teilpopulation B:

- Best-Supportive-Care (BSC)

Unter BSC wird gemäß Niederschrift des G-BA zur Beratung „... diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet“ (G-BA 2018). Der G-BA begründet seine Entscheidung damit, dass für Patienten mit

fortgeschrittener Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Behandlung auf Basis der aktuell verfügbaren Leitlinien keine konkrete Therapieempfehlung für eine (weitere) antineoplastische Therapie abgeleitet werden kann (G-BA 2018).

In Erweiterung der vom G-BA bestimmten Festlegungen hinsichtlich der Patientengruppen und zugehörigen ZVT, werden nach der im vorstehenden Abschnitt ausgeführten ausführlichen Begründung der weiteren Unterteilung der Teilpopulation B in die Teilpopulationen B1 und B2 die vom G-BA definierten ZVT im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers von Cemiplimab wie folgt zugeordnet:

ZVT für Teilpopulation B1:

- eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes entsprechend den Vorgaben des G-BA (G-BA 2018)

ZVT für Teilpopulation B2:

- BSC

Endpunkte

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab werden patientenrelevante Endpunkte aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen entsprechend der AM-NutzenV dargestellt (BMJV 2017).

Die im Rahmen des Dossiers betrachteten patientenrelevanten Endpunkte werden in Abschnitt 4.2.5.2 detailliert beschrieben.

Studientypen

Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab erfolgt anhand der bestverfügbaren klinischen Evidenz.

Die Empfehlung der EMA zur Zulassung von Cemiplimab basiert auf Ergebnissen der klinischen Phase I-Studie R2810-ONC-1423 und der pivotalen klinischen Phase II-Studie R2810-ONC-1540 (EMA 2019).

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

erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Es wurden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, um diejenigen Studien zu identifizieren, die für die Beantwortung der in Abschnitt 4.2.1 dargelegten Fragestellungen geeignet sind. Die Selektionskriterien beziehen sich auf die Kategorien Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp und -dauer, Publikationstyp sowie Sprache. Da zur Nutzenbewertung weder RCT noch nicht randomisierte vergleichende Studien für Cemiplimab vorliegen, werden die Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend Abschnitt 4.3.2.3 zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel dargestellt (Tabelle 4-5, Tabelle 4-6).

Tabelle 4-5: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulationen A und B1)

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	•Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und ECOG-PS 0/1 ohne medikamentöse Vortherapie, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen (Teilpopulation A) •Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und ECOG-PS 0/1 mit Krankheitsprogression nach medikamentöser Vortherapie, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, sich aber für eine weitere medikamentöse Therapie eignen (Teilpopulation B1)	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	Systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes	A3	Andere Behandlung als systemische antineoplastische Therapie

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	E4	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, laufende oder abgeschlossene Studien ohne verfügbare Ergebnisse
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; i.v.: Intravenös; q3w: Alle drei Wochen				

Tabelle 4-6: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Teilpopulation B2)

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Patientenpopulation	E1	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC und ECOG-PS 0/1 mit Krankheitsprogression nach medikamentöser Vortherapie, die nicht für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie, sondern nur für eine rein palliative Behandlung im Sinne einer BSC in Betracht kommen	A1	Andere Patientenpopulation
Intervention	E2	Cemiplimab 350 mg i.v., q3w	A2	Andere Dosierung oder Formulierung von Cemiplimab oder andere Medikation
Vergleichstherapie	E3	BSC	A3	Andere Vergleichstherapie, kurative Operation, kurative Strahlentherapie

Kategorie	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien	
Endpunkte	E4	Mindestens ein patienten-relevanter Endpunkt aus den Kategorien • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Nebenwirkungen	A4	Zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens ungeeignete Endpunkte oder keine verwertbaren Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten
Studientyp	E5	Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe	A5	Studien in geringerer als der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, tierexperimentelle Studien, in vitro-Studien, laufende oder abgeschlossene Studie ohne verfügbare Ergebnisse
Studiendauer	E6	Keine Einschränkung	A6	--
Publikationstyp	E7	Vollpublikation oder andere ausführliche Ergebnisberichte, z. B. Studienbericht, laufende Studie mit verfügbaren Zwischenergebnissen	A7	Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformation, Konferenz-Abstracts oder Poster
Sprache	E8	Englisch oder Deutsch	A8	Andere Sprache als Englisch oder Deutsch
BSC: Best-Supportive-Care; cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; i.v.: Intravenös; q3w: Alle drei Wochen				

Die **Patientenpopulation** umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, für die Nutzenbewertung separiert nach Fragestellungen A (medikamentös antineoplastisch nicht vorbehandelt) und B (medikamentös antineoplastisch vorbehandelt). Es wurden Studien eingeschlossen, die das zu untersuchende Arzneimittel Cemiplimab in der zugelassenen **Intervention** als intravenöse Infusion über 30 Minuten in einer gewichtsunabhängigen Dosierung von 350 mg q3w abbilden. Als zweckmäßige **Vergleichstherapie** legte der G-BA eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Teilpopulation A) oder BSC (Teilpopulation B) fest (G-BA 2018). Wie in Abschnitt 4.2.1 erläutert, wird die systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers auf die Teilpopulation B1 ausgeweitet, BSC dagegen auf die Teilpopulation B2 beschränkt. Die Studiensuche für die Teilpopulationen A und B1 konzentrierte sich auf Wirkstoffe in der Indikation cSCC. Die Definition des cSCC ist heute differenzierter als vor einigen Jahren, sodass diejenigen Studien identifiziert und ausgeschlossen werden konnten, die nicht ins Anwendungsgebiet des cSCC fallen. Für die Teilpopulation B2 erfolgte die Suche nach symptomlindernden Therapiemaßnahmen bei fortgeschrittenem cSCC; ausgeschlossen von der Suche waren Operation und Strahlentherapie (jeweils kurativ). Die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von

Cemiplimab basiert auf patientenrelevanten **Endpunkten** aus den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen. Es musste wenigstens ein patientenrelevanter Endpunkt aus den vier Kategorien gegeben sein. Hinsichtlich **Studientyp**, **Publikationstyp** und **Sprache** wurden ausschließlich Studien in der höchsten verfügbaren Evidenzstufe, laufende Studien mit verfügbaren Zwischenergebnissen, Vollpublikationen oder andere ausführliche Ergebnisberichte in deutscher oder englischer Sprache eingeschlossen. Nicht berücksichtigt wurden Studien, zu denen lediglich Berichte in Form von Abstracts, Kongressbeiträgen, Postern oder in ähnlicher, unvollständiger Form vorliegen. Die **Studiendauer** wurde nicht eingeschränkt, da sie zum einen von der Zeitspanne des Überlebens und zum anderen vom Ansprechen auf die Behandlung bestimmt wird.

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 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 bibliografische Literaturrecherche nach RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 29. Mai 2019 entsprechend der Vorgaben in den folgenden Datenbanken, jeweils über die Suchoberfläche Ovid, durchgeführt:

- MEDLINE
- EMBASE
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Cochrane Database of Systematic Reviews

Die Suchstrategie wurde an die jeweilige Datenbank angepasst. Für MEDLINE und EMBASE basierte sie auf den drei Blöcken ‚Indikation‘, ‚Intervention‘ und ‚Studientyp‘; für die Cochrane-Datenbanken wurde auf den Block ‚Studientyp‘ verzichtet. Berücksichtigt wurden Publikationen in deutscher und englischer Sprache.

Die bibliografischen Literaturrecherchen nach RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und nach weiteren Untersuchungen mit den vom G-BA festgelegten ZVT, systemische antineoplastische Therapie bzw. BSC, erfolgten am 20. Mai 2019 bzw. am 29. Mai 2019. Das jeweilige Procedere war das gleiche wie bei dem zu bewertenden Arzneimittel.

Anhang 4-A enthält eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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 RCT, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien sowie nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel sowie mit den vom G-BA festgelegten ZVT, systemische antineoplastische Therapie bzw. BSC, wurde am 27. Mai 2019 entsprechend den Vorgaben in den folgenden Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>)
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>)
- PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index/htm>)
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx>)

Für die Suche kam für jedes einzelne Studienregister eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Es wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Die Recherche wurde auf die Indikation „nicht-melanotischer Hautkrebs“ eingeschränkt.

Die detaillierten Suchstrategien sind in Anhang 4-B dargestellt.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Bewertung der in der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen erfolgte zunächst auf Titel- bzw. Abstract- und anschließend auf Volltextebene anhand der in Abschnitt 4.2.2 erläuterten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5 und Tabelle 4-6). Zwei Personen nahmen die Bewertung unabhängig voneinander vor, dabei wurden eventuelle Abweichungen in der Bewertung bis zu einer Konsensfindung diskutiert. Der Selektionsprozess wurde elektronisch dokumentiert.

Die Identifikation relevanter Studien aus Studienregistern und Studienergebnisdatenbanken folgte der gleichen Prozedur.

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.

Cemiplimab erhielt am 28. Juni 2019 von der Europäischen Kommission auf Grundlage der Ergebnisse aus der klinischen Studie R2810-ONC-1540 und basierend auf dem Pharmakokinetik-Modell zur Bioäquivalenz der gewichtsabhängigen Dosierung von 350 mg q3w und der gewichtsadaptierten Dosierung von 3 mg/kg eine Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“ für die Formulierung 350 mg q3w (EK

2019). Die in diesem Zulassungsverfahren verwendeten Daten zur gewichtsunabhängigen Dosierung von 350 mg q3w der vorgenannten Studie werden auch zur Darstellung des Zusatznutzens von Cemiplimab im Rahmen des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung berücksichtigt. Da es sich bei der Studie um eine nicht-randomisierte, nicht-vergleichende Studie handelt, entfällt die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte entsprechend den G-BA-Vorgaben sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene. Auf die Komplettierung des Bewertungsbogens in Anhang 4-F wird daher verzichtet.

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)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Die Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) beschriebenen, nicht-randomisierten, nicht-kontrollierten Studie R2810-ONC-1540, wurden anhand der Items 1 bis 22 des TREND-Statements dargestellt (Anhang 4-E). Die Studienmethoden u. a. mit Beschreibung von Patientenpopulation (Ein- und Ausschlusskriterien), Intervention, Zielen und Zielkriterien, Fallzahlbestimmung sowie statistischen Methoden sind in den Items 3 bis 11, die Studienergebnisse mit Patientenfluss (Flow-Chart) in den Items 12 bis 18 abgebildet.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² 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.

³ 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.

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.

Patientencharakteristika

Die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika zu Beginn der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie R2810-ONC-1540 werden in Tabelle 4-7 und Tabelle 4-8 abgebildet.

Tabelle 4-7: Demografische Charakterisierung der Patientenpopulation

Charakteristikum	Ausprägung
Geschlecht, n (%)	• Männlich • Weiblich
Alter (Jahre)	• MW (StD) • Median • Q1; Q3 • Min; Max
Altersgruppe (Jahre), n (%)	• < 65 • ≥ 65
Körpergewicht (kg)	• MW (StD) • Median • Q1; Q3 • Min; Max
Körpergröße (cm)	• MW (StD) • Median • Q1; Q3 • Min; Max
BMI (kg/m ²)	• MW (StD) • Median • Q1; Q3 • Min; Max
Ethnie, n (%)	• Weiß • Schwarz / Afroamerikanisch • Asiatisch • Nicht berichtet
Bevölkerungsgruppenzugehörigkeit, n (%)	• Hispanisch • Nicht hispanisch • Nicht berichtet
Geografische Region, n (%)	• Australien • Deutschland • USA
BMI: Body mass index; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis/Ausprägung; Q: Quartil; StD: Standardabweichung (standard deviation); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)	

Tabelle 4-8: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Patientenpopulation

Charakteristikum	Ausprägung
ECOG-PS, n (%)	• 0 • 1
Lokalisation Primärtumor, n (%)	• Kopf/Hals • Andere als Kopf/Hals
T-Stadium, n (%)	• TX • T0 • T1 • T2 • T3 • T4
N-Stadium, n (%)	• NX • N0 • N1 • N2 • N2a • N2b • N2c • N3
M-Stadium, n (%)	• MX • M0 • M1
ICRC-Beurteilung des cSCC, n (%)	• Bestätigt • Nicht bestätigt • Fehlend
Metastasenstatus, n (%)	• Fernmetastasen • Nur LKM • Fehlend
Tumordifferenzierung, n (%)	• Gut • Mäßig • Schlecht • Undifferenziert • Unbekannt
Anzahl vorheriger tumorbedingter Operationen	• n (%) • MW (StD) • Median • Q1; Q3 • Min; Max
Anzahl vorheriger tumorbedingter Operationen, n (%)	• 0 • 1 • 2 • 3 • > 3
Anzahl vorheriger tumorbedingter Strahlentherapien	• n (%) • MW (StD) • Median • Q1; Q3 • Min; Max

Charakteristikum	Ausprägung
Anzahl vorheriger tumorbedingter Strahlentherapien, n (%)	• 0 • 1 • 2 • 3 • > 3
Anzahl systemischer antineoplastischer Therapien zu Baseline	• n (%) • MW (StD) • Median • Q1; Q3 • Min; Max
Anzahl systemischer antineoplastischer Therapien zu Baseline, n (%)	• 0 • 1 • 2 • 3 • >3
Antineoplastische Wirkstoffe vor Studienbeginn, n (%)	• Platinverbindungen • Pyrimidin-Analoga • mAb • Taxane • Proteinkinase-Inhibitoren • Kombinationen • Folsäure-Analoga • Andere
Die Patienten konnten mehr als eine Operation und / oder Strahlentherapie erhalten haben. cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; ICRC: Unabhängiges zentrales Review-Komitee (Independent Central Review Committee); laCSCC: Lokal fortgeschrittenes cSCC (locally advanced cSCC); LKM: Lymphknotenmetastasen; mAb: Monoklonale/r Antikörper (monoclonal antibody/ies); Max: Maximum; mCSCC: Metastasiertes cSCC (metastatic cSCC); Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patienten mit Ereignis/Ausprägung; Q: Quartil; StD: Standardabweichung (standard deviation)	

Patientenrelevante Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV besteht der Nutzen eines Arzneimittels in einem patientenrelevanten therapeutischen Effekt (BMJV 2017). Als patientenrelevant erachten der G-BA und das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) übereinstimmend die Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen (G-BA 2019; IQWiG 2017). Dabei gilt es zu beurteilen, wie ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann und ob bzw. wie lange er überlebt (IQWiG 2017). Die zur Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers herangezogenen patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 4-9 abgebildet. Eine ausführliche Beschreibung der Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität findet sich im anschließenden Fließtext.

Tabelle 4-9: Patientenrelevante Endpunkte zum Nachweis des Zusatznutzens von Cemiplimab

Studienendpunkt	Mortalität	Morbidität	Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
OS	●			
ORR (CR+PR)		●		
CR-Rate		●		
DCR (CR+PR+SD+Non-CR/Non-PD)		●		
DDCR		●		
TTR (CR oder PR)		●		
DOR		●		
PFS		●		
EORTC QLQ-C30, Symptomatik		●		
EORTC QLQ-C30, Funktion / globaler Gesundheitsstatus/QoL			●	
Sicherheit • UE gesamt • SUE • Schwere UE^a • Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse				●
a: Schwere UE entsprechen Grad 3, 4 oder 5 der NCI-CTCAE CR: Komplettes Ansprechen (complete response); CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); DCR: Krankheitskontrollrate (disease control rate); DDCR: Andauernde DCR (durable DCR); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; NCI: National Cancer Institute; ORR: Objektive Ansprechrte (objective response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PR: Partielles Ansprechen (partial response); QoL: Lebensqualität (quality of life); SD: Stabile Erkrankung (stable disease); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (time to response); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se				

Mortalität

Gesamtüberleben (overall survival, OS)

Patientenrelevanz

Der Endpunkt OS spiegelt unmittelbar den patientenrelevanten Effekt, Verlängerung des Überlebens, gemäß § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV wider (BMJV 2017). Er ist als herausragendes

Therapieziel in der Onkologie beschrieben und gilt als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt (EMA 2017; IQWiG 2011).

Operationalisierung

Die EMA definiert Gesamtüberleben in der klinischen Entwicklung onkologischer Arzneimittel als Zeitspanne zwischen Randomisierung und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache (EMA 2017).

Im Rahmen des vorliegenden Dossiers wird die Gesamtmortalität von Studienbeginn bis zum Datenschnitt 20. September 2018 für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, und ergänzend für die Gesamtpopulation der Patienten mit 350 mg q3w abgebildet. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten (Regeneron 2019a). Die Ergebnisdarstellung erfolgt auf Basis des Full Analysis Set (FAS), als dem primären Analyseset für die Wirksamkeitsendpunkte, nach der Kaplan-Meier-Methode. Neben medianem Überleben werden bestimmte Zeitintervalle, wie die 12-Monatsüberlebensrate, einschließlich 95 %-Konfidenzintervallen (KI) berichtet.

Validität

Endpunkte aus der Kategorie Mortalität unterliegen keiner subjektiven Bewertung und sind demzufolge auch bei einarmigem Studiendesign als valide anzusehen.

Morbidität

Objektive Ansprechrate (objective response rate, ORR)

Patientenrelevanz

Die EMA definiert die ORR als Anteil der Patienten, bei denen ein komplettes Ansprechen (complete response, CR) oder ein partielles Ansprechen (partial response, PR) zu beobachten ist (EMA 2017). Dieser Definition wird im Rahmen des vorliegenden Nutzenbewertungsdossiers von Cemiplimab gefolgt. In ihren Leitlinien empfiehlt die EMA die ORR in explorativen Phase 2-Studien als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Antitumoraktivität und begründet die Patientenrelevanz mit den bei den meisten malignen Tumoren üblicherweise ausbleibenden Spontanremissionen, die wenigstens die Kriterien eines partiellen Ansprechens erfüllen. Darüber hinaus befürwortet die EMA die ORR auch in einarmigen Studien als primären Endpunkt (EMA 2017).

Der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren (Neubewertung nach Fristablauf) von Vismodegib die ORR bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom „aufgrund der guten äußeren Sichtbarkeit der Tumorerläsionen und Ulzerationen“ ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt anerkannt. Voraussetzung dafür war, dass „durch geeignete Operationalisierung gezeigt wird, dass Tumorgöße und Tumorerläsionen relevant zurückgehen“ (G-BA 2016a).

Die Ergebnisse der klinischen Zulassungsstudie R2810-ONC-1540 erfüllen die genannten Kriterien (siehe auch Fotodokumentation in Modul 5). Damit ist die Patientenrelevanz des Endpunkts ORR gegeben.

Operationalisierung

Nachfolgend wird die Operationalisierung des Endpunkts ORR entsprechend der Vorgehensweise in Studie R2810-ONC-1540 für Patienten mit mcSCC oder lacSCC getrennt dargestellt. Diese Operationalisierung besitzt auch für die beiden vom G-BA festgelegten Teilpopulationen der Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie Gültigkeit, die nicht zwischen Patienten mit mcSCC oder lacSCC unterscheiden. Die Analyse beruhte auf exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervallen auf Grundlage der Binomialverteilung.

Bei Patienten mit mcSCC basierte die Bestimmung der ORR primär auf bildgebenden Verfahren, vorzugsweise Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT), anhand der aktuellen Version 1.1 der Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST)-Kriterien (Eisenhauer 2009), die von der EMA neben den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) (WHO 1979) als internationaler Standard zur Dokumentation der ORR empfohlen werden (EMA 2017).

Die ORR markiert einen Parameter des besten Gesamtansprechens (best overall response, BOR), das zur Beurteilung der objektiven Tumorantwort dient und neben CR und PR die weiteren Teilendpunkte (Morbiditätsparameter) stabile Erkrankung (stable disease, SD) und Krankheitsprogression (progressive disease, PD) umfasst. Folgende Kriterien wurden zu Baseline bestimmt und zur Bewertung der Tumorantwort für die Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter gemäß den RECIST 1.1-Kriterien herangezogen (Tabelle 4-10):

- Messbare Erkrankung: definiert als mindestens eine messbare Läsion in mindestens einer Dimension (längster Durchmesser zu berücksichtigen) mit einer Größe von ≥ 10 mm (mittels CT, MRT oder Schieblehre) oder ≥ 20 mm (mittels Röntgenthorax)
- Maligne Lymphknoten: kurze Achse messbarer Lymphknoten ≥ 15 mm (mittels CT) zur Klassifikation als pathologisch vergrößert
- Zielläsion:
 - Bei mehr als einer messbaren Läsion wurden alle Läsionen bis zu einem Maximum von insgesamt fünf Läsionen – und einem Maximum von zwei Läsionen pro Organ – als repräsentativ für alle involvierten Organe angesehen, als Zielläsionen identifiziert, aufsummiert (längste Durchmesser für Nicht-Lymphknotenläsionen und kurze Achse für Lymphknotenläsionen) und als Baseline-Summendurchmesser berechnet und dokumentiert. Zielläsionen sollten auf Basis des längsten Durchmessers bestimmt werden und sich für reproduzierbare, wiederholte Messungen eignen.

- Nicht-Zielläsionen:
 - Alle anderen Läsionen wurden als Nicht-Zielläsionen identifiziert und erforderten keine Messungen. Nicht-Zielläsionen wurden zu Baseline und im Studienverlauf erfasst als ‚vorhanden‘, ‚nicht vorhanden‘ oder, in seltenen Fällen, als ‚eindeutig progredient‘.

Tabelle 4-10: Objektives Tumoransprechen des mcSCC nach RECIST 1.1-Kriterien

Tumorantwort	Beurteilungskriterium
<i>Zielläsionen</i>	
CR	• Verschwinden aller Zielläsionen • Rückgang aller pathologischen Lymphknoten auf < 10 mm auf der kurzen Achse
PR	• $\geq 30\%$ Rückgang des Summendurchmessers der Zielläsionen gegenüber Baseline
PD	• Auftreten ≥ 1 neuen Läsion auf Basis des kürzesten Summendurchmessers während der Studie: • $\geq 20\%$ Anstieg des Summendurchmessers der Zielläsionen • ≥ 5 mm Anstieg des Summendurchmessers
SD	auf Basis des kürzesten Summendurchmessers während der Studie: • kein ausreichender Rückgang für PR • kein ausreichender Anstieg für PD
<i>Nicht-Zielläsionen</i>	
CR	• Verschwinden aller Nicht-Zielläsionen • Normalisierung aller Tumormarker • alle Lymphknoten nicht-pathologisch (< 10 mm auf der kurzen Achse)
Nicht-CR / Nicht-PD	• Fortbestehen einer oder mehrerer Nicht-Zielläsionen • Persistenz der Tumormarker oberhalb des Normbereichs
PD	• Auftreten einer oder mehrerer neuer Läsionen • eindeutige Progression bestehender Nicht-Zielläsionen
CR: Komplettes Ansprechen (complete response); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response); SD: Stabile Erkrankung (stable disease) Quelle: (Eisenhauer 2009; Regeneron 2018a), modifiziert	

Das objektive Gesamtansprechen an aufeinanderfolgenden Terminen lässt sich für Patienten mit messbarer Erkrankung zu Baseline entsprechend der Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter bei Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen ableiten. Als neue Läsion wird eine gegenüber Baseline eindeutig neu aufgetretene Tumorerkrankung definiert, unabhängig davon, ob sie die Kriterien einer messbaren Läsion erfüllt oder nicht (Tabelle 4-11) (Eisenhauer 2009).

Tabelle 4-11: Objektives Tumoransprechen des mcSCC auf Basis der Teilendpunkte nach den RECIST 1.1-Kriterien

Zielläsionen	Nicht-Zielläsionen	Neue Läsionen	Gesamtansprechen
CR	CR	Nein	CR
CR	Nicht-CR / Nicht-PD	Nein	PR
CR	Nicht erhoben	Nein	PR
PR	Nicht-CR / Nicht-PD / Nicht erhoben	Nein	PR
SD	Nicht-CR / Nicht-PD / Nicht erhoben	Nein	SD
PD	Beliebig	Ja oder nein	PD
Beliebig	PD	Ja oder Nein	PD
Beliebig	Beliebig	Ja	PD
CR: Komplettes Ansprechen (complete response); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response); SD: Stabile Erkrankung (stable disease) Quelle: (Eisenhauer 2009; Regeneron 2018a), modifiziert			

Bei Patienten mit lacSCC basierte die Bestimmung der ORR primär auf zweidimensionalen Messverfahren entsprechend der WHO-Kriterien (WHO 1979) für die Beurteilung äußerlich sichtbarer Tumore, die von der EMA neben den RECIST-Kriterien als internationaler Standard zur Dokumentation der ORR empfohlen werden (EMA 2017). Mittels medizinischer Digitalfotografie wurden die Kriterien des klinischen Ansprechens, d. h., die Dimension äußerlich sichtbarer Tumorkläsionen, der Ulzerationsgrad (ausschließlich bei Patienten mit ausgeprägten Ulzerationen zu Baseline) sowie das Auftreten neuer Läsionen, erfasst.

Für die Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter CR, PR, SD und PD galten folgende Kriterien des klinischen Tumoransprechens (Tabelle 4-12) (WHO 1979) und des klinischen Gesamtansprechens (Tabelle 4-13) (Regeneron 2018a):

Tabelle 4-12: Objektives Tumorsprechen des lacSCC nach WHO-Kriterien

Tumorantwort	Beurteilungskriterium
<i>Äußerlich sichtbare Tumorerkrankung</i>	
Sichtbare CR	• Verschwinden aller Zielläsionen und Nicht-Zielläsionen nach zwei Messungen im Abstand von mindestens vier Wochen • Bestätigung durch histologische Tumorbiopsien
Sichtbare PR	• $\geq 50\%$ Rückgang der gesamten Tumorgroße (Summe der Produkte aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) nach zwei Messungen im Abstand von mindestens vier Wochen • keine neuen Läsionen oder Progression einer Läsion
Sichtbare PD	• $\geq 25\%$ Anstieg der Größe einer oder mehr messbarer Läsionen (Summe der Produkte aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) • Auftreten neuer Läsionen
Sichtbare SD	• kein ausreichender Rückgang für sichtbare PR • kein ausreichender Anstieg für sichtbare PD
<i>Neu aufgetretene kutane Läsionen</i>	
PD	• Größe ≥ 10 mm (Produkt aus größtem Längs- und Vertikaldurchmesser) • eindeutige Identifikation als neue Tumorerkrankung seit Baseline
<i>Ulzerationen</i>	
CR	• Re-Epithelialisierung der gesamten Ulzerationsfläche der Zielläsion/en zu Baseline über mindestens vier Wochen
PR	• keine Kriterien definiert
PD	• eindeutig neue Ulzeration der Zielläsion/en • keine erkennbare Heilung nach wenigstens zwei Wochen
SD	• kein Zutreffen der Kriterien für CR oder PD
CR: Komplettes Ansprechen (complete response); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response); SD: Stabile Erkrankung (stable disease) Quelle: (Regeneron 2018a; WHO 1979), modifiziert	

Tabelle 4-13: Objektives klinisches Gesamtansprechen des lacSCC auf Basis der Teilendpunkte im Rahmen medizinischer Digitalfotografie

Äußerlich sichtbare Tumorerkrankung	Neue Läsionen	Klinisches Ansprechen
sichtbare CR	Nein	Klinische CR
sichtbare PR	Nein	Klinische PR
Sichtbare SD	Nein	Klinische SD
Sichtbare PD	Ja oder nein	Klinische PD
Beliebig	Ja	Klinische PD
CR: Komplettes Ansprechen (complete response); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response); SD: Stabile Erkrankung (stable disease) Quelle:(Regeneron 2018a), modifiziert		

Bei Patienten mit mcSCC und gleichzeitig äußerlich sichtbaren Tumorläsionen, für die dieselben Beurteilungskriterien der Tumorantworten gelten wie bei Patienten mit lacSCC (vergl. Tabelle 4-12), sowie bei Patienten mit inoperablem lacSCC und zusätzlichen tiefen invasiven Tumorläsionen erfolgte sowohl eine Bewertung des klinischen Ansprechens mittels medizinischer Digitalfotografie als auch des radiologischen Ansprechens mittels RECIST 1.1-Kriterien. Ein zentrales Independent Composite Response Committee führte die Bewertung des Komposit-Ansprechens für diese Patienten durch (Tabelle 4-14) (Regeneron 2018a).

Tabelle 4-14: Komposit-Ansprechen bei mcSCC und lacSCC

Klinisches Ansprechen (medizinische Digitalfotografie)	Radiologisches Ansprechen (RECIST 1.1)	Komposit-Ansprechen (klinisch + radiologisch)
Klinisches CR	CR oder nicht erhoben	CR
Nicht erhoben	CR	CR
Klinisches CR	PR oder SD	PR
Klinisches PR	CR, PR, SD oder nicht erhoben	PR
Nicht erhoben	PR	PR
Klinische SD	CR oder PR	PR
Klinische SD	SD oder nicht erhoben	SD
Nicht erhoben	SD	SD
Klinische PD	Beliebig	PD
Beliebig	PD	PD
CR: Komplettes Ansprechen (complete response); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response); SD: Stabile Erkrankung (stable disease) Quelle:(Regeneron 2018a), modifiziert		

Validität

Die Ergebnisse der ORR wurden sowohl für die mittels bildgebender Verfahren nach den RECIST 1.1-Kriterien als auch für die mittels medizinischer Digitalfotografie (WHO Kriterien) erfassten Teilendpunkte bzw. Morbiditätsparameter primär von einem unabhängigen zentralen Review-Komitee (Independent Central Review Committee, ICRC) und zusätzlich durch den Prüfarzt bewertet. Damit wird den Empfehlungen der EMA, die eine externe unabhängige Evaluierung der Tumorantwort favorisiert, gefolgt (EMA 2017). Auch der G-BA erkannte die durch eine unabhängige Bewertungsinstanz erhobenen Ergebnisse der ORR in der Nutzenbewertung (Neubewertung nach Fristablauf) von Vismodegib an (G-BA 2016a).

Rate des kompletten Ansprechens (complete response rate, CR-Rate)

Zu Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität des Endpunkts CR-Rate wird auf die vorstehenden Ausführungen zu ORR verwiesen.

Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR) und andauernde DCR (durable DCR, DDCR)*Patientenrelevanz*

Die Verlängerung eines kompletten oder partiellen Ansprechens sowie die Aufrechterhaltung einer stabilen Krankheitssituation sind mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten assoziiert. Der Patient erlebt den Rückgang von Krankheitssymptomen oder ihre erst später einsetzende Verschlechterung und somit eine länger uneingeschränkt mögliche Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben als unmittelbaren Nutzen. Damit ist die Patientenrelevanz der Endpunkte DCR und DDCR gegeben.

Operationalisierung

DCR ist definiert als Anteil der Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von CR oder PR oder SD. Um die Voraussetzung einer DDCR zu erfüllen, mussten die Patienten wenigstens 105 Tage ohne Krankheitsprogression sein (Regeneron 2019a). Zur Ergebnisdarstellung wurden der prozentuale Anteil der Patienten mit DCR und DDCR sowie die exakten Clopper-Pearson 95 %-KI herangezogen.

Validität

DCR und DDCR wurden primär von einem ICRC bewertet. Dies bestätigt die Validität der beiden Endpunkte.

Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR)*Patientenrelevanz*

Die Patientenrelevanz des Endpunkts TTR ist dadurch gegeben, dass der Rückgang der krankheitsbedingten Symptome und damit die Steigerung der Lebensqualität vom Patienten umso früher erlebt wird, je eher er auf die Therapie anspricht. Ein rasches Ansprechen auf die Therapie ist somit von unmittelbarem Nutzen für den Patienten.

Operationalisierung

TTR wurde als Zeitspanne von Behandlungsbeginn bis zum Erreichen eines definierten Ansprechens von CR oder PR (je nachdem, was früher eintrat) festgelegt. Aufgrund des achtwöchigen Intervalls der Tumorbewertung mittels bildgebender Verfahren und / oder medizinischer Digitalfotografie in der Studie R2810-ONC-1540 konnte eine TTR von weniger als acht Wochen nicht erfasst werden.

Validität

Die Validität des Endpunkts TTR ist dadurch gegeben, dass die Ergebnisse in erster Instanz auf der Bewertung eines ICRC basierten. Erst in zweiter Instanz wurden die von den Prüfarzten erhobenen Befunde berücksichtigt.

Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR)

Patientenrelevanz

Mit fortschreitender Progression des cSCC kann es zu einer umfangreichen Gewebeerstörung (Muskel, Knorpel oder Knochen) und / oder Entstellung kommen. Jede Remissionsverlängerung oder jedes Hinauszögern einer Krankheitsprogression ist mit einem positiven Einfluss auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL) des Patienten assoziiert. Der Patient erlebt den Rückgang von Krankheitssymptomen oder ihre erst später einsetzende Verschlechterung und eine dadurch erreichte längere uneingeschränkt mögliche Teilnahme am beruflichen und sozialen Leben als unmittelbar spürbaren Nutzen. Der Endpunkt DOR muss somit als patientenrelevant angesehen werden.

Operationalisierung

In Übereinstimmung mit den RECIST 1.1-Kriterien wurde DOR definiert als Zeitspanne zwischen dem initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und dem Beginn der Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne Krankheitsprogression im Studienverlauf wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung zensiert.

Die deskriptive statistische Darstellung erfolgte mittels Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode.

Validität

Die Bewertung der DOR erfolgte durch ein ICRC unter Verwendung der validierten RECIST 1.1-Kriterien. Da die DOR darüber hinaus ein Maß für die als valide anerkannte Zeitspanne des Gesamtansprechens markiert, kann ihre Validität ebenfalls als gesichert gelten.

Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)

Patientenrelevanz

Die EMA erkennt eine Verlängerung des PFS als eigenständiges relevantes Kriterium des Patientennutzens an, sofern das Ausmaß des Behandlungserfolgs eventuelle Toxizitäts- oder Verträglichkeitsprobleme übersteigt und PFS und OS keinen gegensätzlichen Effekt zeigen (EMA 2017). Diese Einschätzung wird von Vertretern der Bundesoberbehörde geteilt, die das PFS auch ohne aussagekräftige Daten zum OS als klinisch relevanten integrativen Endpunkt erachten, der Wirksamkeit und Sicherheit eines Arzneimittels gleichermaßen adressiert (Enzmann 2013). Der Ausschuss für Humanarzneimittel der EMA, das Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), bewertet in einer Stellungnahme seiner Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology zur Revision der Anticancer Guideline das PFS ebenfalls

als klinisch relevanten eigenständigen Endpunkt. Dies solle auch ohne dokumentierte Verbesserung des OS gelten, solange keine nachteilige Wirkung auf das OS gegeben sei. Die SAG begründet ihr Postulat mit der Bedeutung, die ein Hinauszögern des Auftretens oder der Verschlechterung von Symptomen sowie der Notwendigkeit weiterer Behandlungslinien besitzt, die häufig mit einer Krankheitsprogression korrelieren (EMA 2012a).

Die Zeit bis zur symptomatischen Tumorprogression wird nicht nur über das PFS, sondern auch über das subjektive Empfinden des Patienten beurteilt (EMA 2016). Dies unterstreicht den Zusammenhang zwischen PFS und patientenberichteter HRQoL. Ein längeres PFS ist für den Patienten mit einer längeren Zeitspanne bei besserer HRQoL assoziiert. Die Lebensqualität wird in der Nutzenbewertung medizinischer Interventionen als unmittelbar patientenrelevante Zielgröße beschrieben (BMG 2017; BMJV 2017; G-BA 2019; IQWiG 2017).

PFS kann somit in Übereinstimmung mit internationalen Zulassungsbehörden und dem aktuellen Erkenntnisstand explizit als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet werden.

Operationalisierung

Entsprechend der EMA-Leitlinien wurde PFS definiert als Zeitspanne zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher eintrat (EMA 2012b). Patienten ohne Krankheitsprogression im Studienverlauf wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt zensiert, zu dem eine Tumorbeurteilung vorlag.

Die Erfassung des PFS erfolgte mittels der RECIST 1.1-Kriterien, die als anerkannter Standard in der Bestimmung nicht nur der Verringerung der Tumorlast, sondern auch der Zeit bis zur Krankheitsprogression etabliert sind. Zur Ergebnisdarstellung wurden Median und 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode herangezogen.

Validität

Das PFS wurde nach den RECIST 1.1-Kriterien in erster Linie von einem ICRC analysiert. Die Bewertung durch ein unabhängiges Gremium stützt die Validität des Endpunkts PFS.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (health-related quality of life, HRQoL)

EORTC QLQ-C30

Patientenrelevanz

Entsprechend der AM-NutzenV und der Verfahrensordnung des G-BA ist die Verbesserung der HRQoL als patientenrelevanter Endpunkt anzusehen (BMJV 2017; G-BA 2019). Patientenberichtete Endpunkte (patient reported outcomes, PRO) zu HRQoL und ihren Änderungen durch eine Arzneimittelintervention spiegeln das subjektive Befinden des Patienten unmittelbar wider. Der im Rahmen der Studie R2810-ONC-1540 verwendete Fragebogen, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC QLQ-C30), erfüllt die Anforderungen an eine verlässliche und valide Erfassung von PRO bei Krebspatienten (EMA 2016).

Operationalisierung

Die aktuelle Version 3.0 des EORTC QLQ-C30-Fragebogens beinhaltet insgesamt 30 Fragen, unterteilt in fünf Funktionsskalen, drei Symptomskalen, eine Skala zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität sowie sechs Einzelfragen zu häufig auftretenden Symptomen bei Krebspatienten (Aaronson 1993; EORTC 2010). Die folgenden Dimensionen werden abgebildet (Aaronson 1993):

- Funktionsskalen (15 Fragen)
 1. Physische Funktion (Fragen 1 - 5)
 2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7)
 3. Emotionale Funktion (Fragen 21 - 24)
 4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25)
 5. Soziale Funktion (Fragen 26, 27)
- Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität (Fragen 29, 30)
- Symptomskalen (7 Fragen)
 1. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18)
 2. Schmerz (Fragen 9, 19)
 3. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15)
- Einzelfragen (6 Fragen)
 1. Atemnot (Frage 8)
 2. Insomnie (Frage 11)
 3. Appetitverlust (Frage 13)
 4. Obstipation (Frage 16)
 5. Diarrhö (Frage 17)
 6. Finanzielle Probleme (Frage 28)

Die Fragen zu den Funktions- und Symptomskalen sowie die Einzelfragen (n = 28) werden mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr bewertet, die beiden restlichen Fragen 29 und 30 zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert bei den Funktionsskalen sowie bei globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität mit einer Verbesserung, bei den Symptomskalen und den Einzelfragen dagegen mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens (Aaronson 1993; EORTC 2010).

Die Veränderungen im Studienverlauf gegenüber dem Ausgangswert wurden als Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte und wahrscheinliche Dauer ohne Ereignis über 12 und 16 Monate anhand der Kaplan-Meier-Methode geschätzt und zusätzlich graphisch

dargestellt. Patienten ohne Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wurden spätestens zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung vorlag. Fehlende Werte wurden nicht imputiert.

Die Ergebnisse aus Symptomskalen und den Einzelfragen dienen der Nutzenbewertung in der Kategorie Morbidität. Die Ergebnisse aus den Funktionsskalen und den beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität werden in der Kategorie HRQoL abgebildet.

Validität

Der EORTC QLQ-C30-Fragebogen ist ein weltweit anerkanntes PRO-Instrument zur Messung der HRQoL von Krebspatienten. Er wurde in mehr als 100 Sprachen übersetzt (Methode der Rückübersetzung) und validiert, darunter auch in Deutsch (Wagner 2002). Auch der G-BA berücksichtigt den EORTC QLQ-C30-Fragebogen regelhaft in seinen Nutzenbewertungsverfahren zur Einstufung des Zusatznutzens, beispielsweise bei Ruxolitinib (Anwendungsgebiet Polycythaemia vera) (G-BA 2015) oder bei Crizotinib (Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, ALK-Mutation, Erstlinie) (G-BA 2016b).

Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE)

Patientenrelevanz

Unerwünschte Ereignisse (UE) als Maß für die Verträglichkeit einer Therapie (therapiebedingte Morbidität) werden generell als patientenrelevanter Endpunkt betrachtet, da sie sich unmittelbar auf den Gesundheitszustand eines Patienten auswirken (BMJV 2017; G-BA 2019; IQWiG 2017).

Operationalisierung

Folgende sicherheitsrelevanten Endpunkte wurden berücksichtigt:

- UE gesamt
- Schwerwiegende UE (SUE)
- Schwere UE (CTCAE Grad 3, 4 oder 5)
- Therapieabbruch aufgrund von UE
- UE von besonderem Interesse:
 - Immunreaktionen (immune-related adverse events, irAE) $\geq$ Grad 3
 - Infusionsbezogene Reaktionen $\geq$ Grad 2
 - Allergische / Hypersensitivitätsreaktionen $\geq$ Grad 2

Alle UE wurden vom Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 105 Tage (fünf Halbwertszeiten) nach der letzten Infusion erfasst. Als UE nach Therapiebeginn galt jedes Ereignis, das zu Baseline noch nicht existierte oder das während der Behandlungsphase mit einer Verschlechterung bestehender Beschwerden zu Baseline assoziiert war. Die Beurteilung des Schweregrads der UE erfolgte mit Hilfe der Version 4.03 der Allgemeinen Terminologie

und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) des National Cancer Institute (NCI) (NCI 2010).

Zur Kodierung der UE wurde die Version 20.0 des Medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) herangezogen. Die Kodierung erfolgte hierarchisch von der entsprechenden Systemorganklasse (system organ class, SOC) zum bevorzugten Begriff (preferred term, PT) (ICH 2018).

Die Analyse der Sicherheitsendpunkte fand auf Basis des Safety Analysis Set (SAF) statt. Das SAF umfasste alle Patienten, die mindestens eine Infusion der Studienmedikation erhalten hatten. Der genaue Wortlaut der UE sowie PT und SOC wurden deskriptiv zusammengefasst.

Validität

Zur Gewährleistung der Patientensicherheit stand ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee zur Verfügung, das die nach den Vorgaben der Guten Klinischen Praxis (Good Clinical Practice, GCP) erforderliche objektive Erfassung der UE durch die Prüfarzte kontrollierte. Da eine subjektive Beurteilung der UE somit ausgeschlossen war und ihre Dokumentation darüber hinaus internationalen Standards wie MedDRA und NCI-CTCAE folgte, ist die Validität des Endpunkts Nebenwirkungen sichergestellt.

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 Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt 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

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

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 verwendet⁵ 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

Nicht zutreffend.

⁵ 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.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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 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.

Aufgrund des einarmigen Designs der Studie R2810-ONC-1540 sind Interaktionstests nicht durchführbar. Die Darstellung der Subgruppenanalysen erfolgt daher rein deskriptiv in tabellarischer Form (vergl. Abschnitt 4.3.2.3.3.8).

Subgruppenanalysen waren in der Studie R2810-ONC-1540 für folgende Faktoren a priori geplant (Tabelle 4-15):

Tabelle 4-15: A priori definierte Subgruppenanalysen der Studie R2810-ONC-1540

Subgruppenmerkmal	Ausprägung
Geschlecht	• Männlich • Weiblich
Altersgruppe (Jahre)	• < 65 • ≥ 65
Ethnie	• Weiß • Nicht weiß
Geografische Region	• Nordamerika • Europa • Rest der Welt
ECOG-PS	• 0 • 1
Anzahl vorheriger systemischer antineoplastischer Therapien	• 0 • 1 • 2 • 3 • > 3
Vorherige systemische antineoplastische Therapie	• Ja • Nein
Vorherige Strahlentherapie	• Ja • Nein
Metastasenstatus	• Fernmetastasen • Nur LKM • Keine
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; LKM: Lymphknotenmetastasen Quelle: (Regeneron 2019a)	

Für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, ist die Darstellung der beiden Subgruppen – Anzahl vorheriger systemischer Therapien und Vorherige systemische antineoplastische Therapie – nicht sinnvoll.

Subgruppenanalysen besitzen grundsätzlich nur explorativen Charakter und sind demzufolge mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren. Insbesondere in Subgruppen mit sehr kleinen Stichprobengrößen kann nicht von einer validen Einschätzung von Unterschieden zwischen den jeweiligen Vergleichsarmen ausgegangen werden.

Aufgrund zu kleiner Stichprobengrößen für eine explorative Subgruppenanalyse wird auf die Darstellung der Subgruppenanalysen zu folgenden Faktoren verzichtet:

- Geschlecht: Ausprägung „weiblich“ n = 8
- Ethnie: Ausprägung „nicht weiß“ n = 2

Für die patientenrelevanten Endpunkte ORR, CR-Rate, DOR und DCR (einschließlich DDCR) waren die Subgruppenanalysen in der Studie R2810-ONC-1540 a priori festgelegt (Regeneron 2019a). Subgruppenanalysen für die weiteren im Rahmen des Dossiers betrachteten Endpunkte, PFS, OS, TTR, EORTC QLQ-C30 und Nebenwirkungen, erfolgten post-hoc. Ebenfalls

post-hoc wurden alle Subgruppenanalysen zu allen patientenrelevanten Endpunkten für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, durchgeführt.

Die Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsendpunkte basierten auf den Daten des FAS. Für die Subgruppenanalysen der Sicherheitsendpunkte wurden die Daten des SAF herangezogen.

Für die Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 war der Anteil an Patienten pro Subgruppe zu gering (Tabelle 4-71 und Tabelle 4-75), sodass die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht dargestellt werden.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d.h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz 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 ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

Untersuchungsergebnisse aus vergleichenden Studien zur Beantwortung der vorliegenden Fragestellungen lagen aufgrund des einarmigen Designs der Zulassungsstudie nicht vor. Daher war ein adjustierter indirekter Vergleich über einen gemeinsamen Brückenkomparator nicht möglich.

Zum Nachweis des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab gegenüber der ZVT wurde ein nicht-adjustierter (historischer oder naiver) indirekter Vergleich durchgeführt, bei dem die Ergebnisse der nicht kontrollierten Phase II-Studie R2810-ONC-1540 und der nicht-interventionellen, retrospektiven Kohortenstudie der DeCOG verglichen wurden. Aufgrund des Fehlens eines Kontrollarms in beiden Studien wurde ein nicht-adjustierter Vergleich der relevanten Studienarme durchgeführt. Dieses Vorgehen stellt die bestmögliche Evidenz dar, erlaubt jedoch nur eingeschränkte Interpretation.

¹² 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.

Berechnung des Behandlungseffekts

Es wurden die Behandlungseffekte des Studienarms der Kohortenstudie (OBS-Arm) mit den Behandlungseffekten des Behandlungsarms der Phase II-Studie R2810-ONC-1540 (PHII-Arm) naiv, d. h. ohne einen gemeinsamen Brückenkomparator als Ankerpunkt, berechnet.

Der Behandlungseffekt der nicht-interventionellen Kohortenstudie wurde über die Variable $\hat{\theta}_{OBS}$ gekennzeichnet. Der Behandlungseffekt der Phase II-Studie R2810-ONC-1540 wurde über die Variable $\hat{\theta}_{PHII}$ gekennzeichnet. Der geschätzte relative Behandlungseffekt $\hat{\theta}_{OP}$ wird mit der folgenden Formel berechnet:

$$\hat{\theta}_{OP} = \hat{\theta}_{OBS} - \hat{\theta}_{PHII}$$

mit Standardfehler

$$SE(\hat{\theta}_{OP}) = \sqrt{SE(\hat{\theta}_{OBS})^2 + SE(\hat{\theta}_{PHII})^2}$$

und 95 %-KI

$$\hat{\theta}_{OP} \pm z_{0.975} \times SE(\hat{\theta}_{OP}).$$

Kaplan-Meier-Schätzungen

Für das OS und die DOR wurden die Kaplan-Meier-Schätzer der Registerstudie berechnet. Entsprechende Werte sind für die Phase II-Studie R2810-ONC-1540 für die Monate 4, 6, 8 und 12 verfügbar.

Für diese Variablen wurden die Behandlungsunterschiede zwischen dem Studienarm der Registerstudie und dem Studienarm der Phase II-Studie R2810-ONC-1540 als Differenz berechnet, wenn beide Schätzer vorliegen:

$$\hat{\theta}_{OP} = \hat{\theta}_{OBS} - \hat{\theta}_{PHII}$$

Der Standardfehler für den Behandlungseffekt der beiden Studien wurde über die 95 %-KI anhand der folgenden Formel berechnet:

$$SE(\hat{\theta}_{OBS}) = \frac{[UL(\hat{\theta}_{OBS}) - LL(\hat{\theta}_{OBS})]}{[2 \times z_{0.975}]}$$

$$SE(\hat{\theta}_{PHII}) = \frac{[UL(\hat{\theta}_{PHII}) - LL(\hat{\theta}_{PHII})]}{[2 \times z_{0.975}]}$$

Mit:

$LL = 95 \text{ \% -KI (Unterer Grenzwert des Kaplan-Meier-Schätzers)}$

$UL = 95 \text{ \% -KI (Oberer Grenzwert des Kaplan-Meier-Schätzers)}$

Die so berechneten Werte für den Standardfehler wurden in die Formel eingesetzt, um den Standardfehler des relativen Behandlungseffekts zu bestimmen.

Dichotome Variablen:

Das Ansprechen (CR, PR und ORR) wurde als dichotome Variablen analysiert. Die Analyse erfolgte über OR und Relatives Risiko (RR).

Für das OR wird die natürliche Log (ln)-Transformation verwendet, um die Behandlungseffekte und die jeweiligen Standardfehler zu berechnen. Die Bucher-Methode war nicht erforderlich, um die Behandlungsdifferenz und ihren Standardfehler zu schätzen, da diese direkt aus der Anzahl der Patienten mit und ohne Ansprechen in den beiden einarmigen Studienpopulationen geschätzt werden konnte.

Die folgenden Formeln wurden verwendet, um die beiden Studienpopulationen zu vergleichen,

wobei: $a = \text{Anzahl von Patienten mit Ereignissen im OBS-Arm}$
 $b = \text{Anzahl von Patienten ohne Ereignisse im OBS-Arm}$
 $c = \text{Anzahl von Patienten mit Ereignissen im PHII-Arm}$
 $d = \text{Anzahl von Patienten ohne Ereignisse im PHII-Arm}$

und:

$$\widehat{OR}_{OP} = \frac{a/b}{c/d}$$

$$SE(\ln(\widehat{OR}_{OP})) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Das 95 %-KI wurde berechnet anhand von:

$$\ln(\widehat{OR}_{OP}) \pm z_{0.975} \times SE(\ln(\widehat{OR}_{OP})).$$

Das Ergebnis (Schätzer und 95 %-KI-Grenzwerte) wurde zurücktransformiert, um den Effektschätzer OR des Behandlungsunterschieds zwischen der Registerstudie und der Phase II-Studie R2810-ONC-1540, $\widehat{OR}_{LM}$ und das dazugehörige 95 %-KI zu berechnen.

Für die Berechnung des RR wurde der gleiche Ansatz wie zur Berechnung des OR verwendet. Unter Verwendung der Logarithmus naturalis (ln)-Transformation wurden folgende Formeln berücksichtigt,

wobei: $a = \text{Anzahl von Patienten mit Ereignissen im OBS-Arm}$
 $b = \text{Anzahl von Patienten ohne Ereignisse im OBS-Arm}$
 $c = \text{Anzahl von Patienten mit Ereignissen im PHII-Arm}$
 $d = \text{Anzahl von Patienten ohne Ereignisse im PHII-Arm}$

und:

$$\widehat{RR}_{OP} = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)}$$

$$SE(\ln(\widehat{RR}_{OP})) = \sqrt{\frac{1}{a} - \frac{1}{a+b} + \frac{1}{c} - \frac{1}{c+d}}$$

Das 95 %-KI wurde berechnet anhand von:

$$\ln(\widehat{RR}_{OP}) \pm z_{0.975} \times SE(\ln(\widehat{RR}_{OP})).$$

Das Ergebnis (Schätzer und 95 %-KI Grenzwerte) wurde zurücktransformiert, um den Effektschätzer RR des Behandlungsunterschieds zwischen der Registerstudie und der Phase II-Studie R2810-ONC-1540, $\widehat{RR}_{OP}$ und das dazugehörige 95 %-KI zu berechnen.

Bei Vorhandensein von Nullzellen wurde gemäß den Empfehlungen des IQWiG ein Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert (IQWiG 2017).

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)

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Nicht zutreffend					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 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 4-16 entsprechen dem Stand vom 03. Juni 2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-16 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-17: 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.

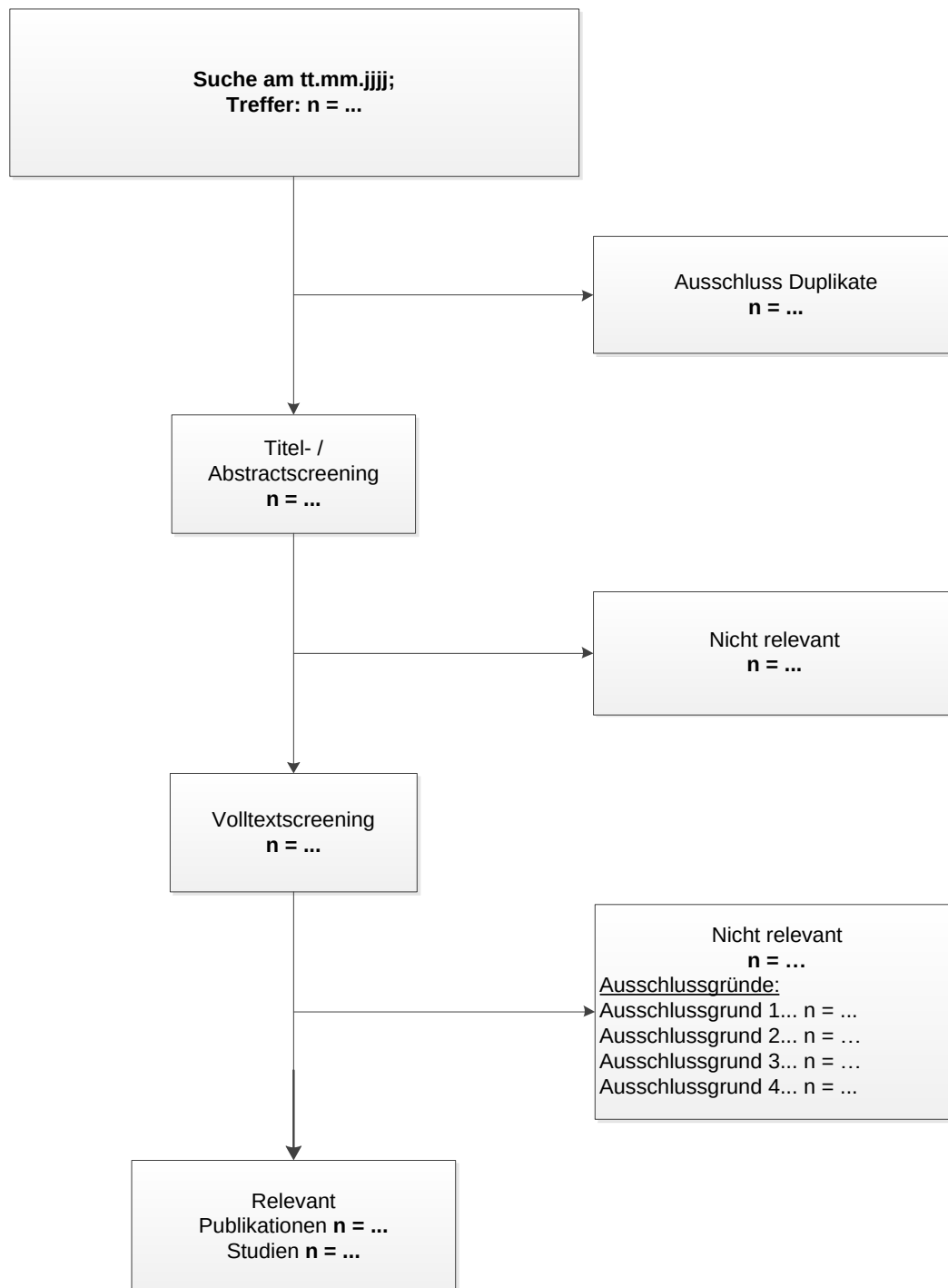


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

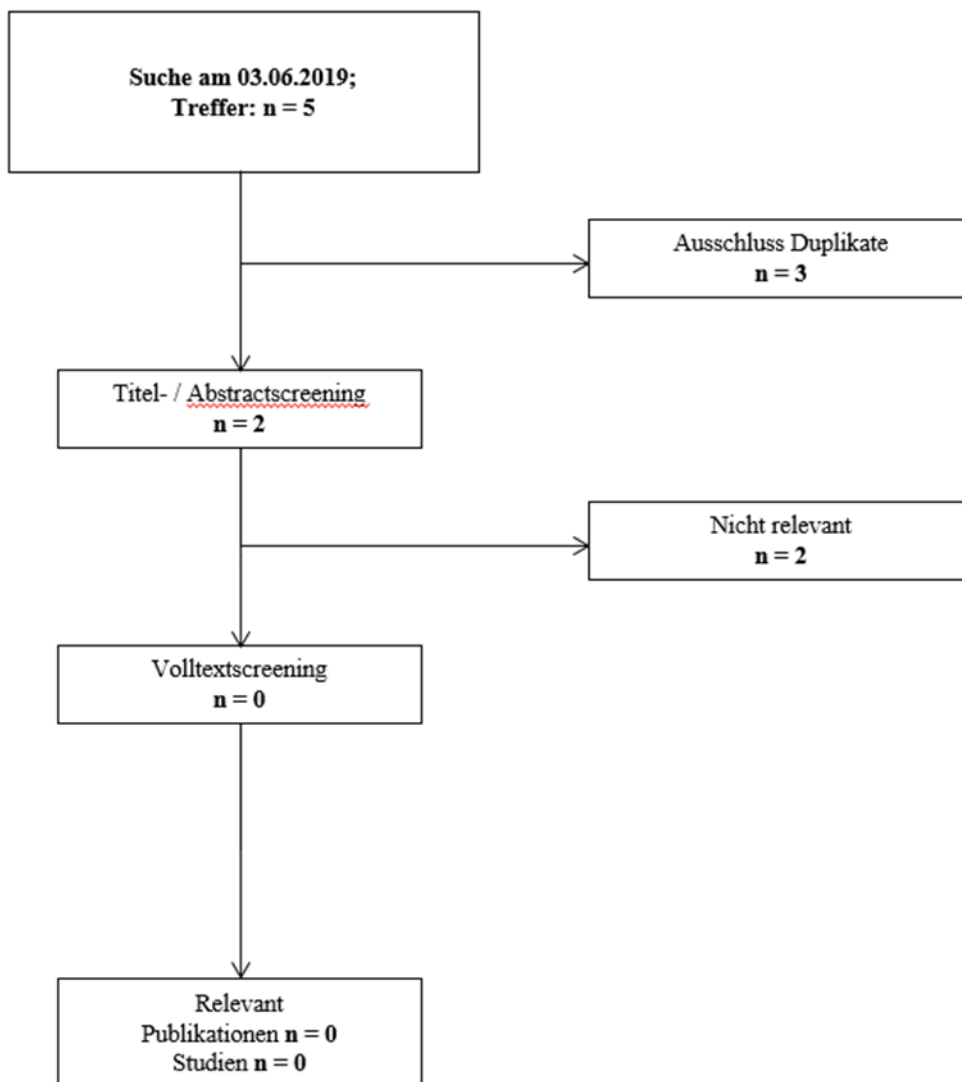


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 03. Juni 2019 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

Die bibliografische Literaturrecherche zu RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab ergab fünf Treffer, darunter drei Duplikate. Die verbliebenen zwei Treffer wurden nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Somit konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Publikation identifiziert werden.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-16) 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 4-18: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharma- zeutischen Unter- nehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Studienregisterrecherche ergab keine RCT für Cemiplimab im zugelassenen Anwendungsgebiet.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-18 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 der Tabelle 4-18 zugrundeliegenden Recherchen in Studienregistern erfolgten am 29. Mai 2019. Die ausgeschlossenen Studien sind mit Ausschlussgrund in Anhang 4-D gelistet.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-19: 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)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Placebokontrolliert						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Es konnten weder placebo- noch aktivkontrollierte RCT zu Cemiplimab im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert werden.						
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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-20: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend						

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend			

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Nicht zutreffend.

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 4-23: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-27: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend. Es wurden keine RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel im zugelassenen Anwendungsgebiet identifiziert.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

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

Tabelle 4-29: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
Nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-30: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-32: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 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
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-33: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien**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 4-34: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 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 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
- 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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-36: 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	Therapiearme
R2810-ONC-1423 NCT02383212	ja ^a	ja	laufend	bis zu 48 Wochen Behandlung / 24 Wochen Follow-up	Cemiplimab i.v. 3 mg/kg q2w
R2810-ONC-1540 NCT02760498	ja	ja	laufend	bis zu 96 Wochen Behandlung / sechs Monate Follow-up plus ein Jahr Langzeit- Follow-up	Cemiplimab i.v. 3 mg/kg q2w oder 350 mg q3w oder 600 mg q4w
R2810-ONC-1787 NCT03889912	nein	ja	laufend	bis zu 12 Wochen Behandlung / 90 Tage Follow-up	Cemiplimab intraläsional 250 µl qw Dosisescalation (3 + 3-Design)
R2810-ONC-1788 NCT03969004	nein	ja	laufend	Teil 1 (db): bis zu 48 Wochen Behandlung Teil 2 (offen): bis zu 96 Wochen Behandlung Survival-follow-up	Teil 1: Cemiplimab 350 mg q3w i.v. versus Placebo i.v. Teil 2: Cemiplimab 350 mg q3w i.v.
R2810-ONC-1806 NCT03836105	nein	ja	laufend	bis zu drei Jahre	Cemiplimab i.v. in der zugelassenen Dosierung
a: Ausschließlich Patienten mit fortgeschrittenem cSCC berücksichtigt db: Doppelblind; i.v.: Intravenös; qw: Einmal pro Woche; q2w: Alle zwei Wochen; q3w: Alle drei Wochen; q4w: Alle vier Wochen					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-36 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-36 ist der 05. Juni 2019.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-36 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-37: 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
R2810-ONC-1423	Ausschlusskriterium 2
R2810-ONC-1787	Ausschlusskriterium 2
R2810-ONC-1788	Ausschlusskriterium 5
R2810-ONC-1806	Ausschlusskriterium 5

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.

Nachfolgend sind die Flussdiagramme für die Recherche nach weiteren Untersuchungen zu Cemiplimab (Abbildung 4-3) sowie für die Recherchen nach weiteren Untersuchungen zu den ZVT, systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Abbildung 4-4) oder BSC (Abbildung 4-5), aufgeführt.

Als systemische antineoplastische ZVT wurden, gemäß den Festlegungen des G-BA, die folgenden Wirkstoffe berücksichtigt: Cisplatin (nicht als Monotherapie), Carboplatin, 5-Fluorouracil, Bleomycin, Methotrexat und Cetuximab (G-BA 2018). Ferner wurde nach Untersuchungen mit den Immuntherapeutika Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Panitumumab, Durvalumab, Avelumab und Atezolizumab gesucht. Ausgenommen wurden die in der Indikation Basalzellkarzinom zugelassenen Hedgehog-Signalweg-Inhibitoren Sonidegib und Vismodegib aufgrund eines bisher nicht auszuschließenden möglichen Zusammenhangs zwischen Wirkstoffgabe und Ausbildung eines cSCC.

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 29. Mai 2019 eine systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt. Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A. Nachfolgend sind die Flussdiagramme für die Recherche nach weiteren Untersuchungen zu Cemiplimab (Abbildung 4-3) sowie für die Recherchen nach weiteren Untersuchungen zu den ZVT, systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Abbildung 4-4) oder BSC (Abbildung 4-5), aufgeführt.

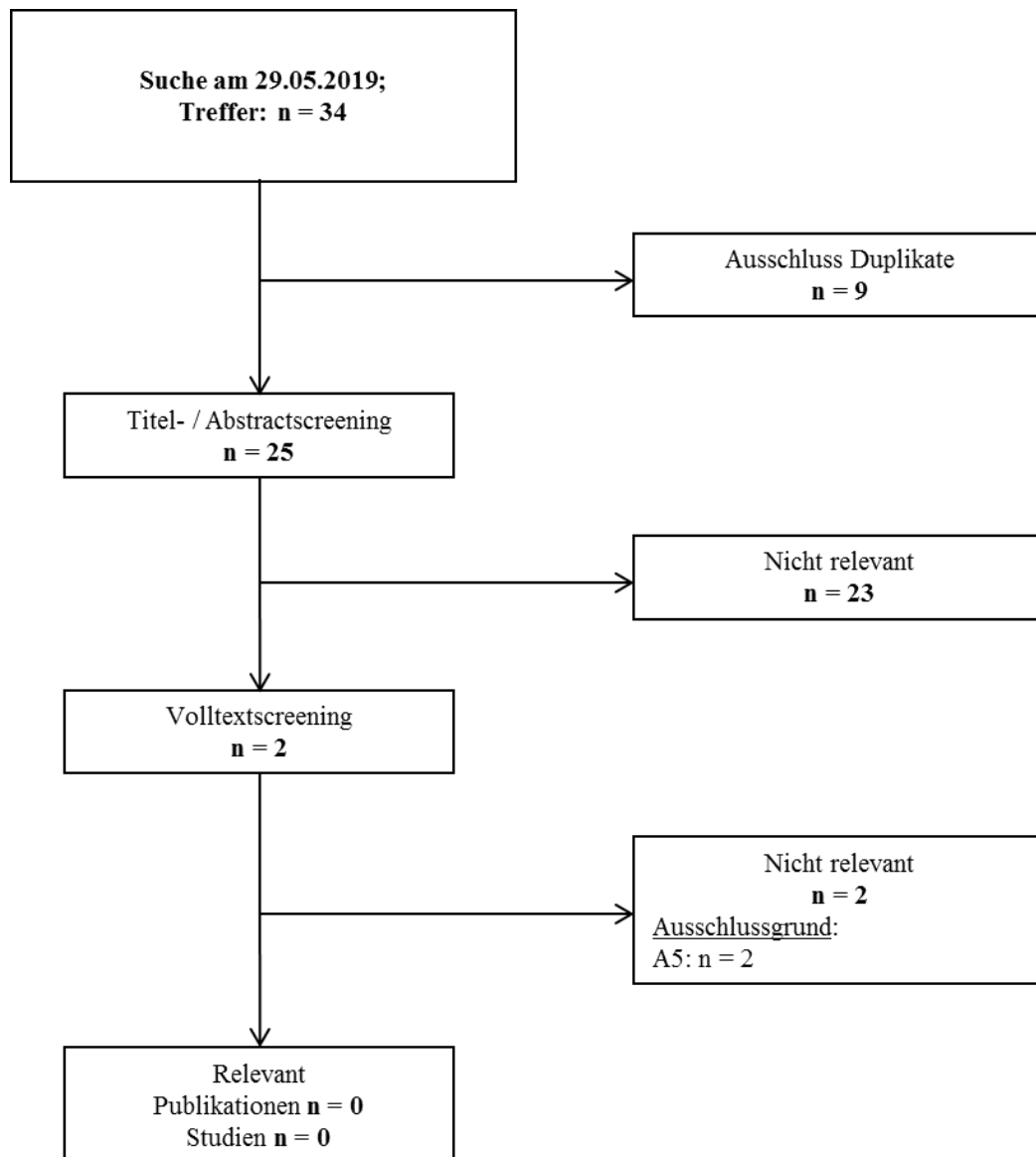


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab ergab 34 Treffer, darunter neun Duplikate. Von den übrigen 25 Treffern wurden 23 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Die beiden restlichen Publikationen wurden nach Volltextscreening mit Ausschlussgrund A5 begründet ausgeschlossen (Abbildung 4-3). Somit konnte keine für die Nutzenbewertung relevante Publikation zu weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel Cemiplimab identifiziert werden.

Zur Identifizierung relevanter Primärpublikationen für weitere Untersuchungen mit der systemischen antineoplastischen ZVT wurde am 20. Mai 2019 eine systematische

bibliografische Literaturrecherche durchgeführt (Abbildung 4-4). Das vollständige Suchprofil befindet sich in Anhang 4-A.

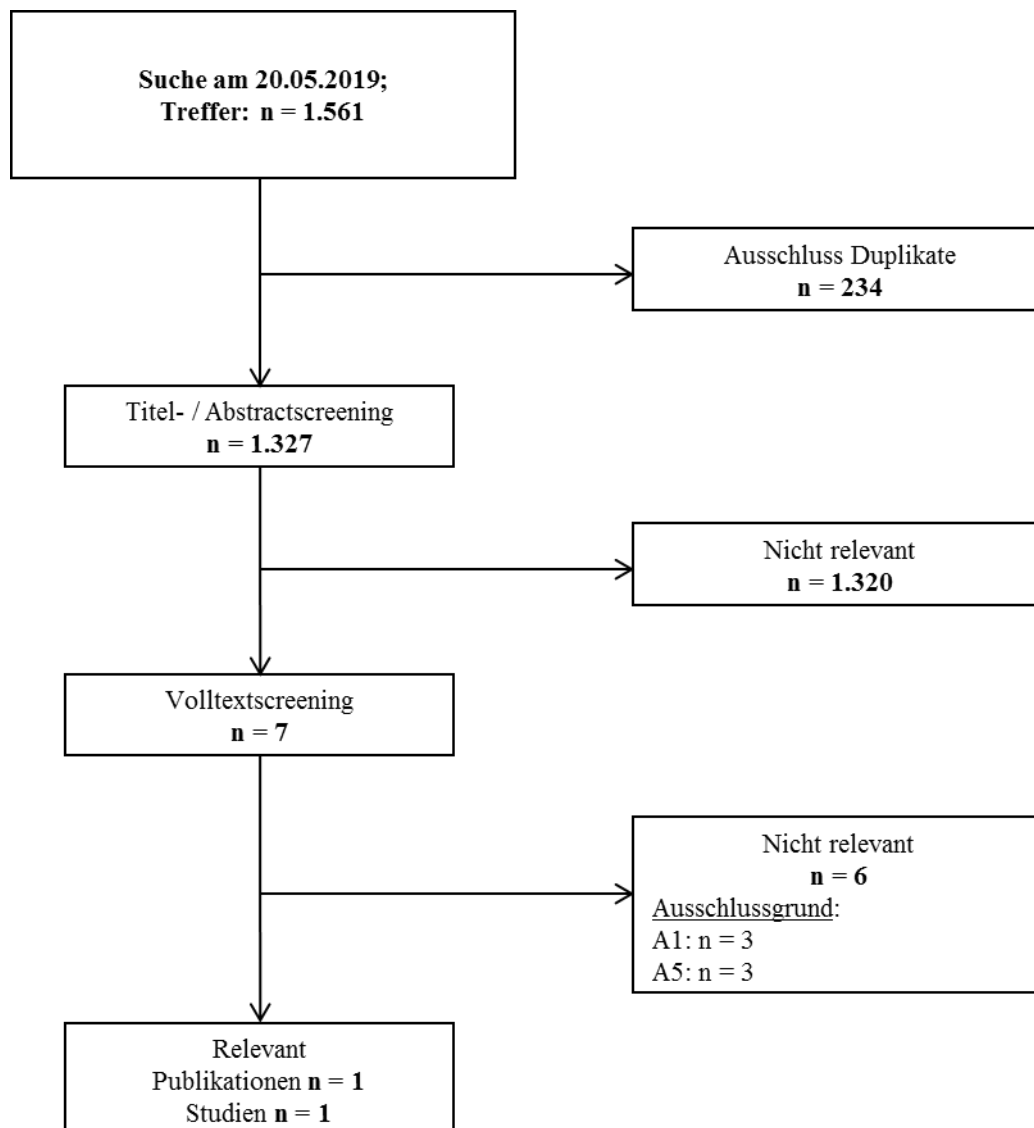


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der systemischen antineoplastischen ZVT

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit der systemischen ZVT ergab 1.561 Treffer, darunter 234 Duplikate. Von den verbleibenden 1.327 Treffern wurden 1.320 nach Titel- / Abstractscreening begründet ausgeschlossen. Nach Volltextscreening der restlichen sieben Treffer wurden sechs als nicht relevant ausgeschlossen, davon jeweils drei auf Basis der Ausschlussgründe A1 und A5 (Abbildung 4-4). Die verbleibende Publikation wurde als relevant erachtet (Hillen 2018). Bei dieser Publikation handelt es sich um eine retrospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie der DeCOG.

Die bibliografische Literaturrecherche zu relevanten Primärpublikationen für weitere Untersuchungen mit der ZVT BSC erfolgte am 29. Mai 2019. Das vollständige Suchprofil ist in Anhang 4-A dargestellt.

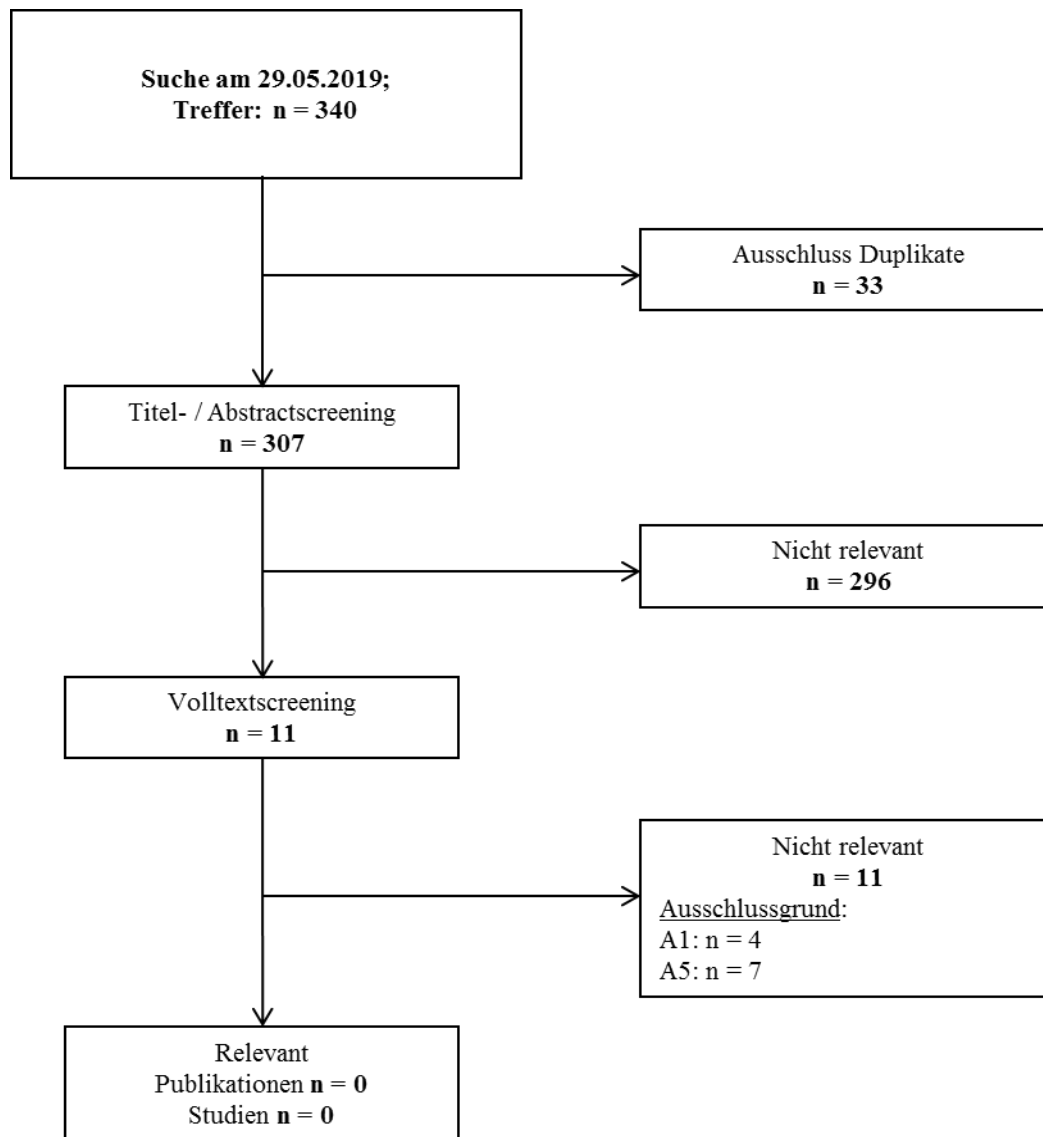


Abbildung 4-5: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC

Die bibliografische Literaturrecherche zu weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC ergab 340 Treffer, davon 33 Duplikate. Nach Titel- / Abstractscreening der übrigen 307 Treffer und Ausschluss von 296 als nicht relevant eingestuft Treffern, wurden die verbleibenden 11 im Volltext gescreent. Alle 11 Publikationen wurden auf Basis der Gründe A1 (n = 4) und A5 (n = 7) ausgeschlossen (Abbildung 4-5).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-16) 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 4-38: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
R2810-ONC-1540 NCT02760498 2016-000105-36	Clinicaltrials.gov (ClinicalTrialsGOV 2019) EU Clinical Trials Register (EU-Clinical Trials Register 0000) WHO ICTRP (WHO ICTRP 2019) PharmNet.Bund (PharmnetBund 0000)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-38 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Informationen in Tabelle 4-38 ist der 05. Juni 2019.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-39: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Register-eintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel						
R2810-ONC-1540	ja	ja	nein	ja ^d (Regeneron 2019a)	ja (ClinicalTrialsG OV 2019; EU-Clinical Trials Register 0000; PharmnetBund 0000; WHO ICTRP 2019)	ja (Migden 2018) ^e
Studien – weitere Untersuchungen mit der ZVT, systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes						
DeCOG	nein	nein	ja	nein ^f	nein	ja (Hillen 2018)
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 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.						

- b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
- c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
- d: Interim-Studienbericht nach Datenschnitt 20. September 2018 bzw. 10. Oktober 2018 (Regeneron 2019a)
- e: Publikation basierend auf Studiendaten zum Datenschnitt 27. Oktober 2017
- f: Verwendung patientenindividueller Studiendaten

DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group

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. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-40: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der ZVT

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
R2810-ONC-1540	Offen, nicht randomisiert, multizentrisch, fünf Gruppen	Erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit histologisch bestätigter Diagnose eines invasiven cSCC (IaSCC oder mIaSCC), mindestens eine messbare Läsion zu Baseline	Cemiplimab i.v. (n=193) ^a Gruppe 1 (n=59) Gruppe 2 (n=78) Gruppe 3 (n=56) Gruppe 4 (n=63 (geplant)) ^b Gruppe 5 (n=10 (geplant)) ^b	Screening Phase: 1 bis 28 Tage Behandlungsphase: • Gruppen 1 und 2 bis zu 96 Wochen • Gruppe 3 bis zu 54 Wochen • Gruppe 4 bis zu 48 Wochen ^b • Gruppe 5 bis zu 54 Wochen ^b Nachbeobachtungsphase: 18 Monate	Multinational (Australien, Deutschland, USA) April 2016 – laufend	<u>Primärer Endpunkt:</u> ORR anhand ICRC-Bewertung <u>Sekundäre Endpunkte:</u> ORR anhand Prüferbewertung, DOR, DCR, DDCR, TTR, PFS, OS, CR-Rate, patientenberichtete gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30, Sicherheit
DeCOG	Retrospektive, nicht-interventionelle Kohortenstudie	Patienten, die innerhalb des Studienzeitraums mit IaSCC oder mIaSCC diagnostiziert wurden	NA	NA	Multinational (Deutschland, Österreich) Januar 2010 – Dezember 2011	<u>Endpunkte:</u> CR, PR, SD, PD, DOR, OS, Time to relapse, Time to progression
a: Zum Datenschnitt 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) und 10. Oktober 2018 (Gruppe 2); b: Hinzunahme der Gruppen 4 und 5 mit Protokoll-Amendment 6 vom 23. August 2018, keine Informationen zum Rekrutierungsstatus verfügbar CR: Komplettes Ansprechen (complete response); cSCC: Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); DCR: Krankheitskontrollrate (disease control rate); DDCR: Andauernde DCR (durable DCR); DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; ICRC: Unabhängiges zentrales Review-Komitee (Independent Central Review Committee); i.v.: Intravenös; IaSCC: Lokal fortgeschrittenes cSCC (locally advanced cSCC); mIaSCC: Metastasiertes cSCC (metastatic cSCC); NA: Nicht zutreffend (not applicable); ORR: Objektive Ansprechrate (objective response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); PR: Partielles Ansprechen (partial response); SD: Stabile Erkrankung (stable disease); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (time to response); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America) Quelle: (Hillen 2018; Regeneron 2018a, 2019a)						

Tabelle 4-41: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gruppe 1 (mcSCC)	Gruppe 2 (lacSCC)	Gruppe 3 (mcSCC)	Gruppe 4 (lacSCC, mcSCC) ^a	Gruppe 5 (lacSCC, mcSCC) ^a	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
R2810- ONC-1540	Cemiplimab 3 mg/kg q2w i.v., an Studientagen 1, 15 ± 3, 29 ± 3 und 43 ± 3 über maximal 12 Zyklen mit jeweils 8-wöchiger Dauer	Cemiplimab 3 mg/kg q2w i.v., an Studientagen 1, 15 ± 3, 29 ± 3 und 43 ± 3 über maximal 12 Zyklen mit jeweils 8-wöchiger Dauer	Cemiplimab 350 mg q3w i.v., an Studientagen 1, 22 ± 3, 43 ± 3 und 63 ± 3 über insgesamt 6 Zyklen mit jeweils 9-wöchiger Dauer	Cemiplimab 600 mg q4w i.v., an Studientagen 1, 29 ± 3, 56 ± 3 über insgesamt 6 Zyklen mit jeweils 8-wöchiger Dauer	Cemiplimab 438 mg s.c., an Studientag 1 (Zyklus 1), 350 mg q3w i.v., an Studientagen 1 (Zyklen 2-6), 22 ± 3, 43 ± 3 und 63 ± 3 über insgesamt 6 Zyklen mit jeweils 9-wöchiger Dauer	Cemiplimab wurde ambulant als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreicht. Bei Patienten der Gruppen 1 und 2 wurde die Cemiplimab-Dosis im Falle von Änderungen des Körpergewichts um ≥ 10 % zu Beginn eines jeden Zyklus adjustiert. Patienten der Gruppen 1 und 2 mit CR konnten die Cemiplimab-Behandlung nach frühestens 48 Wochen beenden.
a: Hinzunahme der Gruppen 4 und 5 mit Protokoll-Amendment 6 vom 23. August 2018, keine Informationen zum Rekrutierungsstatus verfügbar						
CR: Komplettes Ansprechen (complete response); i.v.: Intravenös; lacSCC: Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma); mcSCC: Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma); q2w: Alle zwei Wochen; q3w: Alle drei Wochen; q4w: Alle vier Wochen; s.c.: Subkutan						
Quelle: (Regeneron 2018a, 2019a)						

Tabelle 4-42: Demografische Charakterisierung der Studienpopulation der Studie
R2810-ONC-1540 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie R2810-ONC-1540^a	Gruppe 1 mcSCC (3 mg/kg) (N = 59)	Gruppe 2 lacSCC (3 mg/kg) (N = 78)	Gruppe 3 mcSCC (350 mg) (N = 56)	Gesamt (N = 193)
Geschlecht, n (%)				
männlich	54 (91,5)	59 (75,6)	48 (85,7)	161 (83,4)
weiblich	5 (8,5)	19 (24,4)	8 (14,3)	32 (16,6)
Alter (Jahre)				
MW (StD)	70,4 (10,11)	72,5 (11,15)	69,7 (12,75)	71,1 (11,35)
Median	71,0	74,0	71,0	72,0
Q1; Q3	64,0; 77,0	65,0; 81,0	64,0; 80,5	64,0; 80,0
Min; Max	38; 93	45; 96	38; 90	38; 96
Altersgruppe (Jahre), n (%)				
< 65	16 (27,1)	19 (24,4)	14 (25,0)	49 (25,4)
≥ 65	43 (72,9)	59 (75,6)	42 (75,0)	144 (74,6)
Körpergewicht (kg)				
MW (StD)	85,04 (15,682)	77,08 (18,018)	82,71 (22,666)	81,15 (19,072)
Median	84,50	76,90	80,45	80,70
Q1; Q3	74,90; 94,40	66,40; 87,80	67,85; 89,45	68,70; 90,50
Min; Max	58,3; 134,9	31,0; 138,8	54,0; 171,6	31,0; 171,6
Körpergröße (cm)				
MW (StD)	173,19 (6,579)	171,76 (10,304) ^b	174,01 (9,432)	172,86 (9,050) ^b
Median	174,50	173,30	175,00	174,00
Q1; Q3	169,00; 177,80	167,00; 178,00	167,55; 180,60	167,55; 178,00
Min; Max	158,5; 190,5	140,3; 193,0	145,0; 190,0	140,3; 193,0
BMI (kg/m ²)				
MW (StD)	28,313 (4,7718)	26,069 (4,8535) ^c	27,346 (7,2797)	27,131 (5,6963) ^c
Median	28,090	26,020	26,055	26,790
Q1; Q3	24,700; 30,340	22,960; 28,740	22,970; 28,795	23,285; 29,760
Min; Max	19,51; 44,25	13,78; 37,53	18,16; 55,46	13,78; 55,46
Ethnie, n (%)				
weiß	58 (98,3)	75 (96,2)	54 (96,4)	187 (96,9)
schwarz/afroamerikanisch	1 (1,7)	0	0	1 (0,5)
asiatisch	0	2 (2,6)	2 (3,6)	4 (2,1)
nicht berichtet	0	1 (1,3)	0	1 (0,5)
Bevölkerungsgruppen- zugehörigkeit, n (%)				
hispanisch	1 (1,7)	2 (2,6)	1 (1,8)	4 (2,1)
nicht hispanisch	58 (98,3)	75 (96,2)	55 (98,2)	188 (97,4)
nicht berichtet	0	1 (1,3)	0	1 (0,5)
Geografische Region, n (%)				
Europa	6 (10,2)	10 (12,8)	12 (21,4)	28 (14,5)
USA	29 (49,2)	60 (76,9)	22 (39,3)	111 (57,5)
Rest der Welt	24 (40,7)	8 (10,3)	22 (39,3)	54 (28,0)

a: Datenschnitte 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) und 10. Oktober 2018 (Gruppe 2); b: Größenangabe eines Patienten fehlt; c: BMI eines Patienten fehlt

BMI: Body Mass Index; lacSCC: Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma); Max: Maximum; mcSCC: Metastasiertes kutanes Plattenepithelkarzinom (metastatic cutaneous squamous cell carcinoma), Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; StD: Standardabweichung (standard deviation); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Quelle: (Regeneron 2019a)

Tabelle 4-43: Krankheitsspezifische Charakterisierung der Studienpopulation der Studie R2810-ONC-1540 – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie R2810-ONC-1540^a	Gruppe 1 mcSCC (3 mg/kg) (N = 59)	Gruppe 2 lacSCC (3 mg/kg) (N = 78)	Gruppe 3 mcSCC (350 mg) (N = 56)	Gesamt (N = 193)
ECOG-PS, n (%)				
0	23 (39,0)	38 (48,7)	25 (44,6)	86 (44,6)
1	36 (61,0)	40 (51,3)	31 (55,4)	107 (55,4)
Lokalisation Primärtumor, n (%)				
Kopf/Hals	38 (64,4)	62 (79,5)	31 (55,4)	131 (67,9)
Andere als Kopf/Hals	21 (35,6)	16 (20,5)	25 (44,6)	62 (32,1)
T-Stadium, n (%)				
TX	29 (49,2)	5 (6,4)	22 (39,3)	56 (29,0)
T0	0	0	6 (10,7)	6 (3,1)
T1	4 (6,8)	8 (10,3)	4 (7,1)	16 (8,3)
T2	13 (22,0)	27 (34,6)	13 (23,2)	53 (27,5)
T3	3 (5,1)	14 (17,9)	3 (5,4)	20 (10,4)
T4	10 (16,9)	24 (30,8)	8 (14,3)	42 (21,8)
N-Stadium, n (%)				
NX	9 (15,3)	5 (6,4)	8 (14,3)	22 (11,4)
N0	10 (16,9)	71 (91,0)	12 (21,4)	93 (48,2)
N1	15 (25,4)	0	10 (17,9)	25 (13,0)
N2	6 (10,2)	0	7 (12,5)	13 (6,7)
N2a	0	0	2 (3,6)	2 (1,0)
N2b	4 (6,8)	1 (1,3)	10 (17,9)	15 (7,8)
N2c	7 (11,9)	0	5 (8,9)	12 (6,2)
N3	8 (13,6)	1 (1,3)	2 (3,6)	11 (5,7)
M-Stadium, n (%)				
MX	0	0	1 (1,8)	1 (0,5)
M0	14 (23,7)	78 (100)	12 (21,4)	104 (53,9)
M1	45 (76,3)	0	43 (76,8)	88 (45,6)
Metastasenstatus, n (%)				
Fernmetastasen	45 (76,3)	-	43 (76,8)	88 (76,5)
nur LKM	14 (23,7)	-	12 (21,4)	26 (22,6)
fehlend	0	-	1 (1,8)	1 (0,9)
Anzahl vorheriger tumorbedingter Operationen				
n (%)	58 (98,3)	66 (84,6)	50 (89,3)	174 (90,2)
MW (StD)	5,0 (2,90)	6,1 (4,99)	5,4 (2,88)	5,5 (3,83)
Median	4,0	4,5	4,5	4,0
Q1; Q3	3,0; 7,0	3,0; 8,0	3,0; 7,0	3,0; 7,0
Min; Max	1; 15	1; 28	2; 15	1; 28

Studie R2810-ONC-1540^a	Gruppe 1 mcSCC (3 mg/kg) (N = 59)	Gruppe 2 lacSCC (3 mg/kg) (N = 78)	Gruppe 3 mcSCC (350 mg) (N = 56)	Gesamt (N = 193)
Anzahl vorheriger tumorbedingter Operationen, n (%)				
0	1 (1,7)	12 (15,4)	6 (10,7)	19 (9,8)
1	2 (3,4)	3 (3,8)	0	5 (2,6)
2	10 (16,9)	8 (10,3)	7 (12,5)	25 (13,0)
3	10 (16,9)	10 (12,8)	6 (10,7)	26 (13,5)
> 3	36 (61,0)	45 (57,7)	37 (66,1)	118 (61,1)
Anzahl vorheriger tumorbedingter RT				
n (%)	50 (84,7)	43 (55,1)	38 (67,9)	131 (67,9)
MW (StD)	2,2 (2,82)	1,3 (0,64)	1,5 (0,69)	1,7 (1,85)
Median	1,0	1,0	1,0	1,0
Q1; Q3	1,0; 3,0	1,0; 1,0	1,0; 2,0	1,0; 2,0
Min; Max	1; 19	1; 3	1; 3	1; 19
Anzahl vorheriger tumorbedingter RT, n (%)				
0	9 (15,3)	35 (44,9)	18 (32,1)	62 (32,1)
1	30 (50,8)	33 (42,3)	22 (39,3)	85 (44,0)
2	7 (11,9)	6 (7,7)	12 (21,4)	25 (13,0)
3	6 (10,2)	4 (5,1)	4 (7,1)	14 (7,3)
> 3	7 (11,9)	0	0	7 (3,6)
Anzahl systemischer Therapien zu Baseline				
n (%)	33 (55,9)	12 (15,4)	20 (35,7)	65 (33,7)
MW (StD)	1,5 (0,80)	1,2 (0,39)	1,6 (0,82)	1,5 (0,75)
Median	1,0	1,0	1,0	1,0
Q1; Q3	1,0; 2,0	1,0; 1,0	1,0; 2,0	1,0; 2,0
Min; Max	1; 4	1; 2	1; 4	1; 4
Anzahl systemischer Therapien zu Baseline, n (%)				
0	26 (44,1)	66 (84,6)	36 (64,3)	128 (66,3)
1	22 (37,3)	10 (12,8)	11 (19,6)	43 (22,3)
2	7 (11,9)	2 (2,6)	7 (12,5)	16 (8,3)
3	3 (5,1)	0	1 (1,8)	4 (2,1)
> 3	1 (1,7)	0	1 (1,8)	2 (1,0)
Antineoplastische Wirkstoffe vor Studienbeginn, n (%)				
Platinverbindungen	21 (35,6)	7 (9,0)	18 (32,1)	46 (23,8)
mAb	9 (15,3)	2 (2,6)	7 (12,5)	18 (9,3)
Pyrimidin-Analoga	10 (16,9)	1 (1,3)	4 (7,1)	15 (7,8)
Taxane	3 (5,1)	5 (6,4)	7 (12,5)	15 (7,8)
Proteinkinase-Inhibitoren	4 (6,8)	0	0	4 (2,1)
Kombinationen	3 (5,1)	0	0	3 (1,6)
Folsäure-Analoga	0	1 (1,3)	0	1 (0,5)
andere	0	1 (1,3)	0	1 (0,5)

a: Datenschnitte 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) und 10. Oktober 2018 (Gruppe 2)

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; lacSCC: Lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom (locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma); LKM: Lymphknotenmetastasen; mAb: Monoklonale Antikörper (monoclonal antibodies); Max: Maximum; mcSCC: Metastasiertes cSCC (metastatic cSCC), Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten;

Studie	Gruppe 1 mcSCC (3 mg/kg) (N = 59)	Gruppe 2 laSCC (3 mg/kg) (N = 78)	Gruppe 3 mcSCC (350 mg) (N = 56)	Gesamt (N = 193)
n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; Q: Quartil; RT: Strahlentherapie/n (radiotherapy/ies); StD: Standardabweichung (standard deviation)				
Quelle: (Regeneron 2019a, 2019b)				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Studie R2810-ONC-1540

Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, nicht randomisierte, offene Phase-2-Studie. Es werden erwachsene Patienten im Alter ab 18 Jahren mit histologisch gesicherter Diagnose eines invasiven cSCC (metastasiert oder lokal fortgeschritten) und mindestens einer messbaren Läsion zu Baseline untersucht.

Zum Zeitpunkt der letzten Datenschnitte am 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) und am 10. Oktober 2018 (Gruppe 2) waren 193 Patienten in die Studie eingebunden, davon 59 in Gruppe 1 (mcSCC), 78 in Gruppe 2 (laSCC) und 56 in Gruppe 3 (mcSCC). Hinsichtlich der demografischen Patientencharakteristika sind die drei Gruppen vergleichbar (Tabelle 4-42). Das mediane Alter der Gesamtpopulation betrug 72,0 Jahre; der mit 83,4 % überwiegende Anteil der Patienten waren Männer. Der Primärtumor war bei 67,9 % der Patienten im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert. Bei gut der Hälfte der Patienten (55,4 %) lag der ECOG Performance-Status zu Baseline bei 1, bei den übrigen 44,6 % bei 0. Insgesamt 128 Patienten der Gesamtpopulation (66,3 %) waren systemisch nicht vorbehandelt, davon die meisten Patienten (n = 66, 51,6 %) in Gruppe 2, gefolgt von 36 Patienten (28,1 %) in Gruppe 3 und 26 Patienten (20,3 %) in Gruppe 1. Die übrigen 65 Patienten (33,7 %) hatten vor Studienbeginn wenigstens eine bis maximal vier systemische antineoplastische Behandlungen abgeschlossen. Die mediane Anzahl der Therapieregimes vor Studienbeginn lag bei der Gesamtpopulation sowie in den drei Einzelgruppen bei 1,0. Die Mehrzahl der Patienten (70,8 %) erhielten Platinverbindungen in der Vortherapie. In der Gesamtpopulation waren 174 Patienten (90,2 %) operativ vorbehandelt. Die Häufigkeit der tumorbedingten Operationen betrug im Median 4,0 mit einem Maximum von jeweils 15 in den Gruppen 1 und 3 und 28 in Gruppe 2. Insgesamt 131 Patienten (67,9 %) hatten sich vor Studienbeginn tumorbedingten Strahlentherapien mit einer medianen Frequenz von 1,0 unterzogen. Die maximale Anzahl der strahlentherapeutischen Vorbehandlungen lag in der Gruppe 1 bei 19, in den Gruppen 2 und 3 dagegen bei jeweils drei (Tabelle 4-43).

Die Zuteilung der Patienten zu den Gruppen 1 und 2 erfolgte parallel, die Aufnahme der Patienten in Gruppe 3 startete nach Rekrutierungsende der Gruppe 1. Cemiplimab wird den

Patienten der Gruppen 1 und 2 in einer gewichtsadaptierten Dosis von 3 mg/kg alle zwei Wochen (q2w) und den Patienten der Gruppe 3 in einer fixen Dosis von 350 mg alle drei Wochen (q3w) intravenös (i.v.) verabreicht. Während einer Behandlungsdauer von maximal 96 Wochen erhalten die Patienten der Gruppen 1 und 2 bis zu 12 achtwöchige Infusionszyklen, bei den Patienten der Gruppe 3 beträgt die Behandlungsphase maximal 54 Wochen mit bis zu sechs Infusionszyklen von jeweils neun Wochen Dauer.

Die Zwischenergebnisse dieser laufenden Studie wurden bis dato in drei Datenschnitten erfasst, der erste erfolgte am 27. Oktober 2017, der zweite am 30. Juni 2018 und der dritte am 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) bzw. am 10. Oktober 2018 (Gruppe 2). Im Rahmen dieses Dossiers zur Nutzenbewertung werden ausschließlich die Ergebnisse der patienten-relevanten Endpunkte aus dem dritten Datenschnitt dargestellt.

Zu den Datenschnitten 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) und 10. Oktober 2018 (Gruppe 3) lag die mediane Behandlungsdauer der Gesamtpopulation bei 39,10 Wochen mit 65,00 Wochen in Gruppe 1, 34,55 Wochen in Gruppe 2 und 34,25 Wochen in Gruppe 3. Die vom ICRC bewerteten Wirksamkeitsendpunkte betrugen für den primären Endpunkt, objektive Ansprechrates (ORR) (Patienten mit CR oder PR), insgesamt 44,0 %. Sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben (OS), Dauer des Ansprechens (DOR), progressionsfreies Überleben (PFS), Krankheitskontrollrate (DCR) und andauernde Krankheitskontrollrate (DDCR) sowie Zeit bis zum Ansprechen (TTR). Das OS erreichte zu den oben genannten Datenschnitten 82,4 % (prozentuale Anzahl der zensierten Patienten). Die DOR (prozentualer Anteil der Patienten mit CR oder PR) $\geq$ sechs Monate lag bei 75,3 %. Das PFS betrug 58,0 % (prozentuale Anzahl der zensierten Patienten). Für DCR und DDCR (wenigstens 105 Tage ohne Krankheitsprogression) wurden Wahrscheinlichkeiten von 72,0 % bzw. 60,6 % berichtet. Der Median der TTR lag in der Gesamtgruppe bei 2,0 Monaten. Zusätzlich wurden die einzelnen Kriterien anhand der Prüferbewertung als sekundäre Wirksamkeitsendpunkte erfasst. Die Ergebnisse der Gesamtpopulation betrugen für ORR 51,3 %, DOR $\geq$ sechs Monate 74,7 %, PFS 61,1 %, DCR 5,6 % und DDCR 65,8 %. Die TTR lag im Median bei 2,07 Monaten (Regeneron 2019a).

Bei 191 der 193 Patienten traten während der Behandlung bis zu den letzten Datenschnitten insgesamt 1.919 unerwünschte Ereignisse (UE nach Therapiebeginn) auf, darunter 215 schwere (CTCAE Grad 3, 4 oder 5) bei 86 Patienten, 138 schwerwiegende bei 69 Patienten, 429 immunvermittelte (darunter 30 schwere und 22 schwerwiegende) bei 130 Patienten und 38 UE von besonderem Interesse (darunter 28 schwere und 17 schwerwiegende) bei 30 Patienten. Fünf Patienten verstarben aufgrund eines UE, und bei 15 Patienten führten insgesamt 21 UE zum Behandlungsabbruch. Bei 19 Patienten traten 25 infusionsbezogene Reaktionen auf, darunter drei schwere und eine schwerwiegende, die bei keinem Patienten in einem Behandlungsabbruch mündeten. Bei 144 Patienten wurden insgesamt 542 therapiebedingte UE berichtet, darunter 35 schwere bei 26 Patienten und 26 schwerwiegende bei 18 Patienten. 19 therapiebedingte UE führten bei insgesamt 14 Patienten zum Behandlungsabbruch, und 10 Patienten beendeten die Behandlung aufgrund eines schwerwiegenden therapiebedingten UE (Regeneron 2019a).

Mit Protokoll-Amendment vom 23. August 2018 wurde die Studie um zwei experimentelle Gruppen 4 und 5 erweitert, in die Patienten mit fortgeschrittenem inoperablem cSCC (mcSCC oder lacSCC) aufgenommen werden. Gruppe 4 erhält Cemiplimab in einer Dosierung von 600 mg i.v. alle vier Wochen (q4w), Gruppe 5 in einer Dosierung von 350 mg i.v. q3w nach einer initialen subkutanen Infusion von 438 mg (Regeneron 2018a). Da für die Gruppen 4 und 5 bisher keine Ergebnisse vorliegen, bleiben sie im Rahmen dieses Dossiers zur Nutzenbewertung unberücksichtigt.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie R2810-ONC-1540 wird ausschließlich in Ländern durchgeführt, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen, und zwar Australien, Deutschland und Vereinigte Staaten von Amerika (USA). Die Mehrzahl der bis zum Datenschnitt 20. September 2018 (Gruppe 1 und 3) und 10. Oktober 2018 (Gruppe 2) in der Studie behandelten Patienten hatten eine weiße Hautfarbe (96,9 %) und waren männlichen Geschlechts (83,4 %). Nach Aussagen der EMA bestätigt der überwiegende Anteil Männer mit weißer Hautfarbe die realen Daten im Praxisalltag bei Patienten mit fortgeschrittenem cSCC (EMA 2019). Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation den deutschen Versorgungskontext abbildet.

DeCOG-Kohortenstudie

Bei der DeCOG-Studie handelt es sich um eine retrospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie an Patienten, die im Zeitraum vom 1. Januar 2010 bis zum 31. Dezember 2011 mit einem lacSCC oder mcSCC diagnostiziert wurden. Als lacSCC wurden Tumore definiert, für die eine Heilung durch Operation, Strahlentherapie oder eine Kombination aus beiden Therapien unwahrscheinlich war. Tumore mit Lymphknotenmetastasen und / oder Fernmetastasen wurden als mcSCC definiert. Die Einstufung erfolgte anhand der TNM-Klassifikation (T = Primärtumor, N = regionäre Lymphknoten, M = Fernmetastasen) des American Joint Committee on Cancer (AJCC) (Hillen 2018).

Mittels eines anonymisierten Online-Fragebogens wurden Informationen über Alter und Geschlecht des Patienten, vorherige Hautkrebserkrankungen, nicht-kutane maligne Neoplasien, immunsuppressive Erkrankungen, andere Komorbiditäten, detaillierte Informationen über den Primärtumor sowie Datum der Diagnose und Behandlung des Primärtumors, Datum und Behandlung eines lokalen Rezidivs, Art, Datum und Therapie von Metastasen, Art und Ergebnisse der systemischen Therapie sowie den Vitalstatus gesammelt.

Im vorliegenden Dossier zu Cemiplimab werden ausschließlich die systemisch behandelten Patienten berücksichtigt. Operativ oder strahlentherapeutisch behandelte Patienten wurden ausgeschlossen.

Im Mai 2014 erfolgte ein zusätzliches Follow-up. Für zu diesem Zeitpunkt noch lebende Patienten wurden das Gesamtüberleben, der Krankheitsstatus (CR, PR, SD oder PD) sowie die Dauer des Ansprechens ermittelt. Sofern verfügbar, wurde die Todesursache für Patienten dokumentiert, die zwischen dem 31. Dezember 2011 und dem letzten Follow-up verstorben waren.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die DeCOG-Kohortenstudie wurde in Deutschland und Österreich durchgeführt und damit in Ländern, die im Hinblick auf ihre Gesellschaftssysteme, Kultur und Ethnologie zu den Ländern der westlichen Welt zählen. Es ist somit davon auszugehen, dass die Studienpopulation, die neben Patienten aus Deutschland auch Patienten aus Österreich umfasste, den deutschen Versorgungskontext abbilden kann.

Vergleichbarkeit der Studien R2810-ONC-1540 und DeCOG

Die systemisch therapierten Patienten mit fortgeschrittenem cSCC der DeCOG-Kohortenstudie waren hinsichtlich des medianen Alters in den Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer Vortherapie, mit denen der Studie R2810-ONC-1540 vergleichbar (R2810-ONC-1540 vs. DeCOG: 69,5 Jahre bis 72,0 Jahre vs. 73,4 Jahre bis 77,0 Jahre). Darüber hinaus war der Anteil an männlichen Patienten ähnlich hoch (R2810-ONC-1540 vs. DeCOG: 75,0 % bis 80,0 % vs. 69,3 % bis 100,0 %). Beide Studien schlossen Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 ein. Zusätzlich wurden in der DeCOG-Kohortenstudie auch Patienten ohne berichteten ECOG-PS berücksichtigt. Insgesamt sind die Patientenpopulationen der Studien R2810-ONC-1540 und DeCOG als vergleichbar anzusehen, da keine grundlegenden Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der beiden Studien zu beobachten sind (Tabelle 4-44, Tabelle 4-45).

Zur Nutzenbewertung berücksichtigte Patientenpopulationen

Im Rahmen dieses Dossiers zur Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, dargestellt.

Die zugelassene Dosierung von Cemiplimab ist 350 mg q3w. Daher werden die in Tabelle 4-41, Tabelle 4-42 und Tabelle 4-43 beschriebenen Gruppen 1 und 2, die Cemiplimab in der gewichtsadaptierten Dosis von 3 mg/kg q2w erhielten, nachfolgend bei der Ergebnisdarstellung der patientenrelevanten Endpunkte nicht berücksichtigt. Die Ableitung des Zusatznutzens von Cemiplimab erfolgt ausschließlich auf Basis der Gruppe 3 (350 mg q3w).

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab basiert auf einem historischen (nicht-adjustierten) Vergleich mit den Ergebnissen der retrospektiven nicht-interventionellen Kohortenstudie der DeCOG (vergl. Abschnitt 4.2.5.6).

In den nachfolgenden Tabellen, Tabelle 4-44 und Tabelle 4-45, sind die demografischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika für die beiden Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, aus der Studie R2810-ONC-1540 und aus der DeCOG-Kohortenstudie abgebildet.

Tabelle 4-44: Demografische Charakterisierung der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen (Studie R2810-ONC-1540) und der DeCOG-Kohortenstudie

	Studie R2810-ONC-1540		DeCOG ^a			
	Ohne VT (N = 36)	Mit VT (N = 20)	ECOG-PS 0/1		ECOG-PS 0/1/nb	
			Ohne VT (N = 13)	Mit VT (N = 2) ^b	Ohne VT (N = 24)	Mit VT (N = 9) ^b
Geschlecht, n (%)						
männlich	30 (83,3)	18 (90,0)	11 (84,6)	2 (100,0)	21 (87,5)	8 (88,9)
weiblich	6 (16,7)	2 (10,0)	2 (15,4)	0	3 (12,5)	1 (11,1)
Alter (Jahre)						
MW (StD)	71,9 (10,82)	65,8 (15,15)	75,1 (9,1)	73,4 (5,1)	75,9 (8,9)	78,8 (9,4)
Median	72,0	69,5	75,2	73,4	75,2	77,0
Q1; Q3	66,0; 81,0	54,0; 77,5	70,6; 78,1	69,8; 77,0	70,3; 82,3	71,2; 86,4
Min; Max	44; 90	38; 87	51,5; 89,5	69,8; 77,0	51,5; 90,3	66,7; 94,5
Altersgruppe (Jahre), n (%)						
< 65	6 (16,7)	8 (40,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
≥ 65	30 (83,3)	12 (60,0)				
Körpergewicht (kg)						
MW (StD)	85,86 (23,304)	77,04 (20,836)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median	80,95	72,25				
Q1; Q3	71,10; 92,00	63,05; 85,75				
Min; Max	57,0; 171,6	54,0; 150,4				
Körpergröße (cm)						
MW (StD)	174,08 (10,645)	173,89 (6,983)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median	175,15	174,00				
Q1; Q3	166,80; 181,65	167,75; 179,00				
Min; Max	145,0; 190,0	160,5; 186,0				
BMI (kg/m ²)						
MW (StD)	28,310 (7,0333)	25,610 (7,5728)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Median	26,385	24,125				
Q1; Q3	23,430; 30,370	21,175; 27,590				
Min; Max	20,94; 55,46	18,16; 53,61				
Ethnie, n (%) ^c						
weiß	35 (97,2)	19 (95,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
schwarz/ afroamerikanisch	0	0				
asiatisch	1 (2,8)	1 (5,0)				
Ethnische Gruppe, n (%) ^c						
hispanisch	36 (100,0)	19 (95,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
nicht hispanisch	0	1 (5,0)				
Geografische Region, n (%)						
Europa	9 (25,0)	3 (15,0)	13 (100)	2 (100)	24 (100)	9 (100)
USA	14 (38,9)	8 (40,0)				
Rest der Welt	13 (36,1)	9 (45,0)				
a: Eigene Berechnung; b: Patienten mit ≥ 1 VT sind auch in der Gruppe ohne VT enthalten, nicht additiv; c: Alle Patienten des DeCOG-Registers kamen aus Deutschland oder Österreich BMI: Body mass index; DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k.A.: Keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; nb: Nicht berichtet; Q: Quartil; StD: Standardabweichung (standard deviation); USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America); VT: VortherapieQuelle: (Hillen 2018; Regeneron 2019b; Sanofi 2019b)						

Tabelle 4-45: Krankheitsspezifische Charakterisierung der vom G-BA festgelegten Teilpopulationen (Studie R2810-ONC-1540) und der DeCOG-Kohortenstudie

	Studie		DeCOG ^a			
	R2810-ONC-1540		ECOG-PS 0/1		ECOG-PS 0/1/nb	
	Ohne VT (N = 36)	Mit VT (N = 20)	Ohne VT (N = 13)	Mit VT (N = 2) ^b	Ohne VT (N = 24)	Mit VT (N = 9) ^b
ECOG-PS, n (%)						
0	21 (58,3)	4 (20,0)	7 (53,8)	2 (100,0)	7 (29,2)	2 (22,2)
1	15 (41,7)	16 (80,0)	6 (46,2)	0	6 (25,0)	0
nb	0	0	0	0	11 (45,8)	7 (77,8)
Lokalisation Primärtumor, n (%)						
Kopf/Hals	18 (50,0)	13 (65,0)	6 (46,2)	1 (50,0)	11 (45,8)	5 (55,6)
Andere als Kopf/Hals	18 (50,0)	7 (35,0)	7 (53,8)	1 (50,0)	13 (54,2)	4 (44,4)
T-Stadium, n (%)						
TX	13 (36,1)	9 (45,0)	3 (23,1)	1 (50,0)	6 (25,0)	3 (33,3)
T0	3 (8,3)	3 (15,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
T1	3 (8,3)	1 (5,0)	4 (30,8)	1 (50,0)	8 (33,3)	2 (22,2)
T2	10 (27,8)	3 (15,0)	5 (38,5)	0	7 (29,2)	1 (11,1)
T3	3 (8,3)	0	k.A.	k.A.	1 (4,2)	1 (11,1)
T4	4 (11,1)	4 (20,0)	1 (7,7)	0	2 (8,3)	2 (22,2)
N-Stadium, n (%)						
NX	3 (8,3)	5 (25,0)	2 (15,4)	1 (50,0)	3 (12,5)	2 (22,2)
N0	9 (25,0)	3 (15,0)	8 (61,5)	0	16 (66,7)	5 (55,6)
N1	6 (16,7)	4 (20,0)	2 (15,4)	0	4 (16,7)	1 (11,1)
N2	5 (13,9)	2 (10,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
N2a	2 (5,6)	0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
N2b	9 (25,0)	1 (5,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
N2c	2 (5,6)	3 (15,0)	1 (7,7)	1 (50,0)	1 (4,2)	1 (11,1)
N3	0	2 (10,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
M-Stadium, n (%)						
MX	1 (2,8)	0	1 (7,7)	1 (50,0)	2 (8,3)	2 (22,2)
M0	8 (22,2)	4 (20,0)	11 (84,6)	1 (50,0)	20 (83,3)	6 (66,7)
M1	27 (75,0)	16 (80,0)	1 (7,7)	0	2 (8,3)	1 (11,1)
Metastasenstatus, n (%)						
Fernmetastasen	27 (75,0)	16 (80,0)	3 (23,1)	0	4 (16,7)	0
nur LKM	8 (22,2)	4 (20,0)	3 (23,1)	0	4 (16,7)	0
fehlend	1 (2,8)	0	1 (7,7)	0	1 (4,2)	2 (22,2)
Fernmetastasen plus LKM	k.A.	k.A.	6 (46,2)	2 (100,0)	15 (62,5)	7 (77,8)

	Studie		DeCOG ^a			
	R2810-ONC-1540		ECOG-PS 0/1		ECOG-PS 0/1/nb	
	Ohne VT (N = 36)	Mit VT (N = 20)	Ohne VT (N = 13)	Mit VT (N = 2) ^b	Ohne VT (N = 24)	Mit VT (N = 9) ^b
Anzahl vorheriger tumorbedingter Operationen n (%) MW (StD) Median Q1; Q3 Min; Max	30 (83,3) 5,8 (3,25) 5,0 3,0; 7,0 2; 15	20 (100,0) 4,7 (2,11) 4,0 3,5; 6,0 2; 10	8 (61,5) k.A.	0	16 (66,7) k.A.	5 (55,6) k.A.
Anzahl vorheriger tumorbedingter Operationen, n (%) 0 1 2 3 > 3	6 (16,7) 0 3 (8,3) 5 (13,9) 22 (61,1)	0 0 4 (20,0) 1 (5,0) 15 (75,0)	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anzahl vorheriger tumorbedingter RT n (%) MW (StD) Median Q1; Q3 Min; Max	18 (50,0) 1,7 (0,77) 1,5 1,0; 2,0 1; 3	20 (100,0) 1,4 (0,60) 1,0 1,0; 2,0 1; 3	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
Anzahl vorheriger tumorbedingter RT, n (%) 0 1 2 3 > 3	18 (50,0) 9 (25,0) 6 (16,7) 3 (8,3) 0	0 13 (65,0) 6 (30,0) 1 (5,0) 0	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
a: Eigene Berechnung; b: Patienten mit ≥ 1 VT, in der Gruppe ohne VT enthalten, nicht additiv DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; k.A.: Keine Angabe; LKM: Lymphknotenmetastasen; mAb: Monoklonale Antikörper (monoclonal antibodies); Max: Maximum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; nb: Nicht berichtet; Q: Quartil; RT: Strahlentherapie/n (radiotherapy/ies); StD: Standardabweichung (standard deviation); VT: Vortherapie Quelle: (Hillen 2018; Regeneron 2019b; Sanofi 2019b)						

4.3.2.3.2.2 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 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen 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			
R2810-ONC-1540	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
DeCOG	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	Nicht zutreffend
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene für die Studie R2810-ONC-1540 entfällt, da es sich um eine nicht randomisierte Studie handelt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen waren prospektiv im statistischen Analyseplan (SAP) bzw. im Post-hoc-SAP zur Datenauswertung für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, definiert. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden Aspekte vor. Der primäre Endpunkt wurde vorab definiert.

Bei der DeCOG-Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials ist für eine solche Untersuchung grundsätzlich nicht vorgesehen.

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 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 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel und der DeCOG-Kohortenstudie

Studie	Mortalität	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Nebenwirkungen
Endpunkt	OS	ORR CR-Rate DOR DCR DDCR TTR PFS EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	EORTC QLQ-C30 (Funktion / globaler Gesundheitsstatus/QoL)	UE gesamt SUE Schwere UE ^a Therapieabbruch aufgrund von UE UE von besonderem Interesse
R2810-ONC-1540	ja	ja	ja	ja
DeCOG	ja	ja ^b	nein	nein
a: Schwere UE entsprechen Grad 3, 4 oder 5 der CTCAE; b: Ausschließlich ORR und DOR erhoben CR: Komplettes Ansprechen (complete response); CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); DCR: Krankheitskontrollrate (disease control rate); DDCR: Andauernde Krankheitskontrollrate (durable DCR); DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; ORR: Objektive Ansprechrate (objective response rate); OS: Gesamtüberleben (overall survival); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); QoL: Lebensqualität (quality of life); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; TTR: Zeit bis zum Ansprechen (time to response); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se				

4.3.2.3.1 Gesamtüberleben (OS) – 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 4-48: Operationalisierung des Endpunkts OS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1540	OS wird definiert als Zeitspanne zwischen Randomisierung bzw. Studienbeginn und Eintreten des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne dokumentiertes Sterbedatum wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem sie nachweislich noch lebten. Berechnung der OS-Dauer: Datum des Todes bzw. der Zensierung - Datum der ersten Verabreichung von Cemiplimab + 1. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten einschließt. Neben medianem Überleben werden die geschätzten Überlebenszeitkurven zu vier bis 12 Monaten nach Behandlungsbeginn einschließlich 95 %-KI abgebildet. Die Post-hoc-Analysen für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorbehandlung, erfolgten zum dritten Datenschnitt für die Patienten mit 350 mg q3w am 20. September 2018.

Studie	Operationalisierung
DeCOG	OS wurde definiert als Zeitspanne zwischen primärer Tumordiagnose und Todesdatum. Patienten mit unbekanntem Sterbedatum wurden zum Datum des letzten Kontakts zensiert. Für die Ergebnisdarstellung wurden die Kaplan-Meier-Schätzer, wie für die Studie R2810-ONC-1540 angegeben, berechnet.
cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben (overall survival); q3w: Alle drei Wochen	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS – weitere Untersuchungen 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			
R2810-ONC-1540	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
DeCOG	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Bei der DeCOG-Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie. Damit entfällt auch hier die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt OS.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse der Studie R2810-ONC-1540 für den Endpunkt OS zum Datenschnitt 20. September 2018 für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, und ergänzend für die Gesamtpopulation der Patienten mit 350 mg q3w abgebildet.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (Kaplan-Meier-Schätzer)

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vortherapie (N = 36)	Mit Vortherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Ereignis, n (%)	5 (13,9)	5 (25,0)	10 (17,9)
Zensiert, n (%)	31 (86,1)	15 (75,0)	46 (82,1)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [11,3; NE]	NE [NE; NE]
Überlebensrate, % [95 %-KI]			
4 Monate	91,6 [76,1; 97,2]	85,0 [60,4; 94,9]	89,2 [77,6; 95,0]
6 Monate	88,7 [72,7; 95,6]	80,0 [55,1; 92,0]	85,6 [73,2; 92,5]
8 Monate	88,7 [72,7; 95,6]	80,0 [55,1; 92,0]	85,6 [73,2; 92,5]
12 Monate	81,9 [58,7; 92,8]	70,0 [39,5; 87,2]	76,1 [56,9; 87,6]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not evaluable)			
Quelle: (Regeneron 2019b)			

Zum Datenschnitt 20. September 2018 lag die mediane Behandlungsdauer bei 34,25 Monaten. Zu diesem Zeitpunkt hatten 26 Patienten (46,4 %) die Behandlung abgebrochen, vier Patienten (7,1 %) die Behandlung abgeschlossen, und 26 Patienten (46,4 %) befanden sich noch in der Behandlungsphase (Regeneron 2019a). Die mediane Überlebenszeit wurde zum Datenschnitt 20. September 2018 nicht erreicht. Bis zu diesem Zeitpunkt verstarben insgesamt 10 Patienten (17,9 %), in der Gruppe ohne Vortherapie fünf Patienten (13,9 %) und in der Gruppe mit systemischer antineoplastischer Vortherapie ebenfalls fünf Patienten (25,0 %). Die geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit nach 12 Monaten betrug für die Gesamtpopulation 76,1 %, für die nicht vorbehandelten Patienten 81,9 % und für die vorbehandelten Patienten 70,0 %. Auch die nach vier, sechs, acht und 12 Monaten geschätzte Überlebenswahrscheinlichkeit fiel bei den nicht vortherapierten Patienten höher aus als bei denjenigen mit Vorbehandlung (Tabelle 4-50). Abbildung 4-6 gibt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation und die Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie wieder.

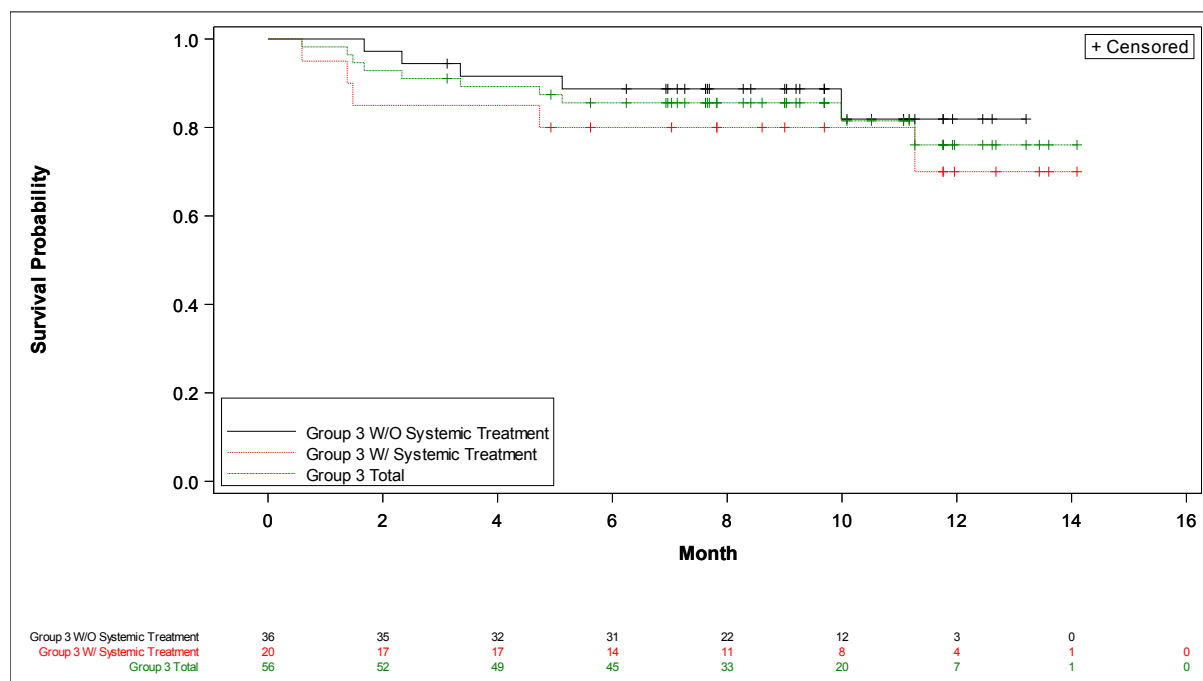


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

Historischer Vergleich für den Endpunkt OS

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts OS aus der DeCOG-Kohortenstudie für Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, jeweils unterteilt für Patienten mit ECOG-PS 0/1 und ECOG-PS 0/1/nb, abgebildet.

Tabelle 4-51: Ergebnisse für OS aus der DeCOG-Kohortenstudie – weitere Untersuchungen

DeCOG ^a	ECOG-PS 0/1		ECOG-PS 0/1/nb	
	Ohne VT (N = 13)	Mit VT (N = 2) ^b	Ohne VT (N = 24)	Mit VT (N = 9) ^b
Ereignis, n (%)	7 (53,8)	1 (50,0)	11 (45,8)	4 (44,4)
Zensiert, n (%)	6 (46,2)	1 (50,0)	13 (54,2)	5 (55,6)
Median, Monate [95 %-KI] ^c	14,0 [4,0; NE]	NE [4,0; NE]	16,0 [8,0; NE]	29,0 [0,0; NE]
a: Eigene Berechnung; b: Patienten mit ≥ 1 VT sind auch in der Gruppe ohne VT enthalten, nicht additiv; c: Kaplan-Meier-Schätzer DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; nb: Nicht berichtet; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); VT: Vortherapie Quelle: (Hillen 2018; Sanofi 2019b)				

Die mediane Überlebenszeit der Patienten mit ECOG-PS 0/1 wurde bei den vorththerapierten Patienten nicht erreicht, bei den nicht vorththerapierten Patienten betrug sie 14,0 Monate. In der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 0/1/nb betrug die Überlebenszeit der nicht vorththerapierten Patienten im Median 16,0 Monate und die der vorththerapierten Patienten im Median

29,0 Monate. Der Anteil der verstorbenen Patienten war, unabhängig vom ECOG-PS, mit Anteilen zwischen 44,4 % und 53,8 % vergleichbar (Tabelle 4-51).

In den beiden nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS dargestellt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS - ECOG-PS 0/1 - weitere Untersuchungen

	R2810-ONC-1540		DeCOG ^a		Historischer Vergleich (Indirekte Differenz)	
	Ohne VT (%)	Mit VT (%)	Ohne VT (%)	Mit VT (%)	Ohne VT [95 %-KI]	Mit VT [95 %-KI]
4 Monate	91,6	85,0	90,0	100,0	-1,6 [-16,4; 13,2]	15,0 [-8-8; 38,8]
6 Monate	88,7	80,0	90,0	50,0	1,3 [-14,5; 17,1]	-30,0 [-56,1; -3,9]
8 Monate	88,7	80,0	90,0	50,0	1,3 [-14,5; 17,1]	-30,0 [-56,1; -3,9]
12 Monate	81,9	70,0	57,1	50,0	-24,8 [-48,3; -1,2]	-20,0 [-53,6; 13,6]
a: Eigene Berechnung DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; VT: Vortherapie Quelle: (Hillen 2018; Sanofi 2019b)						

Tabelle 4-53: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS - ECOG-PS 0/1/nb - weitere Untersuchungen

	R2810-ONC-1540		DeCOG ^a		Historischer Vergleich (Indirekte Differenz)	
	Ohne VT (%)	Mit VT (%)	Ohne VT (%)	Mit VT (%)	Ohne VT [95 %-KI]	Mit VT [95 %-KI]
4 Monate	91,6	85,0	83,8	87,5	-7,8 [-22,6; 7,0]	2,5 [-21,3; 26,3]
6 Monate	88,7	80,0	78,2	58,3	-10,5 [-26,2; 5,3]	-21,7 [-47,8; 4,4]
8 Monate	88,7	80,0	78,2	58,3	-10,5 [-26,2; 5,3]	-21,7 [-47,8; 4,4]
12 Monate	81,9	70,0	59,1	58,3	-22,8 [-46,4; 0,7]	-11,7 [-45,3; 21,9]
a: eigene Berechnung DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; VT: Vortherapie Quelle: (Hillen 2018; Sanofi 2019b)						

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS zeigten für die vorthera-pierten Patienten mit ECOG-PS 0/1 nach sechs und acht Monaten sowie für die nicht vorthera-pierten Patienten nach 12 Monaten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Cemiplimab. Für Patienten mit ECOG-PS 0/1/nb ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zu den anderen

Zeitpunkten liegt allerdings ein eindeutiger Trend zugunsten von Cemiplimab vor, sowohl für Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie als auch für Patienten mit Vortherapie. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die aus der Registerstudie für einen nicht-adjustierten Vergleich zur Verfügung standen, findet sich eine sehr breite Spanne der 95 %-KI, sodass die Ergebnisse bei der vorliegenden Power keine statistische Signifikanz erreichen konnten (Tabelle 4-52 und Tabelle 4-53).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt OS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.2 Progressionsfreies Überleben (PFS) – 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 4-54: Operationalisierung des Endpunkts PFS – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1540	PFS wird definiert als Zeitspanne zwischen Studienbeginn und dem Zeitpunkt der erstmalig dokumentierten Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache, je nachdem, welches der beiden Ereignisse früher eintrat. Patienten ohne Krankheitsprogression im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Tumorbewertung vorlag. Die Bewertung des PFS erfolgte durch ein ICRC. Zur Bestimmung des PFS wurden die RECIST 1.1-Kriterien herangezogen. Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis des FAS, das alle randomisierten Patienten einschließt. Neben medianer PFS-Dauer wird die geschätzte Progressionsfreiheit zu vier bis 12 Monaten nach Behandlungsbeginn einschließlich 95 %-KI abgebildet. Die Post-hoc-Analysen für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorbehandlung, erfolgten zum dritten Datenschnitt für die Patienten mit 350 mg q3w am 20. September 2018.
cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); FAS: Full Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICRC: Unabhängiges zentrales Review-Komitee (Independent Central Review Committee); KI: Konfidenzintervall; PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival); q3w: Alle drei Wochen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4-55: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt PFS – weitere Untersuchungen 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			
R2810-ONC-1540	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt progressionsfreies Überleben entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts progressionsfreies Überleben zum Datenschnitt 20. September 2018 für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorthherapie, und ergänzend für die Gesamtpopulation der Patienten mit 350 mg q3w abgebildet.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (Kaplan-Meier-Schätzer)

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Ereignis, n (%)	17 (47,2)	9 (45,0)	26 (46,4)
PD, n (%)	15 (41,7)	6 (30,0)	21 (37,5)
Tod, n (%)	2 (5,6)	3 (15,0)	5 (8,9)
Zensiert, n (%)	19 (52,8)	11 (55,0)	30 (53,6)
Median, Monate [95 %-KI]	10,4 [2,6; NE]	NE [2,1; NE]	10,4 [3,6; NE]
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI]			
4 Monate	61,8 [43,4; 75,7]	60,0 [35,7; 77,6]	61,1 [46,8; 72,6]
6 Monate	61,8 [43,4; 75,7]	55,0 [31,3; 73,5]	59,3 [45,0; 71,0]
8 Monate	58,7 [40,4; 73,1]	55,0 [31,3; 73,5]	57,1 [42,8; 69,1]
12 Monate	38,5 [14,9; 62,0]	55,0 [31,3; 73,5]	44,6 [26,5; 61,3]
KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival)			
Quelle: (Regeneron 2019b)			

Zum Datenschnitt 20. September 2018 betrug das progressionsfreie Überleben in der Gesamtpopulation bzw. bei den nicht vorbehandelten Patienten im Median 10,4 Monate. Bei den systemisch antineoplastisch vorbehandelten Patienten blieb der geschätzte Anteil der Patienten mit Progressionsfreiheit nach Monat 6 konstant bei 55,0 %. Daher wurde das mediane PFS in dieser Gruppe bis zum Datenschnitt nicht erreicht. Insgesamt traten bis zu diesem Zeitpunkt bei 26 Patienten (46,4 %) Ereignisse auf, bei 21 Patienten (37,5 %) in Form einer Krankheitsprogression, fünf Patienten (8,9 %) waren aufgrund der Krankheitsprogression verstorben. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Krankheitsprogression lag 12 Monate nach Behandlungsbeginn bei der Gesamtpopulation bei 44,6 % (Tabelle 4-56). Abbildung 4-7 zeigt die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation und die Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie.

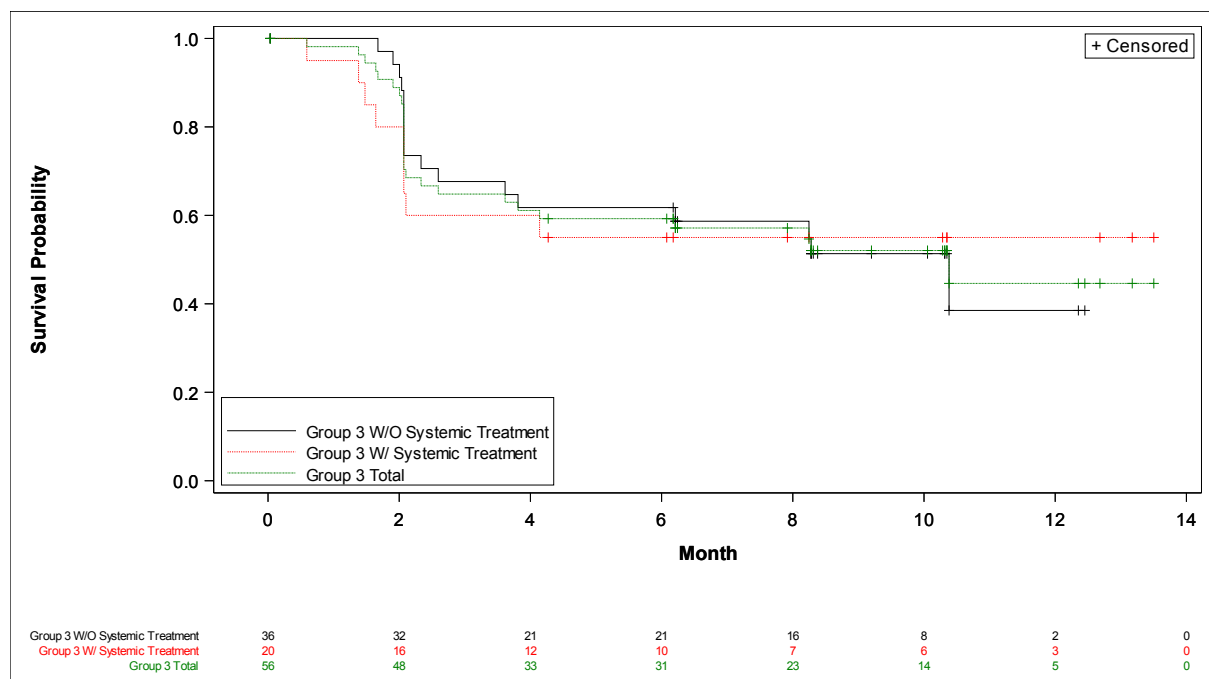


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

Ein indirekter Vergleich für den Endpunkt PFS war nicht möglich, da der Endpunkt in der DeCOG-Kohortenstudie nicht mit derselben Operationalisierung erhoben wurde.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt PFS auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3 Tumorsprechen – 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 4-57: Operationalisierung des Endpunkts Tumoransprechen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1540	Der Endpunkt Tumoransprechen wird über die objektive Ansprechrates (ORR), die Rate des kompletten Ansprechens (CR-Rate), die Krankheitskontrollrate (DCR), die andauernde DCR (DDCR) und die Zeit bis zum Ansprechen (TTR) dargestellt. Die Bewertung des Tumoransprechens erfolgte durch ein ICRC. <u>ORR</u> ORR wird definiert als Anteil der Patienten mit einem kompletten Ansprechen (CR) oder einem partiellen Ansprechen (PR). Die Bestimmung der ORR basierte zum einen auf bildgebenden Verfahren, z. B. CT oder MRT, anhand der RECIST 1.1-Kriterien und zum anderen auf medizinischen Digitalaufnahmen nach WHO-Kriterien (bei Patienten mit sichtbaren Hautläsionen). Das Erreichen eines CR / PR musste durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen bestätigt werden. <u>CR-Rate</u> Die CR-Rate wurde definiert als Anteil derjenigen Patienten, deren BOR einem kompletten Ansprechen entsprach. <u>DCR und DDCR</u> DCR wird definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR oder SD oder, bei Patienten ohne messbare Läsion, Non-CR/Non-PD. Zum Erreichen einer SD mussten die SD-Kriterien wenigstens einmal und frühestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation erfüllt sein. Eine DDCR lag vor bei einer über mindestens 105 Tage ohne PD andauernden DCR. <u>TTR</u> TTR wird definiert als Zeitspanne von Behandlungsbeginn bis zum Erreichen eines definierten Ansprechens von CR oder PR (je nachdem, was früher eintrat). Aufgrund des achtwöchigen Intervalls der Tumorbewertung konnte eine TTR von weniger als acht Wochen nicht erfasst werden. In die statistische Auswertung des Endpunkts Tumoransprechen wurden alle randomisierten Patienten einbezogen (FAS). Die Analyse beruhte für ORR, CR-Rate, DCR und DDCR auf exakten Clopper-Pearson-Konfidenzintervallen [95 %-KI] mittels Binomialverteilung. Die Darstellung der beobachteten TTR in Monaten erfolgt für Mittelwert mit Standardabweichung, Median, die Quartile 1 und 3, Minimum und Maximum sowie für den Anteil der Patienten mit Ansprechen nach weniger als zwei Monaten bis zu mehr als sechs Monaten. Die Post-hoc-Analysen für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorbehandlung, erfolgten zum dritten Datenschnitt für die Patienten mit 350 mg q3w am 20. September 2018.
DeCOG	ORR wird definiert als Anteil der Patienten mit CR oder PR gemäß der Einschätzung des behandelnden Arztes, der die Eintragungen in der Registerdatenbank vornahm. Die Analyse von CR, PR und ORR erfolgte auf der Basis von binären Variablen. Über diese Variablen wurden OR und RR berechnet. Bei Vorhandensein von Nullzellen wurde der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zelloberfläche der entsprechenden Vierfeldertafel addiert.
BOR: Bestes Gesamtansprechen (best overall response); CR: Komplettes Ansprechen (complete response); cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); CT: Computertomographie; DCR: Krankheitskontrollrate (disease control rate); DDCR: Andauernde DCR (durable DCR); DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; FAS: Full Analysis Set; G-BA: Gemeinsamer	

Bundesausschuss; ICRC: Unabhängiges zentrales Review-Komitee (Independent Central Review Committee); KI: Konfidenzintervall; MRT: Magnetresonanztomographie; OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response); q3w: Alle drei Wochen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; RR: Relatives Risiko (relative risk); SD: Stabile Erkrankung (stable disease); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (time to response); WHO: Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4-58: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen – weitere Untersuchungen 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			
R2810-ONC-1540	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
DeCOG	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Tumoransprechen entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Bei der DeCOG-Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie. Damit entfällt auch hier die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den primären Wirksamkeitsendpunkt Objektive Ansprechrates.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Tumoransprechen zum Datenschnitt 20. September 2018 für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, und ergänzend für die Gesamtpopulation der Patienten mit 350 mg q3w abgebildet.

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Tumoransprechen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
ORR (CR+PR) ^a Patienten, n (%) [95 %-KI] ^b	14 (38,9) [23,1; 56,5]	8 (40,0) [19,1; 63,9]	22 (39,3) [26,5; 53,2]
CR-Rate Patienten, n (%) [95 %-KI] ^b	2 (5,6) [0,7; 18,7]	0 [0,0; 16,8]	2 (3,6) [0,4; 12,3]
DCR (CR+PR+SD ^c +Non-CR/Non-PD ^d) Patienten, n (%) [95 %-KI] ^b	23 (63,9) [46,2; 79,2]	12 (60,0) [36,1; 80,9]	35 (62,5) [48,5; 75,1]
DDCR ^e Patienten, n (%) [95 %-KI] ^b	20 (55,6) [38,1; 72,1]	11 (55,0) [31,5; 76,9]	31 (55,4) [41,5; 68,7]
TTR (CR oder PR), Monate Patienten, n MW (StD) Median (Min; Max) (Q1; Q3) Patienten, n (%) ^f < 2 Monate 2 – 4 Monate 4 – 6 Monate ≥ 6 Monate	14 3,11 (1,963) 2,07 (2,0; 8,3) (2,07; 4,17) 0 (0,0) 10 (71,4) 2 (14,3) 2 (14,3)	8 3,09 (1,556) 2,09 (2,0; 6,1) (2,07; 4,16) 1 (12,5) 4 (50,0) 2 (25,0) 1 (12,5)	22 3,10 (1,787) 2,07 (2,0; 8,3) (2,07; 4,17) 1 (4,5) 14 (63,6) 4 (18,2) 3 (13,6)
a: Erforderliche Bestätigung durch Wiederholungsmessungen im Abstand von mindestens vier Wochen; b: Exaktes Clopper-Pearson-KI; c: Erforderliche Erfüllung wenigstens einmal und frühestens 39 Tage nach der ersten Verabreichung der Studienmedikation; d: Ausschließlich bei Patienten mit nicht-messbarer Erkrankung; e: mindestens 105 Tage ohne PD andauernde DCR; f: Prozentangaben bezogen auf Patienten mit CR oder PR CR: Komplettes Ansprechen (complete response); DCR: Krankheitskontrollrate (disease control rate); DDCR: Andauernde DCR (durable DCR); k.A.: Keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response); Q: Quartil; SD: Stabile Erkrankung (stable disease); StD: Standardabweichung (standard deviation); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (time to response) Quelle: (Regeneron 2019b)			

Zum Datenschnitt 20. September 2018 zeigten 22 Patienten (39,3 %) ein zumindest partielles Ansprechen und erreichten somit den primären Endpunkt objektive Ansprechrates. Bei zwei nicht systemisch antineoplastisch vorbehandelten Patienten (5,6 %) wurde ein komplettes Ansprechen beobachtet. Eine Krankheitskontrollrate ohne Krankheitsprogression wurde bei 62,5 % der Patienten und eine über mindestens 105 Tage andauernde Krankheitskontrollrate bei 55,4 % der Patienten der Gesamtpopulation berichtet. Ähnlich verhielten sich die beiden Endpunkte der Krankheitskontrollrate in den beiden Einzelgruppen mit leichten Vorteilen bei den Patienten ohne Vorthherapie. Ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichte die Mehrzahl der Patienten (63,6 %) innerhalb von zwei bis vier Monaten nach Behandlungsbeginn mit leichten Vorteilen der Patienten ohne Vorthherapie (71,4 %) gegenüber denjenigen mit Vorthherapie (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 2,07 Monaten. Hier gab

es keine Unterschiede zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten (Tabelle 4-59).

Historischer Vergleich für den Endpunkt Objektive Ansprechrate

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts ORR (CR oder PR) aus der DeCOG-Kohortenstudie für Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, jeweils unterteilt für Patienten mit ECOG-PS 0/1 und ECOG-PS 0/1/nb, abgebildet.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für ORR aus der DeCOG-Kohortenstudie – weitere Untersuchungen

DeCOG ^a	ECOG-PS 0/1		ECOG-PS 0/1/nb	
	Ohne VT (N = 13)	Mit VT (N = 2) ^b	Ohne VT (N = 24)	Mit VT (N = 9) ^b
ORR (CR oder PR), n (%)	4 (30,8)	0	7 (29,2)	0
a: Eigene Berechnung; b: Patienten mit ≥ 1 VT sind auch in der Gruppe ohne VT enthalten, nicht additiv DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; nb: Nicht berichtet; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); VT: Vortherapie Quelle: (Hillen 2018; Sanofi 2019b)				

Die ORR war bei den nicht systemisch vorbehandelten Patienten mit 30,8 % in der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 0/1 und 29,2 % in der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 0/1/nb vergleichbar. Die vortherapierten Patienten erreichten den Endpunkt ORR nicht.

In den beiden nachfolgenden Tabellen sind die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den primären Wirksamkeitsendpunkt ORR, unterteilt für Patienten mit ECOG-PS 0/1 und ECOG-PS 0/1/nb, dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt ORR - ECOG-PS 0/1 - weitere Untersuchungen

	R2810-ONC-1540		DeCOG ^a		Historischer Vergleich	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Ohne VT	36	14 (38,9)	13	4 (30,8)	0,70 [0,18; 2,71]	0,79 [0,32; 1,97]
Mit VT	20	8 (40,0)	2	0 (0,0)	0,29 ^b [0,01; 6,93]	0,41 ^b [0,03; 5,45]
a: Eigene Berechnung; b: Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VT: Vortherapie Quelle: (Hillen 2018; Sanofi 2019b)						

Tabelle 4-62: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt ORR - ECOG-PS 0/1/nb - weitere Untersuchungen

	R2810-ONC-1540		DeCOG ^a		Historischer Vergleich	
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Ohne VT	36	14 (38,9)	24	7 (29,2)	0,65 [0,21; 1,96]	0,75 [0,36; 1,58]
Mit VT	20	8 (40,0)	9	0 (0,0)	0,08 ^b [0,00; 1,52]	0,12 ^b [0,01; 1,93]

a: Eigene Berechnung; b: Addition des Korrekturwertes von 0,5 zu jeder Zelle der Vierfeldertafel

DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; VT: Vortherapie

Quelle: (Hillen 2018; Sanofi 2019b)

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt ORR fielen, unabhängig vom ECOG-PS, weder für die nicht vorbehandelten noch die vorbehandelten Patienten zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und der DeCOG-Kohortenstudie statistisch signifikant aus (Tabelle 4-61 und Tabelle 4-62).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Tumoransprechen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.4 Dauer des Ansprechens (DOR) – 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 4-63: Operationalisierung des Endpunkts DOR – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1540	DOR wird nach den RECIST 1.1-Kriterien definiert als Zeitspanne zwischen dem initialen Therapieansprechen (CR oder PR) und dem Beginn der Krankheitsprogression oder dem Zeitpunkt des Todes aufgrund jeglicher Ursache. Patienten ohne Krankheitsprogression im Studienverlauf wurden zum letzten Untersuchungszeitpunkt einer dokumentierten Tumorbewertung zensiert. Die Bewertung der DOR erfolgte durch ein ICRC. In die statistische Auswertung des Endpunkts DOR wurden alle randomisierten Patienten einbezogen (FAS). Die Analyse beruhte auf der Kaplan-Meier-Methode. Neben medianer DOR wird die geschätzte Ansprechdauer über vier bis 12 Monate nach Behandlungsbeginn, entsprechend Verfügbarkeit, einschließlich 95 %-KI abgebildet. Zusätzlich wurde die beobachtete DOR in Monaten mit Minimum und Maximum sowie der prozentuale Patientenanteil mit DOR $\geq$ vier bis $\geq$ 12 Monate, entsprechend Verfügbarkeit, erfasst.

Studie	Operationalisierung
	Die Post-hoc-Analysen für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorbehandlung, erfolgten zum dritten Datenschnitt für die Patienten mit 350 mg q3w am 20. September 2018.
DeCOG	DOR basierte auf den Angaben des behandelnden Arztes, der die Eintragungen in die Registerdatenbank vornahm. Für die Ergebnisdarstellung wurden die Kaplan-Meier-Schätzer, wie für die Studie R2810-ONC-1540 angegeben, berechnet.
CR: Komplettes Ansprechen (complete response); cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ICRC: Unabhängiges zentrales Review-Komitee (Independent Central Review Committee); KI: Konfidenzintervall; PR: Partielles Ansprechen (partial response); q3w: Alle drei Wochen; RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumours	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt DOR – weitere Untersuchungen 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			
R2810-ONC-1540	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
DeCOG	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	nein	ja	ja	nicht zutreffend
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dauer des Ansprechens entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

Bei der DeCOG-Untersuchung handelt es sich um eine retrospektive nicht-interventionelle Kohortenstudie. Damit entfällt auch hier die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Dauer des Ansprechens.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Dauer des Ansprechens zum Datenschnitt 20. September 2018 für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, und ergänzend für die Gesamtpopulation der Patienten mit 350 mg q3w abgebildet.

Tabelle 4-65: Ergebnisse für DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vortherapie (N = 36)	Mit Vortherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
DOR (CR oder PR) ^a			
Patienten, n	14	8	22
Ereignis, n (%) ^b	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (4,5)
Zensiert, n (%) ^b	13 (92,9)	8 (100,0)	21 (95,5)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI] ^a			
4 Monate			
6 Monate	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]
8 Monate	90,9 [50,8; 98,7]	100,0 [NE; NE]	94,7 [68,1; 99,2]
12 Monate	90,9 [50,8; 98,7]	100,0 [NE; NE]	94,7 [68,1; 99,2]
	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Beobachtete DOR (CR oder PR), Monate			
Patienten, n	14	8	22
(Min; Max)	(2,1; 10,5)	(4,2; 11,1)	(2,1; 11,1)
Patienten, n (%) ^c			
≥ 4 Monate	12 (85,7)	8 (100,0)	20 (90,9)
≥ 6 Monate	8 (57,1)	6 (75,0)	14 (63,6)
≥ 8 Monate	3 (21,4)	5 (62,5)	8 (36,4)
≥ 12 Monate	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
a: Kaplan-Meier-Schätzer; b: Ereignis umfasst PD oder Tod, Prozentangaben bezogen auf Patienten mit CR oder PR; c: Prozentangaben bezogen auf Patienten mit CR oder PR. Der Zähler umfasst diejenigen Patienten, deren DOR wenigstens den angegebenen Zeitpunkt erreichte. Patienten ohne Möglichkeit, den angegebenen Zeitpunkt zu erreichen, sind nur im Nenner enthalten. Da die DOR bei einigen Patienten fortbesteht, können sich die Prozentwerte zu den angegebenen Zeitpunkten im weiteren Studienverlauf ändern. CR: Komplettes Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); KI: Konfidenzintervall; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); PD: Krankheitsprogression (progressive disease); PR: Partielles Ansprechen (partial response) Quelle: (Regeneron 2019b)			

Zum Datenschnitt 20. September 2018 kam es bezüglich der DOR bei lediglich einem Patienten (4,5 %) zu einem Ereignis. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde daher bei 95,5 % der Patienten nicht erreicht. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Ereignis lag acht Monate nach Behandlungsbeginn bei 94,7 %. Einjahresdaten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht verfügbar. Die beobachtete Dauer des Ansprechens umfasste 2,1 bis 11,1 Monate, wobei die Patienten mit systemischer antineoplastischer Vortherapie gegenüber den nicht vorbe-

handelten Patienten bei vergleichbarer maximaler Dauer eine um 2,1 Monate längere minimale Ansprechdauer zeigten (Tabelle 4-65). Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven sind in der Abbildung 4-8 für die Gesamtpopulation und die Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie dargestellt.

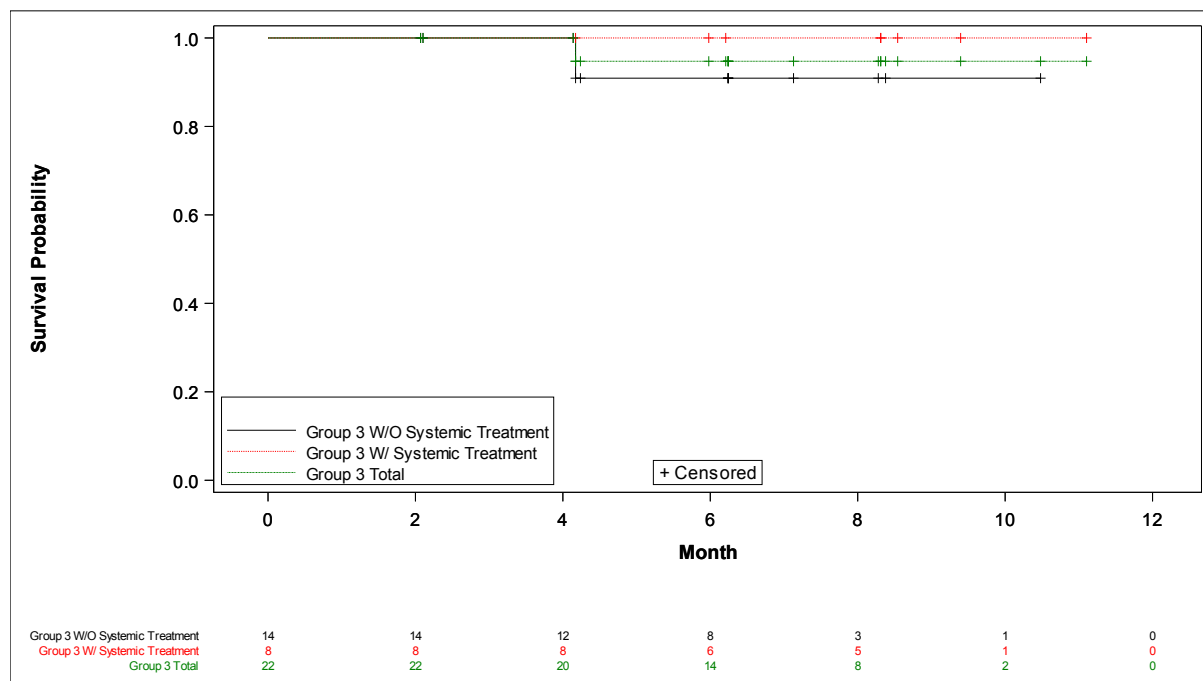


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

Historischer Vergleich für den Endpunkt Dauer des Ansprechens

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts DOR aus der DeCOG-Kohortenstudie für Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, jeweils unterteilt für Patienten mit ECOG-PS 0/1 und ECOG-PS 0/1/nb, abgebildet.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für DOR aus der DeCOG-Kohortenstudie – weitere Untersuchungen

DeCOG ^a	ECOG-PS 0/1		ECOG-PS 0/1/nb	
	Ohne VT (N = 13)	Mit VT (N = 2) ^b	Ohne VT (N = 24)	Mit VT (N = 9) ^b
Ereignis, n (%)	0	-	1 (4,2)	-
Zensiert, n (%)	4 (30,8)	-	6 (25,0)	-
NE, n (%)	9 (69,2)	2 (100,0)	17 (70,8)	9 (100,0)
Median, Monate [95 %-KI] ^c	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [4,0; NE]	NE [NE; NE]
a: Eigene Berechnung; b: Patienten mit ≥ 1 VT sind auch in der Gruppe ohne VT enthalten, nicht additiv; c: Kaplan-Meier-Schätzer DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; nb: Nicht berichtet; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); VT: Vortherapie Quelle: (Hillen 2018; Sanofi 2019b)				

Für die Mehrzahl der Patienten mit ECOG-PS 0/1 oder ECOG-PS 0/1/nb war eine Berechnung der medianen Ansprechdauer nicht möglich (Tabelle 4-66).

Tabelle 4-67: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt DOR – ECOG-PS 0/1 – weitere Untersuchungen

	R2810-ONC-1540		DeCOG ^a		Historischer Vergleich (Indirekte Differenz)	
	Ohne VT (%)	Mit VT (%)	Ohne VT (%)	Mit VT (%)	Ohne VT [95 %-KI]	Mit VT [95 %-KI]
4 Monate	100,0	100,0	100,0	NE	0,0 [-63,6; 63,6]	NE
6 Monate	90,9	100,0	100,0	NE	9,1 [-24,3; 42,5]	NE
8 Monate	90,9	100,0	100,0	NE	9,1 [-24,3; 42,5]	NE
12 Monate	NE	NE	100,0	NE	NE	NE
a: Eigene Berechnung						
DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); VT: Vortherapie						
Quelle: (Hillen 2018; Sanofi 2019b)						

Tabelle 4-68: Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt DOR – ECOG-PS 0/1/nb – weitere Untersuchungen

	R2810-ONC-1540		DeCOG ^a		Historischer Vergleich (Indirekte Differenz)	
	Ohne VT (%)	Mit VT (%)	Ohne VT (%)	Mit VT (%)	Ohne VT [95 %-KI]	Mit VT [95 %-KI]
4 Monate	100,0	100,0	80,0	NE	-20,0 [-83,6; 43,6]	NE
6 Monate	90,9	100,0	80,0	NE	-10,9 [-44,3; 22,5]	NE
8 Monate	90,9	100,0	80,0	NE	-10,9 [-44,3; 22,5]	NE
12 Monate	NE	NE	80,0	NE	NE	NE
a: Eigene Berechnung						
DeCOG: Dermatologic Cooperative Oncology Group; KI: Konfidenzintervall; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); VT: Vortherapie						
Quelle: (Hillen 2018; Sanofi 2019b)						

Eine statistische Auswertung ist aufgrund zu weniger auswertbarer Daten aus der DeCOG-Kohortenstudie nicht sinnvoll.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt DOR auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.5 Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – 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 4-69: Operationalisierung des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1540	Der EORTC QLQ-C30 wurde als spezifischer Fragebogen zur Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität von Krebspatienten angewandt. Die Kategorie Morbidität wird über folgende Symptomskalen und Einzelfragen erfasst: Symptomskalen (7 Fragen) 1. Erschöpfung / Fatigue (Fragen 10, 12, 18) 2. Schmerz (Fragen 9, 19) 3. Übelkeit und Erbrechen (Fragen 14, 15) Einzelfragen (6 Fragen) 1. Atemnot (Frage 8) 2. Insomnie (Frage 11) 3. Appetitverlust (Frage 13) 4. Obstipation (Frage 16) 5. Diarrhö (Frage 17) 6. Finanzielle Probleme (Frage 28) Die Bewertung der Fragen erfolgt über einen Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr. Zur Berechnung werden die Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verschlechterung des Patientenempfindens. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten des FAS einbezogen, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Die Analyse beruhte auf der Kaplan-Meier-Methode. Neben medianer Dauer bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wurde der geschätzte Anteil an Patienten ohne Verschlechterung um ≥ 10 Punkte über 12 Monate nach Behandlungsbeginn einschließlich 95 %-KI abgebildet. Patienten ohne Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung vorlag. Zusätzlich wurden die beobachtete mittlere Dauer bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in Monaten mit Minimum und Maximum sowie der Anteil der Patienten mit einer ersten Verschlechterung innerhalb von 12 und 16 Monaten mittels exakten Clopper-Pearson-KI [95 %-KI] erfasst. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Post-hoc-Analysen für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorbehandlung, erfolgten zum dritten Datenschnitt für die Patienten mit 350 mg q3w am 20. September 2018.
cSCC: Kutanes Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; q3w: Alle drei Wochen	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4-70: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 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			
R2810-ONC-1540	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

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.

In Tabelle 4-71 sind die Rücklaufquoten der Fragebogenerhebung und in Tabelle 4-72 die Ergebnisse des Endpunkts Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 zum Datenschnitt 20. September 2018 für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie und ergänzend für die Gesamtpopulation der Patienten mit 350 mg q3w abgebildet.

Tabelle 4-71: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Symptomskalen) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

Studie	Ohne Vortherapie (N = 36)	Mit Vortherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
R2810-ONC-1540			
Erschöpfung / Fatigue			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	25 (100,0)	14 (100,0)	39 (100,0)

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (88,0)	13 (92,9)	35 (89,7)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	23 (63,9)	11 (55,0)	34 (60,7)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (95,7)	10 (90,9)	32 (94,1)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	9 (45,0)	31 (55,4)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (100,0)	8 (88,9)	30 (96,8)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	17 (47,2)	7 (35,0)	24 (42,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	17 (100,0)	7 (100,0)	24 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Übelkeit und Erbrechen			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	25 (100,0)	14 (100,0)	39 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (88,0)	13 (92,9)	35 (89,7)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	23 (63,9)	11 (55,0)	34 (60,7)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (95,7)	10 (90,9)	32 (94,1)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	9 (45,0)	31 (55,4)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (100,0)	8 (88,9)	30 (96,8)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	17 (47,2)	7 (35,0)	24 (42,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	17 (100,0)	7 (100,0)	24 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Schmerz			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	25 (100,0)	14 (100,0)	39 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (88,0)	13 (92,9)	35 (89,7)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	23 (63,9)	11 (55,0)	34 (60,7)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (95,7)	10 (90,9)	32 (94,1)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	9 (45,0)	31 (55,4)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (100,0)	8 (88,9)	30 (96,8)

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	17 (47,2)	7 (35,0)	24 (42,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	17 (100,0)	7 (100,0)	24 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Atemnot			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	25 (100,0)	14 (100,0)	39 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (88,0)	12 (85,7)	34 (87,2)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	23 (63,9)	11 (55,0)	34 (60,7)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (95,7)	10 (90,9)	32 (94,1)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	9 (45,0)	31 (55,4)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (100,0)	8 (88,9)	30 (96,8)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	17 (47,2)	7 (35,0)	24 (42,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	17 (100,0)	7 (100,0)	24 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Insomnie			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	25 (100,0)	14 (100,0)	39 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (88,0)	13 (92,9)	35 (89,7)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	23 (63,9)	11 (55,0)	34 (60,7)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (91,3)	10 (90,9)	31 (91,2)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	9 (45,0)	31 (55,4)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (100,0)	8 (88,9)	30 (96,8)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	17 (47,2)	7 (35,0)	24 (42,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	17 (100,0)	7 (100,0)	24 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Appetitverlust			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	25 (100,0)	14 (100,0)	39 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (88,0)	12 (85,7)	34 (87,2)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	23 (63,9)	11 (55,0)	34 (60,7)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (95,7)	10 (90,9)	32 (94,1)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	9 (45,0)	31 (55,4)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (100,0)	8 (88,9)	30 (96,8)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	17 (47,2)	7 (35,0)	24 (42,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	17 (100,0)	7 (100,0)	24 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Obstipation			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	25 (100,0)	14 (100,0)	39 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (88,0)	13 (92,9)	35 (89,7)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	23 (63,9)	11 (55,0)	34 (60,7)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (95,7)	10 (90,9)	32 (94,1)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	9 (45,0)	31 (55,4)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (100,0)	8 (88,9)	30 (96,8)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	17 (47,2)	7 (35,0)	24 (42,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	17 (100,0)	7 (100,0)	24 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Diarrhö			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	13 (65,0)	37 (66,1)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	24 (100,0)	13 (100,0)	37 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	13 (65,0)	37 (66,1)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (87,5)	12 (92,3)	33 (89,2)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	10 (50,0)	32 (57,1)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	20 (90,9)	9 (90,0)	29 (90,6)

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	21 (58,3)	9 (45,0)	30 (53,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (100,0)	8 (88,9)	29 (96,7)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	16 (44,4)	7 (35,0)	23 (41,1)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	16 (100,0)	7 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Finanzielle Probleme			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	24 (100,0)	14 (100,0)	38 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (87,5)	13 (92,9)	34 (89,5)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	11 (55,0)	33 (58,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	20 (90,9)	10 (90,9)	30 (90,9)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	21 (58,3)	9 (45,0)	30 (53,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (100,0)	8 (88,9)	29 (96,7)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	16 (44,4)	7 (35,0)	23 (41,1)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	16 (100,0)	7 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
N: Anzahl Patienten; N1: Anzahl Patienten unter Beobachtung; n: Anzahl Patienten mit Rücklauf			
Quelle: (Regeneron 2019b)			

Für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 waren zum Datenschnitt 20. September 2018 Ergebnisse zu Baseline und mindestens einer weiteren Erhebung im Studienverlauf von knapp 70 % der Patienten der Gesamtpopulation verfügbar. Bei denjenigen Patienten, die zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten in der Studie waren, umfasste die Rücklaufquote der Fragebögen 87,2 % bis 100 % (Tabelle 4-71). Mit einer Zyklusdauer von neun Wochen betrug die Zeit von Baseline bis Beginn des Zyklus 7 insgesamt 54 Wochen.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für Morbidität – Krankheitsbedingte Symptomverschlechterung um mindestens 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Erschöpfung / Fatigue			
Patienten, N1/N (%) ^a	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	11 (44,0)	2 (14,3)	13 (33,3)
Zensiert, n/N1 (%)	14 (56,0)	12 (85,7)	26 (66,7)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [4,1; NE]	NE [NE; NE]	NE [6,2; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b			
12 Monate	55,5 [34,1; 72,4]	85,7 [53,9; 96,2]	65,5 [47,9; 78,4]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	25	14	39
MW (StD)	5,9 (3,11)	7,2 (3,97)	6,4 (3,45)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	24 (96,0) [79,6; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	37 (94,9) [82,7; 99,4]
≤ 16 Monate	25 (100,0) [86,3; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	39 (100,0) [91,0; 100,0]
Übelkeit und Erbrechen			
Patienten, N1/N (%) ^a	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	1 (4,0)	3 (21,0)	4 (10,3)
Zensiert, n/N1 (%)	24 (96,0)	11 (78,6)	35 (89,7)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [8,3; NE]	NE [NE; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b			
12 Monate	95,8 [73,9; 99,4]	72,4 [34,6; 90,6]	87,2 [68,4; 95,2]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	25	14	39
MW (StD)	7,7 (2,80)	6,9 (3,94)	7,4 (3,23)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	24 (96,0) [79,6; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	37 (94,9) [82,7; 99,4]
≤ 16 Monate	25 (100,0) [86,3; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	39 (100,0) [91,0; 100,0]
Schmerz			
Patienten, N1/N (%) ^a	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	7 (28,0)	5 (35,7)	12 (30,8)
Zensiert, n/N1 (%)	18 (72,0)	9 (64,3)	27 (69,2)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [8,3; NE]	NE [2,1; NE]	NE [8,3; NE]

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b 12 Monate	68,2 [43,5; 83,8]	62,5 [31,5; 82,6]	65,4 [46,4; 79,1]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	25	14	39
MW (StD)	7,1 (2,95)	5,4 (3,91)	6,5 (3,38)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	24 (96,0) [79,6; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	37 (94,9) [82,7; 99,4]
≤ 16 Monate	25 (100,0) [86,3; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	39 (100,0) [91,0; 100,0]
Atemnot			
Patienten, N1/N (%) ^a	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	7 (28,0)	3 (21,4)	10 (25,6)
Zensiert, n/N1 (%)	18 (72,0)	11 (78,6)	29 (74,4)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [8,3; NE]	NE [8,3; NE]	NE [8,3; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b 12 Monate	68,0 [43,3; 83,8]	61,9 [19,8; 86,8]	66,6 [45,5; 81,1]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	25	14	39
MW (StD)	7,0 (2,99)	6,4 (3,70)	6,8 (3,23)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	24 (96,0) [79,6; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	37 (94,9) [82,7; 99,4]
≤ 16 Monate	25 (100,0) [86,3; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	39 (100,0) [91,0; 100,0]
Insomnie			
Patienten, N1/N (%) ^a	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	8 (32,0)	6 (42,9)	14 (35,9)
Zensiert, n/N1 (%)	17 (68,0)	8 (57,1)	25 (64,1)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [6,2; NE]	8,3 [2,1; NE]	NE [8,2; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b 12 Monate	65,2 [41,9; 81,0]	41,9 [11,3; 70,7]	57,3 [37,4; 72,9]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	25	14	39
MW (StD)	6,7 (3,40)	5,7 (3,71)	6,3 (3,49)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
≤ 12 Monate	24 (96,0) [79,6; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	37 (94,9) [82,7; 99,4]
≤ 16 Monate	25 (100,0) [86,3; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	39 (100,0) [91,0; 100,0]
Appetitverlust			
Patienten, N1/N (%) ^a	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	2 (8,0)	3 (21,4)	5 (12,8)
Zensiert, n/N1 (%)	23 (92,0)	11 (78,6)	34 (87,2)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [2,3; NE]	NE [NE; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b			
12 Monate	91,5 [70,0; 97,8]	76,2 [42,1; 91,8]	86,4 [70,3; 94,1]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	25	14	39
MW (StD)	7,7 (2,92)	5,8 (4,10)	7,0 (3,45)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	24 (96,0) [79,6; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	37 (94,9) [82,7; 99,4]
≤ 16 Monate	25 (100,0) [86,3; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	39 (100,0) [91,0; 100,0]
Obstipation			
Patienten, N1/N (%) ^a	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	6 (24,0)	2 (14,3)	8 (20,5)
Zensiert, n/N1 (%)	19 (76,0)	12 (85,7)	31 (79,5)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [4,2; NE]	NE [NE; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b			
12 Monate	74,1 [51,1; 87,4]	83,6 [48,0; 95,7]	76,3 [58,0; 87,4]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	25	14	39
MW (StD)	7,1 (2,82)	6,3 (3,84)	6,8 (3,20)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	24 (96,0) [79,6; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	37 (94,9) [82,7; 99,4]
≤ 16 Monate	25 (100,0) [86,3; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	39 (100,0) [91,0; 100,0]
Diarrhö			
Patienten, N1/N (%) ^a	24 (66,7)	13 (65,0)	37 (66,1)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	5 (20,8)	2 (15,4)	7 (18,9)
Zensiert, n/N1 (%)	19 (79,2)	11 (84,6)	30 (81,1)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [8,3; NE]	NE [4,2; NE]	NE [NE; NE]

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b 12 Monate	NE [NE; NE]	80,0 [40,9; 94,6]	77,0 [56,9; 88,6]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	24	13	37
MW (StD)	6,7 (2,94)	7,2 (3,76)	6,9 (3,21)
(Min; Max)	(2,0; 10,4)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	24 (100,0) [85,8; 100,0]	12 (92,3) [64,0; 99,8]	36 (97,3) [85,8; 99,9]
≤ 16 Monate	24 (100,0) [85,8; 100,0]	13 (100,0) [75,3; 100,0]	37 (100,0) [90,5; 100,0]
Finanzielle Probleme			
Patienten, N1/N (%) ^a	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	2 (8,3)	3 (21,4)	5 (13,2)
Zensiert, n/N1 (%)	22 (91,7)	11 (78,6)	33 (86,8)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [6,3; NE]	NE [NE; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b 12 Monate	89,5 [63,6; 97,3]	NE [NE; NE]	79,1 [56,3; 90,9]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	24	14	38
MW (StD)	7,6 (2,72)	6,6 (3,21)	7,2 (2,92)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 10,4)	(2,0; 12,5)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	23 (95,8) [78,9; 99,9]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	37 (97,4) [86,2; 99,9]
≤ 16 Monate	24 (100,0) [85,8; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	38 (100,0) [90,7; 100,0]
a: Patienten mit Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; b: Kaplan-Meier-Schätzer; c: exaktes Clopper-Pearson-KI			
KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; N1: Anzahl Patienten mit einer Erhebung zu Baseline und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); StD: Standardabweichung (standard deviation)			
Quelle: (Regeneron 2019b)			

In der Gesamtschau wurde bei den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptomen zum Datenschnitt 20. September 2018 lediglich für den Parameter Insomnie in der Gruppe der systemisch vorththerapierten Patienten bzgl. der Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der Median erreicht, der bei 8,3 Monaten lag. Für alle übrigen Symptome wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nicht erreicht. Von den 39 Patienten der Gesamtpopulation mit mindestens einer Fragebogenerhebung im Behandlungsverlauf zusätzlich zu Baseline kam es bei vier Patienten (10,3 % – Übelkeit und Erbrechen) bis

14 Patienten (35,9 % – Insomnie) zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die beobachtete Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte lag im Mittel zwischen 6,3 und 7,4 Monaten, mit einer Spanne von insgesamt 2,0 bis 12,8 Monaten. Bei 37 der 39 Patienten (94,9 %) mit auswertbarer Fragebogenerhebung wurde die erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn beobachtet (Tabelle 4-72). Die nachfolgenden Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-17 geben die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation und die Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie für alle erfassten Symptomskalen wieder.

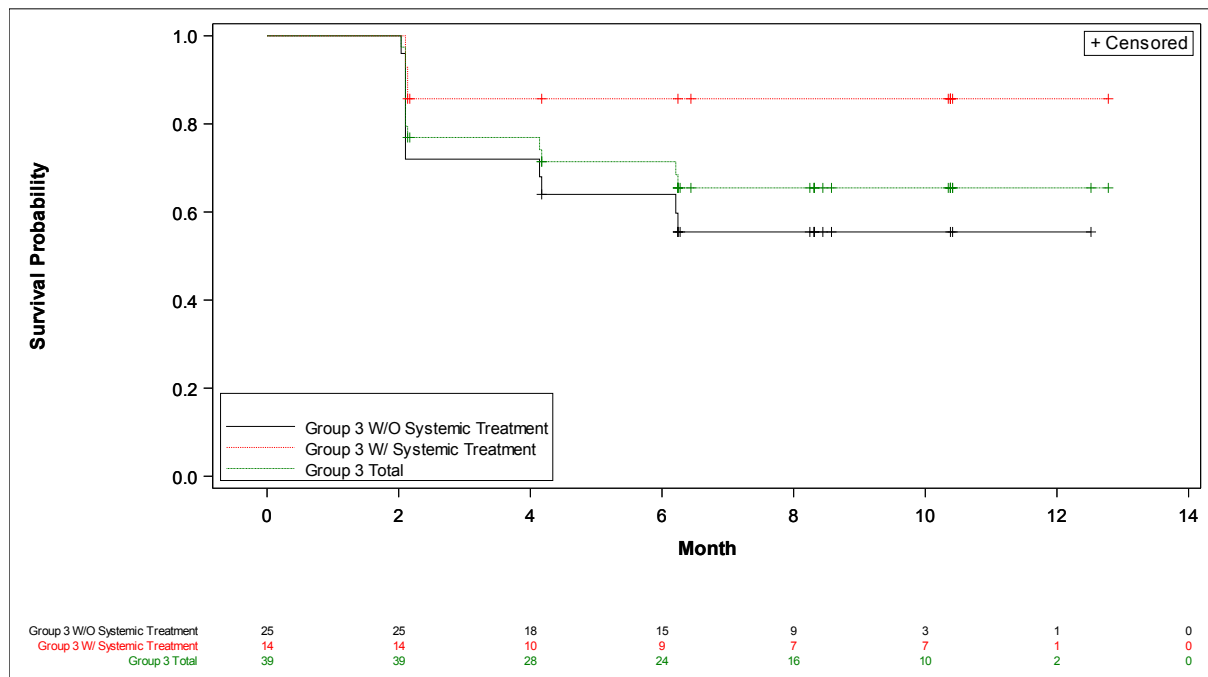


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Erschöpfung / Fatigue) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

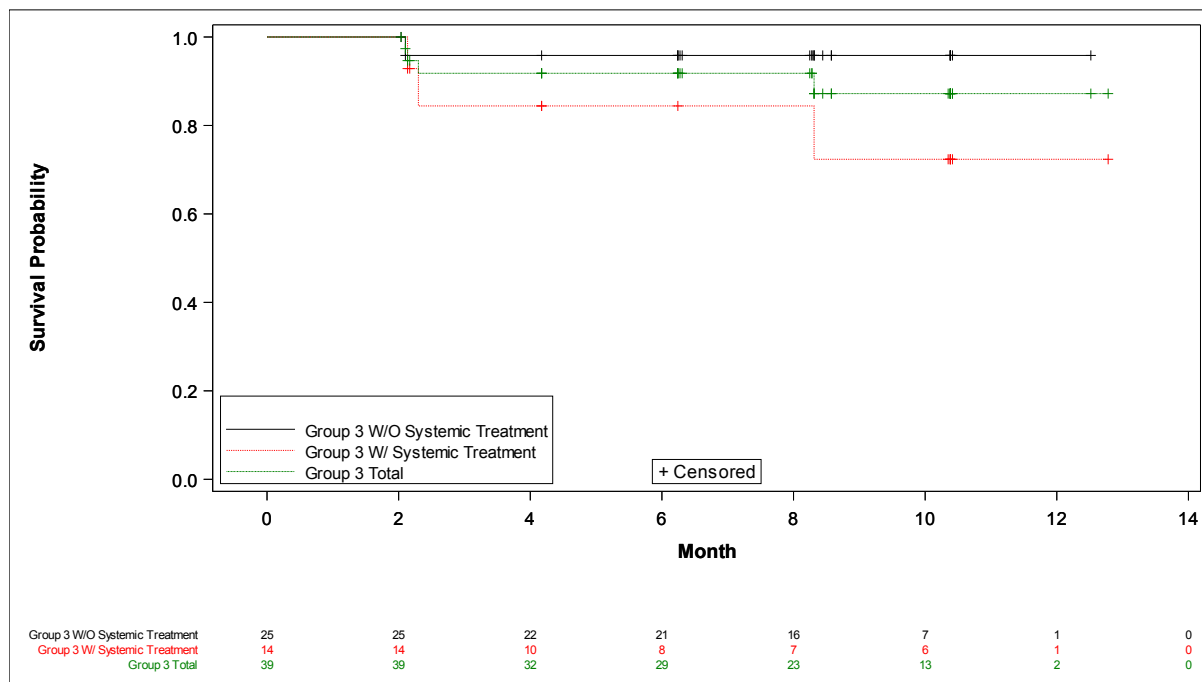


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Übelkeit und Erbrechen) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

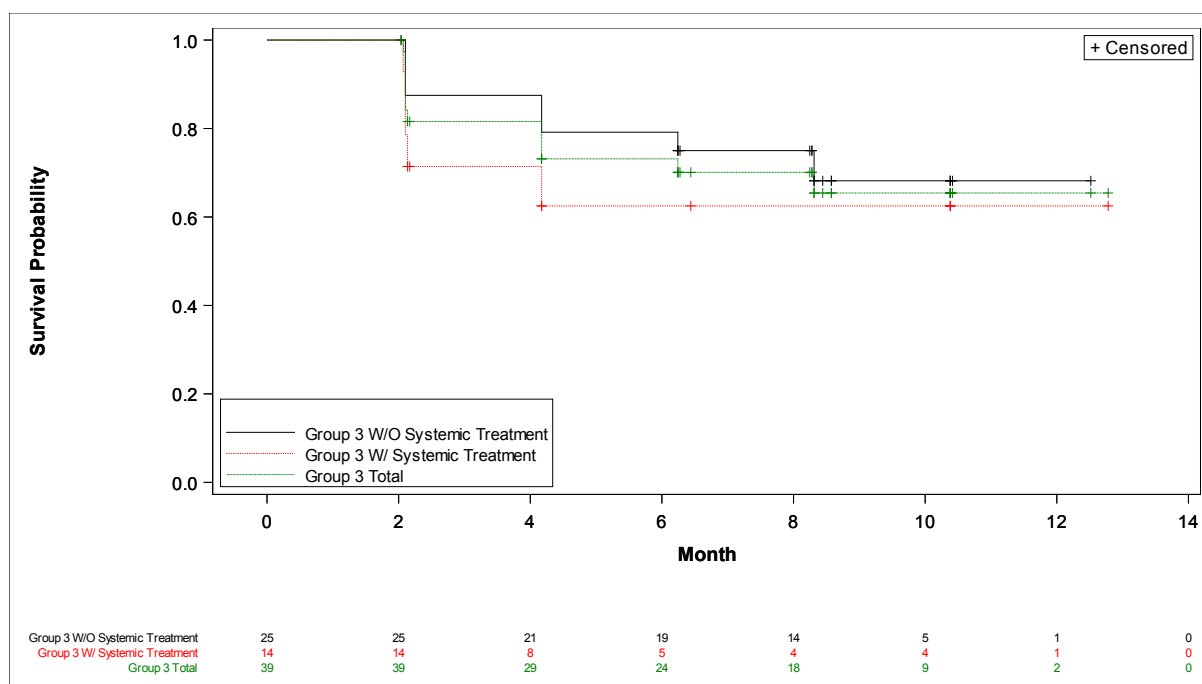


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Schmerz) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

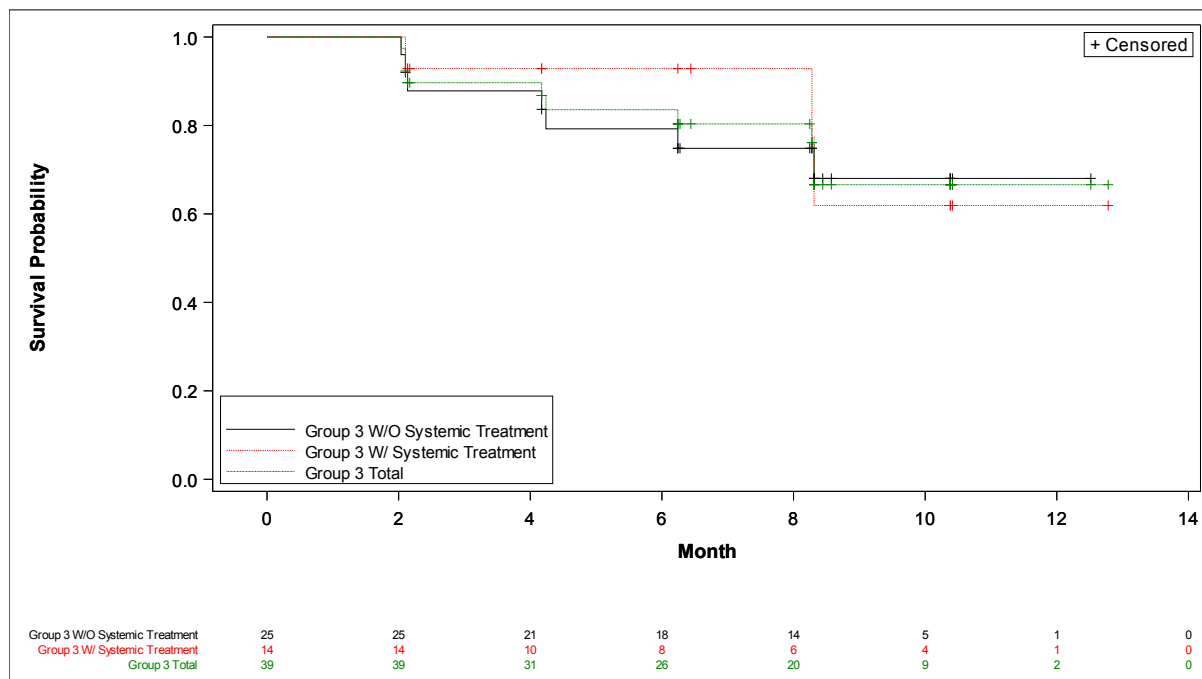


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Atemnot) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

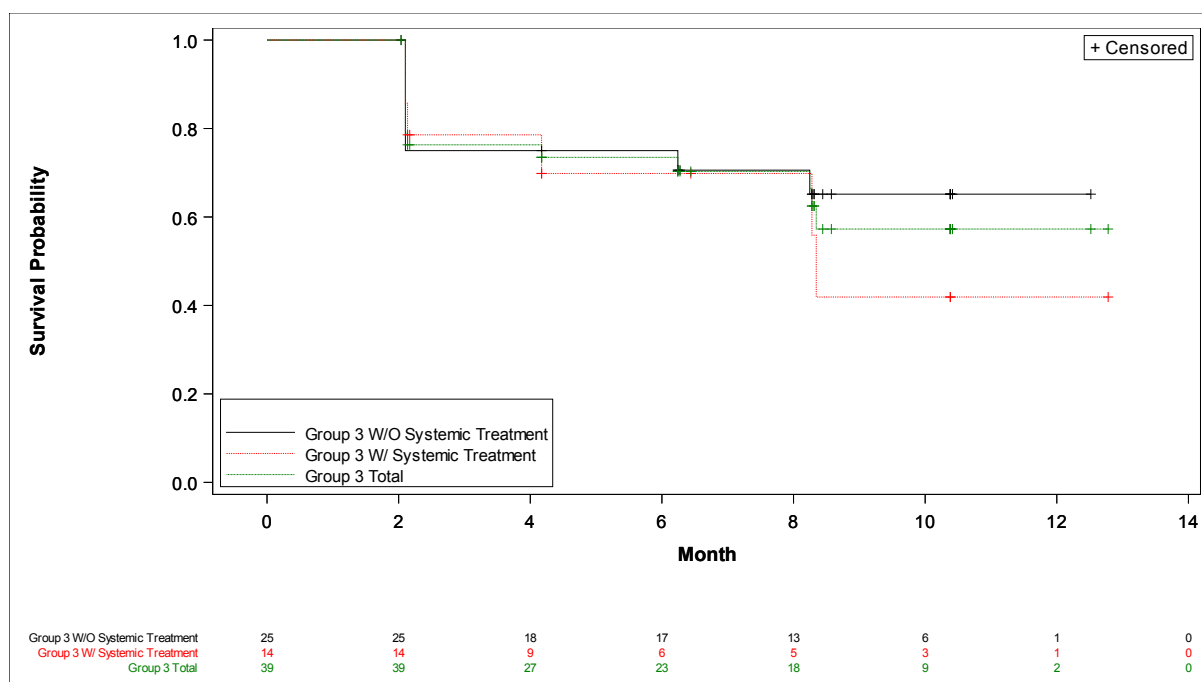


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Insomnie) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

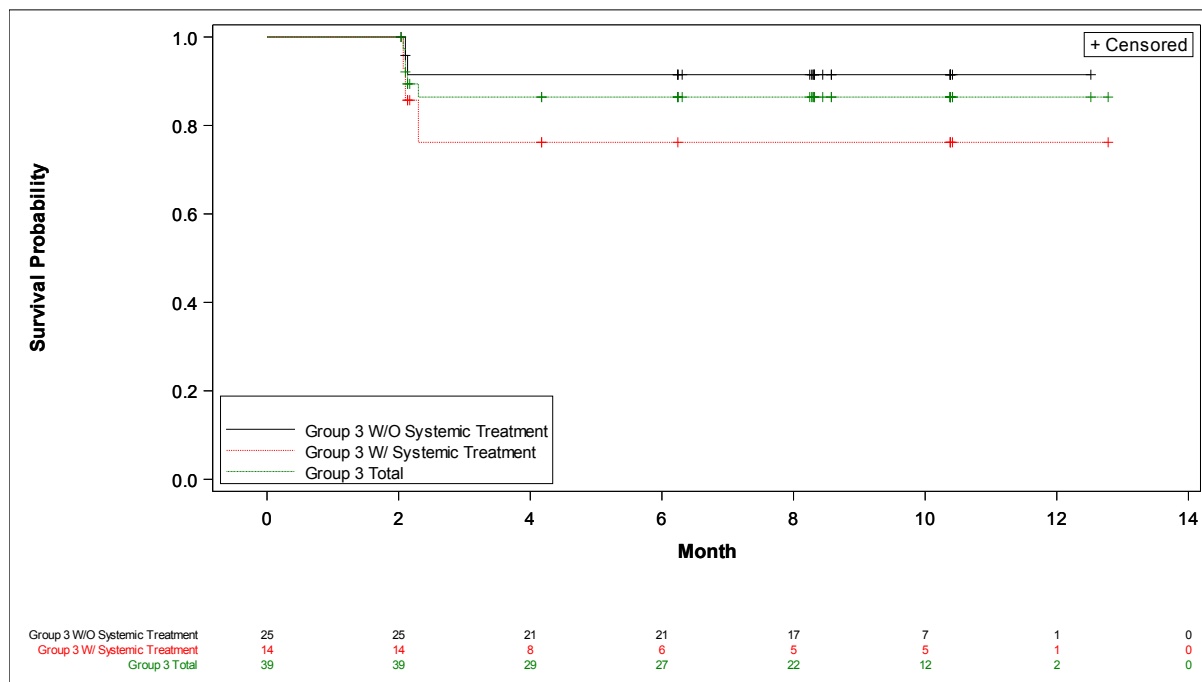


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Appetitverlust) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

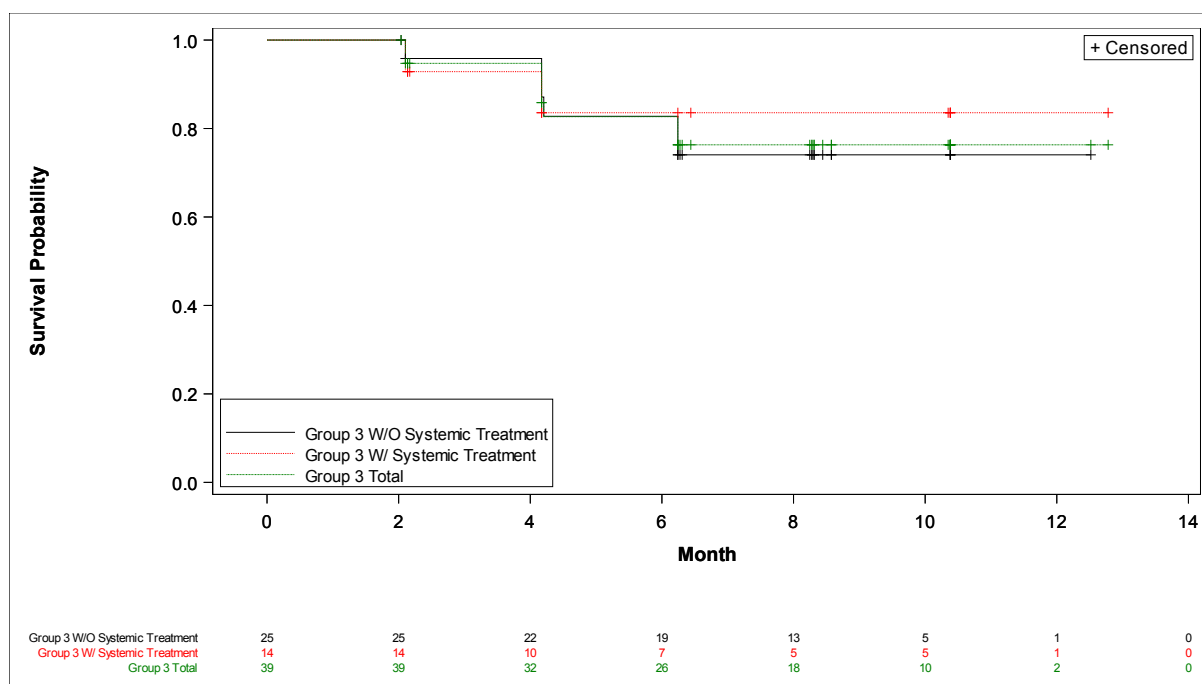


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Obstipation) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

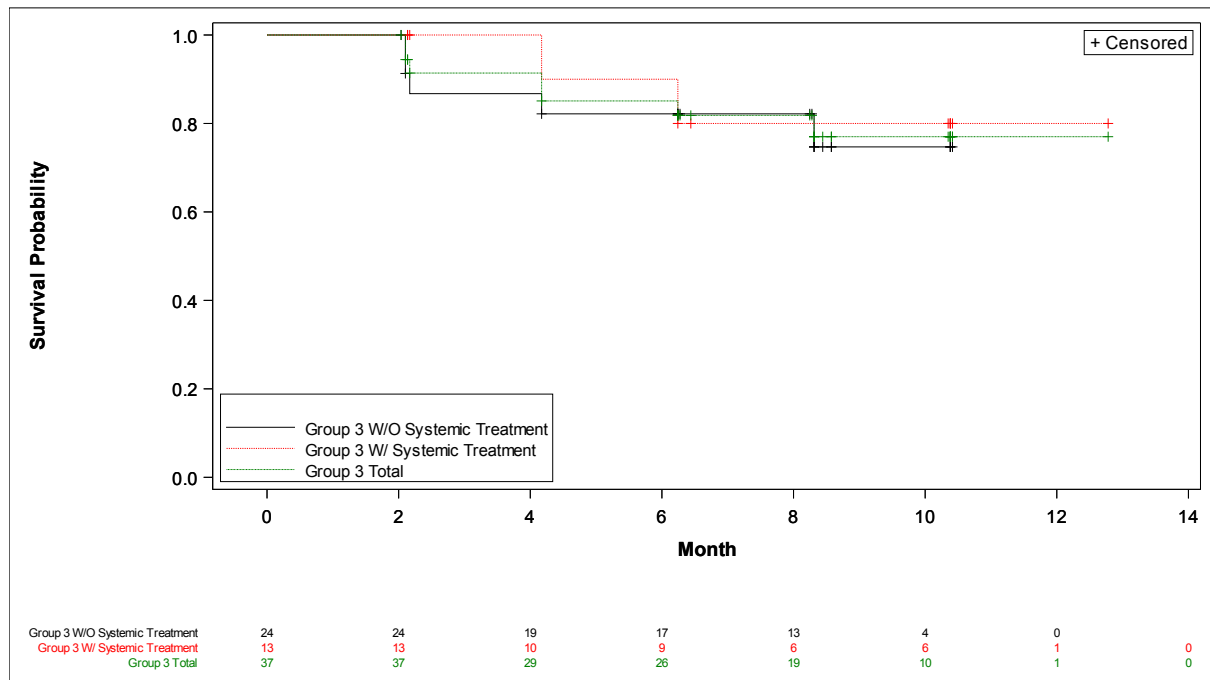


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Diarrhö) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

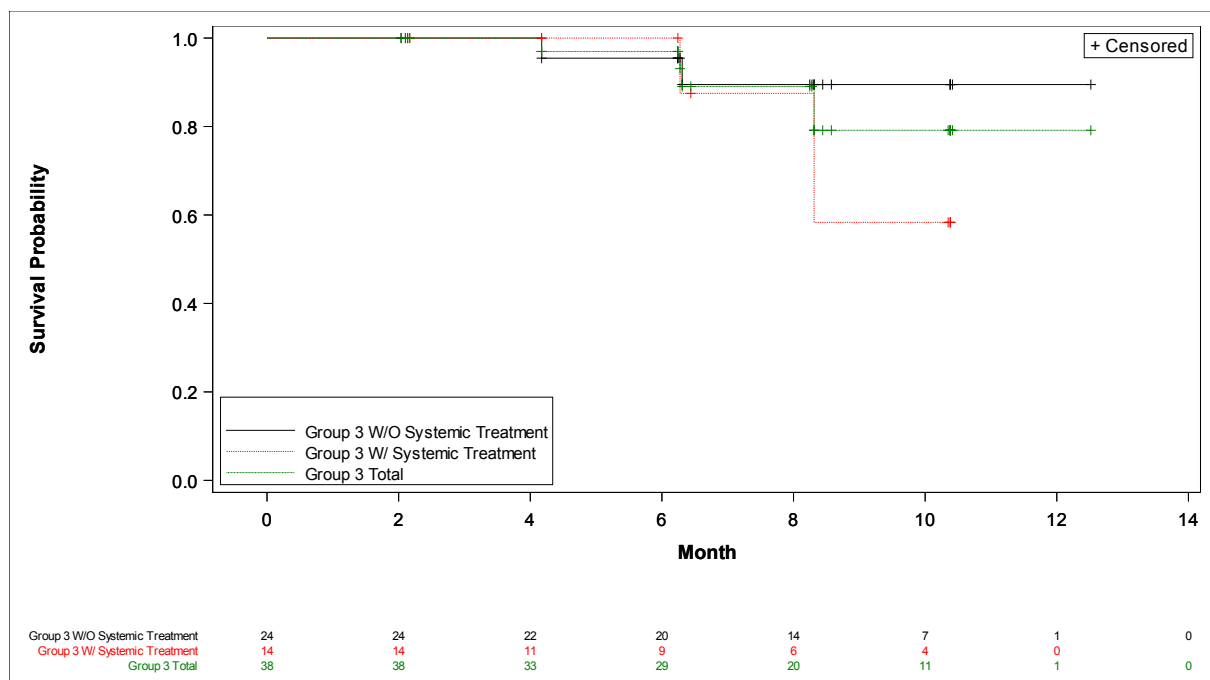


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome (Finanzielle Probleme) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

Ein indirekter Vergleich für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 war nicht möglich, da der Endpunkt in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erhoben wurde.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – 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 4-73: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1540	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand des EORTC QLQ-C30 über folgende Funktionsskalen (15 Fragen) erfasst: 1. Physische Funktion (Fragen 1 – 5) 2. Rollenfunktion (Fragen 6, 7) 3. Emotionale Funktion (Fragen 21 – 24) 4. Kognitive Funktion (Fragen 20, 25) 5. Sozial Funktion (Fragen 26, 27) Zusätzlich enthält der EORTC QLQ-C30 zwei Fragen (29, 30) zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität. Die Fragen zu den Funktionsskalen werden mit einem Punktwert von 1 = überhaupt nicht, 2 = wenig, 3 = mäßig oder 4 = sehr, die beiden Fragen zu globalem Gesundheitsstatus / Lebensqualität auf einer Skala von 1 = sehr schlecht bis 7 = ausgezeichnet bewertet. Die Berechnung erfolgt über Transformation der Punktwerte in eine Skala von 0 bis 100. Ein höherer Punktwert korreliert mit einer Verbesserung des Patientenempfindens. Die Erhebung des Fragebogens erfolgte zu Baseline und am ersten Tag jedes weiteren Infusionszyklus. In die statistische Auswertung wurden alle Patienten des FAS einbezogen, für die zusätzlich zu Baseline mindestens eine weitere Beantwortung der jeweiligen Frage vorlag. Die Analyse beruhte auf der Kaplan-Meier-Methode. Neben medianer Dauer bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte wurde der geschätzte Anteil an Patienten ohne Verschlechterung um ≥ 10 Punkte über 12 Monate nach Behandlungsbeginn einschließlich 95 %-KI abgebildet. Patienten ohne Verschlechterung um ≥ 10 Punkte im Studienverlauf wurden zum letzten Zeitpunkt zensiert, zu dem eine Erhebung vorlag. Zusätzlich wurden die beobachtete mittlere Dauer bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte in Monaten mit Minimum und Maximum sowie der Anteil der Patienten mit einer ersten Verschlechterung innerhalb von 12 und 16 Monaten mittels exakten Clopper-Pearson-KI [95 %-KI] erfasst. Fehlende Werte wurden nicht imputiert. Die Post-hoc-Analysen für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorbehandlung, erfolgten zum dritten Datenschnitt für die Patienten mit 350 mg q3w am 20. September 2018.

cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30;
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; q3w: Alle drei Wochen

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4-74: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 – weitere Untersuchungen 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			
R2810-ONC-1540	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossiervorlage.

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.

In Tabelle 4-75 sind die Rücklaufquoten der Fragebogenerhebung und in Tabelle 4-76 die Ergebnisse des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 zum Datenschnitt 20. September 2018 für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorthherapie, und ergänzend für die Gesamtpopulation der Patienten mit 350 mg q3w abgebildet.

Tabelle 4-75: Rücklaufquoten der EORTC QLQ-C30-Erhebung (Funktionsskalen, globaler Gesundheitsstatus/Lebensqualität) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vortherapie (N = 36)	Mit Vortherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Globaler Gesundheitsstatus/QoL			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	24 (100,0)	14 (100,0)	38 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (87,5)	13 (92,9)	34 (89,5)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	11 (55,0)	33 (58,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	20 (90,9)	10 (90,9)	30 (90,9)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	21 (58,3)	9 (45,0)	30 (53,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (100,0)	8 (88,9)	29 (96,7)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	16 (44,4)	7 (35,0)	23 (41,1)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	16 (100,0)	7 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Physische Funktion			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	25 (100,0)	14 (100,0)	39 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (88,0)	13 (92,9)	35 (89,7)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	23 (63,9)	11 (55,0)	34 (60,7)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (95,7)	10 (90,9)	32 (94,1)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	9 (45,0)	31 (55,4)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (100,0)	8 (88,9)	30 (96,8)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	17 (47,2)	7 (35,0)	24 (42,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	17 (100,0)	7 (100,0)	24 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Rollenfunktion			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	25 (100,0)	14 (100,0)	39 (100,0)

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (88,0)	13 (92,9)	35 (89,7)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	23 (63,9)	11 (55,0)	34 (60,7)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (95,7)	10 (90,9)	32 (94,1)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	9 (45,0)	31 (55,4)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	22 (100,0)	8 (88,9)	30 (96,8)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	17 (47,2)	7 (35,0)	24 (42,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	17 (100,0)	7 (100,0)	24 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Emotionale Funktion			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	24 (100,0)	14 (100,0)	38 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (87,5)	13 (92,9)	34 (89,5)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	11 (55,0)	33 (58,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	20 (90,9)	10 (90,9)	30 (90,9)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	21 (58,3)	9 (45,0)	30 (53,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (100,0)	8 (88,9)	29 (96,7)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	16 (44,4)	7 (35,0)	23 (41,1)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	16 (100,0)	7 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Kognitive Funktion			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	24 (100,0)	14 (100,0)	38 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (87,5)	13 (92,9)	34 (89,5)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	11 (55,0)	33 (58,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	20 (90,9)	10 (90,9)	30 (90,9)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	21 (58,3)	9 (45,0)	30 (53,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (100,0)	8 (88,9)	29 (96,7)

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vortherapie (N = 36)	Mit Vortherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	16 (44,4)	7 (35,0)	23 (41,1)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	16 (100,0)	7 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
Soziale Funktion			
Baseline			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	24 (100,0)	14 (100,0)	38 (100,0)
Zyklus 2			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (87,5)	13 (92,9)	34 (89,5)
Zyklus 3			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	22 (61,1)	11 (55,0)	33 (58,9)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	20 (90,9)	10 (90,9)	30 (90,9)
Zyklus 4			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	21 (58,3)	9 (45,0)	30 (53,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	21 (100,0)	8 (88,9)	29 (96,7)
Zyklus 5			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	16 (44,4)	7 (35,0)	23 (41,1)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	16 (100,0)	7 (100,0)	23 (100,0)
Zyklus 6			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	7 (19,4)	7 (35,0)	14 (25,0)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	7 (100,0)	7 (100,0)	14 (100,0)
Zyklus 7			
Patienten in der Studie, N1/N (%)	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
Patienten mit Erhebung, n/N1 (%)	1 (100,0)	1 (100,0)	2 (100,0)
N: Anzahl Patienten; N1: Anzahl Patienten unter Beobachtung; n: Anzahl Patienten mit Rücklauf; QoL: Lebensqualität (quality of life)			
Quelle: (Regeneron 2019b)			

Für die Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus / Lebensqualität des EORTC QLQ-C30 waren zum Datenschnitt 20. September 2018 Ergebnisse zu Baseline und mindestens einer weiteren Erhebung im Studienverlauf von knapp 70 % der Patienten der Gesamtpopulation verfügbar. Bei denjenigen Patienten, die zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten in der Studie waren, umfasste die Rücklaufquote der Fragebögen zwischen 87,2 % und 100 % (Tabelle 4-75). Mit einer Zyklusdauer von neun Wochen betrug die Zeit von Baseline bis Beginn des Zyklus 7 insgesamt 54 Wochen.

Tabelle 4-76: Ergebnisse für die Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität um mindestens 10 Punkte gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

Studien R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Globaler Gesundheitsstatus/QoL			
Patienten, N1/N (%) ^a	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	6 (25,0)	2 (14,3)	8 (21,1)
Zensiert, n/N1 (%)	18 (75,0)	12 (85,7)	30 (78,9)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [10,4; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b			
12 Monate	67,1 [36,4; 85,4]	85,1 [52,3; 96,1]	74,6 [53,4; 87,2]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	24	14	38
MW (StD)	7,1 (3,18)	7,3 (3,80)	7,2 (3,37)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	23 (95,8) [78,9; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	36 (94,7) [82,3; 99,4]
≤ 16 Monate	24 (100,0) [85,8; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	38 (100,0) [90,7; 100,0]
Physische Funktion			
Patienten, N1/N (%) ^a	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	8 (32,0)	6 (42,9)	14 (35,9)
Zensiert, n/N1 (%)	17 (68,0)	8 (57,1)	25 (64,1)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [4,2; NE]	NE [2,1; NE]	NE [4,2; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b			
12 Monate	67,0 [44,7; 82,0]	55,1 [25,5; 77,1]	62,9 [45,4; 76,1]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	25	14	39
MW (StD)	6,6 (3,16)	6,0 (4,09)	6,4 (3,48)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	24 (96,0) [79,6; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	37 (94,9) [82,7; 99,4]
≤ 16 Monate	25 (100,0) [86,3; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	39 (100,0) [91,0; 100,0]
Rollenfunktion			
Patienten, N1/N (%) ^a	25 (69,4)	14 (70,0)	39 (69,6)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	10 (40,0)	7 (50,0)	17 (43,6)
Zensiert, n/N1 (%)	15 (60,0)	7 (50,0)	22 (56,4)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [4,2; NE]	6,2 [2,1; NE]	NE [4,2; NE]

Studien R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b 12 Monate	58,3 [36,4; 75,0]	41,3 [12,7; 68,5]	52,9 [35,3; 67,7]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	25	14	39
MW (StD)	6,3 (3,20)	4,7 (3,77)	5,7 (3,46)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	24 (96,0) [79,6; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	37 (94,9) [82,7; 99,4]
≤ 16 Monate	25 (100,0) [86,3; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	39 (100,0) [91,0; 100,0]
Emotionale Funktion			
Patienten, N1/N (%) ^a	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	5 (20,8)	2 (14,3)	7 (18,4)
Zensiert, n/N1 (%)	19 (79,2)	12 (85,7)	31 (81,6)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [8,3; NE]	NE [6,2; NE]	NE [NE; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b 12 Monate	75,5 [49,8; 89,3]	77,8 [36,5; 93,9]	77,3 [57,5; 88,7]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	24	14	38
MW (StD)	7,4 (2,88)	7,0 (3,71)	7,2 (3,16)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	23 (95,8) [78,9; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	36 (94,7) [82,3; 99,4]
≤ 16 Monate	24 (100,0) [85,8; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	38 (100,0) [90,7; 100,0]
Kognitive Funktion			
Patienten, N1/N (%) ^a	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	8 (33,3)	5 (35,7)	13 (34,2)
Zensiert, n/N1 (%)	16 (66,7)	9 (64,3)	25 (65,8)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [8,2; NE]	NE [2,1; NE]	NE [8,2; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b 12 Monate	56,7 [27,8; 77,7]	NE [NE; NE]	57,6 [35,7; 74,4]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	24	14	38
MW (StD)	6,9 (3,33)	4,9 (3,31)	6,2 (3,41)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 10,4)	(2,0; 12,5)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			

Studien R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
≤ 12 Monate	23 (95,8) [78,9; 99,9]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	37 (97,4) [86,2; 99,9]
≤ 16 Monate	24 (100,0) [85,8; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	38 (100,0) [90,7; 100,0]
Soziale Funktion			
Patienten, N1/N (%) ^a	24 (66,7)	14 (70,0)	38 (67,9)
Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte ^b			
Ereignis, n/N1 (%)	8 (33,3)	4 (28,6)	12 (31,6)
Zensiert, n/N1 (%)	16 (66,7)	10 (71,4)	26 (68,4)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [4,2; NE]	NE [2,3; NE]	NE [6,2; NE]
Wahrscheinlichkeit für eine signifikante Verschlechterung, % [95 %-KI] ^b			
12 Monate	60,8 [35,3; 78,8]	68,6 [35,9; 87,0]	63,4 [43,7; 77,8]
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung ≥ 10 Punkte, Monate			
Patienten, N1	24	14	38
MW (StD)	6,3 (3,22)	6,0 (3,98)	6,2 (3,47)
(Min; Max)	(2,0; 12,5)	(2,1; 12,8)	(2,0; 12,8)
Beobachtete Zeit bis zur ersten Verschlechterung, n/N1 (%) [95 %-KI für %] ^c			
≤ 12 Monate	23 (95,8) [78,9; 99,9]	13 (92,9) [66,1; 99,8]	36 (94,7) [82,3; 99,4]
≤ 16 Monate	24 (100,0) [85,8; 100,0]	14 (100,0) [76,8; 100,0]	38 (100,0) [90,7; 100,0]
a: Patienten mit Baseline- und mindestens einer Post-Baseline-Erhebung; b: Kaplan-Meier-Schätzer; c: exaktes Clopper-Pearson-KI KI: Konfidenzintervall; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten; N1: Anzahl Patienten unter Beobachtung; n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); QoL: Lebensqualität; StD: Standardabweichung (standard deviation) Quelle: (Regeneron 2019b)			

In der Gesamtschau wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Datenschnitt 20. September 2018 für keine der erfassten Funktionsskalen oder den globalen Gesundheitsstatus / QoL erreicht. Bezogen auf die beiden Teilpopulationen, wurde lediglich in der Gruppe der systemisch vorththerapierten Patienten für den Parameter Rollenfunktion eine mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte von 6,2 Monaten beobachtet. Von den 39 Patienten der Gesamtpopulation mit mindestens einer Fragebogenerhebung im Behandlungsverlauf zusätzlich zu Baseline kam es bei sieben Patienten (18,4 % – emotionale Funktion) und 17 Patienten (43,6 % – Rollenfunktion) zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die beobachtete Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte lag im Mittel zwischen 5,7 und 7,2 Monaten, mit einer Spanne von insgesamt 2,0 bis 12,8 Monaten. Bei 37 der 39 Patienten (94,9 %) mit auswertbarer Fragebogenerhebung wurde die erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn beobachtet (Tabelle 4-76). In den Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-23 sind die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven für die Gesamtpopulation und die Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorthherapie für den globalen Gesundheitsstatus/QoL bzw. die erfassten Funktionsskalen abgebildet.

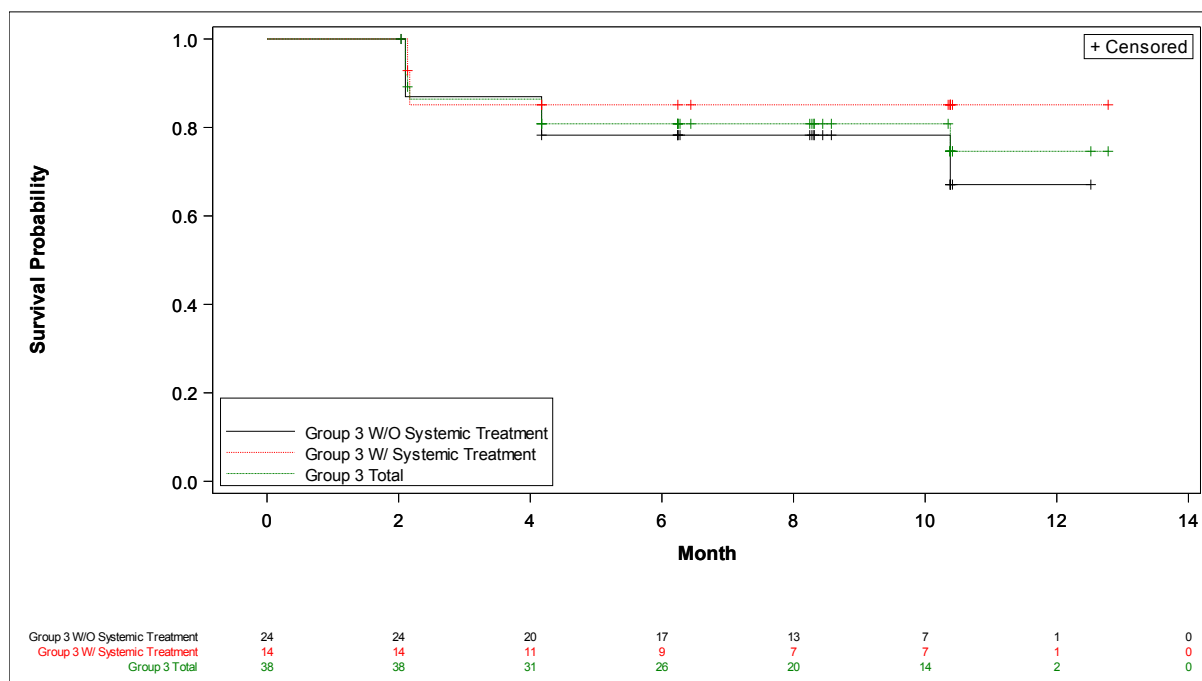


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Globaler Gesundheitsstatus / Lebensqualität) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

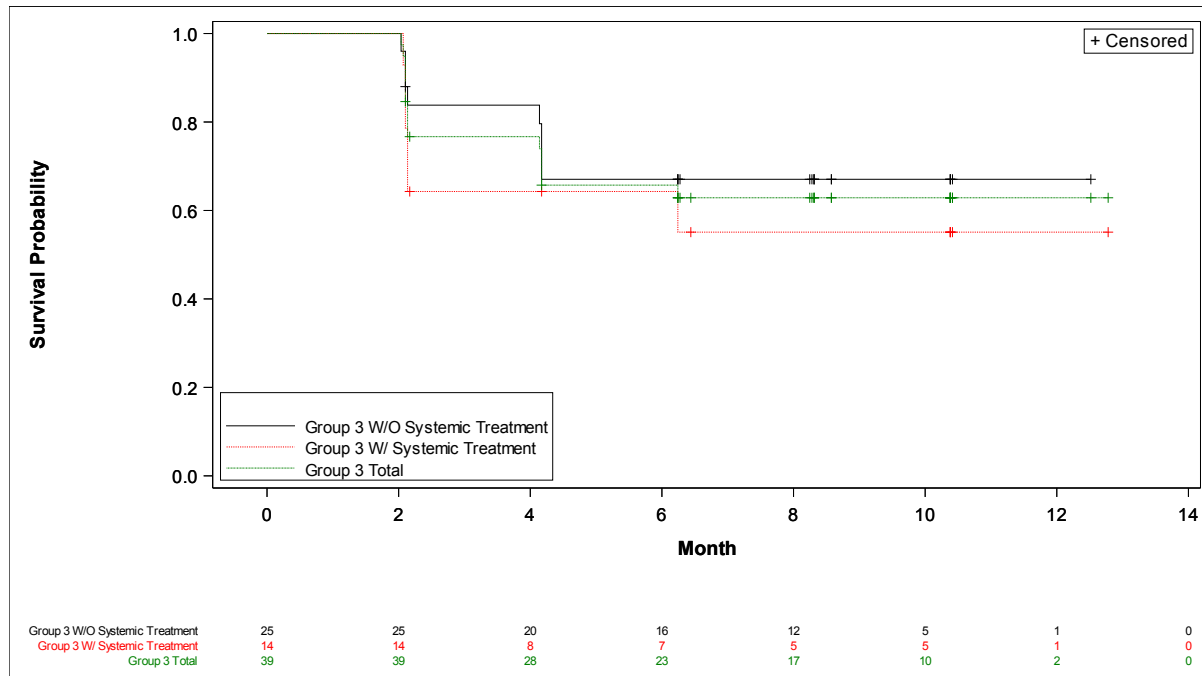


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Physische Funktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

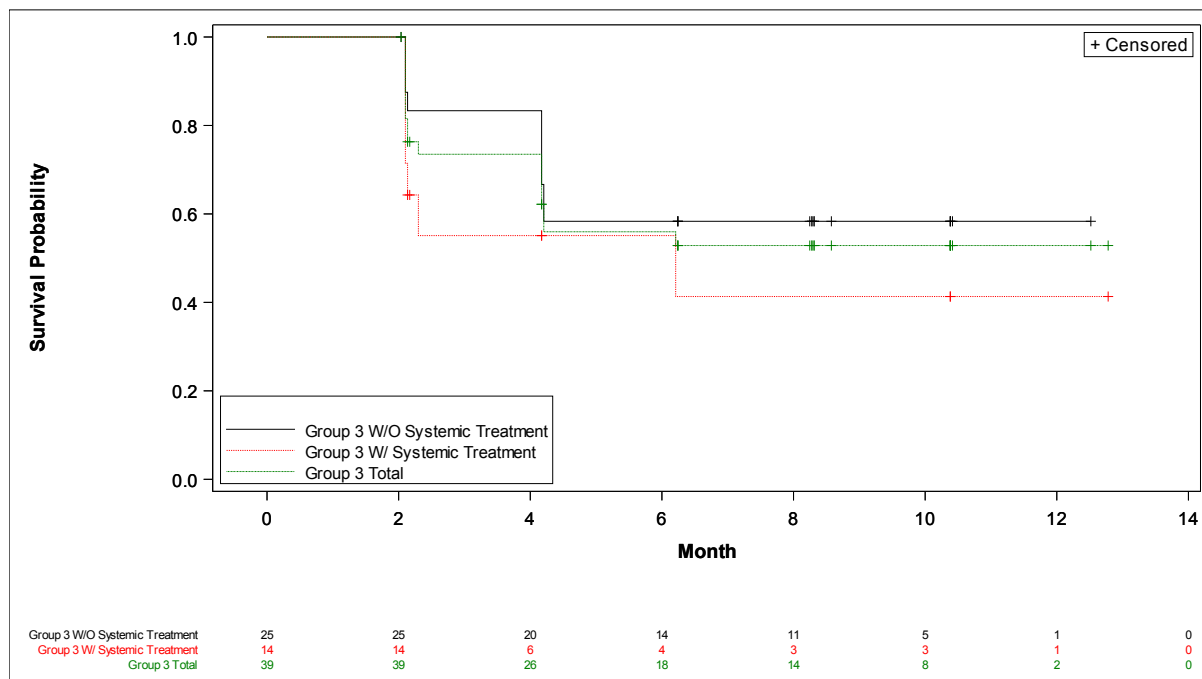


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Rollenfunktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

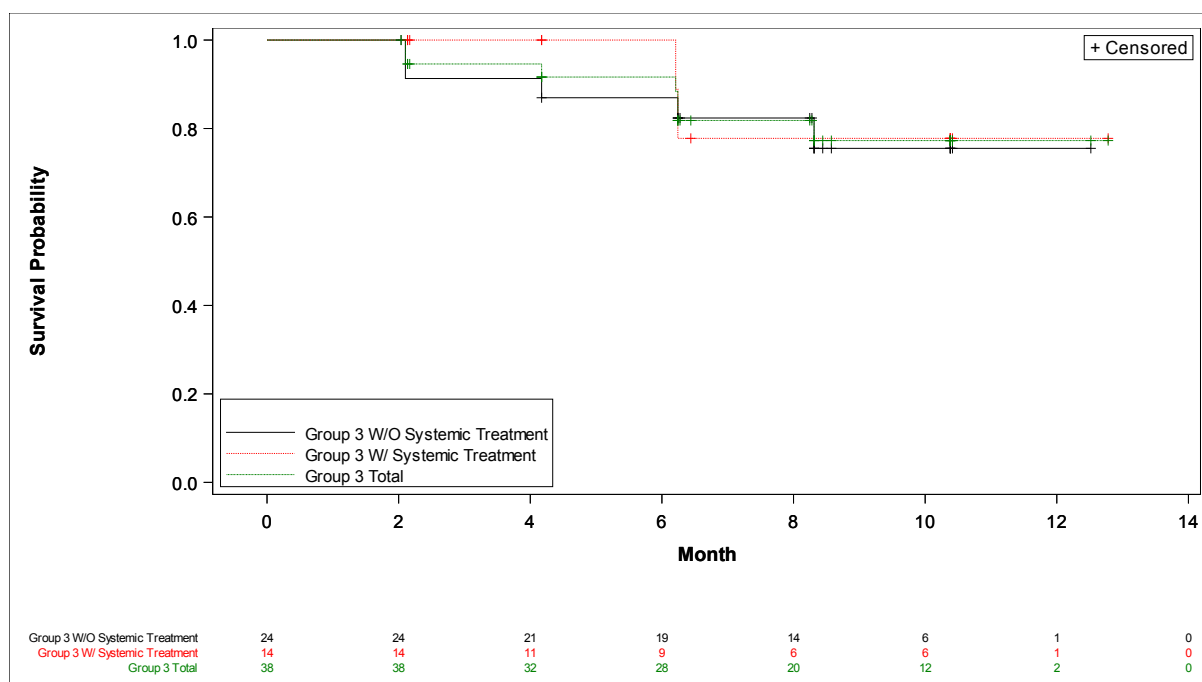


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Emotionale Funktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

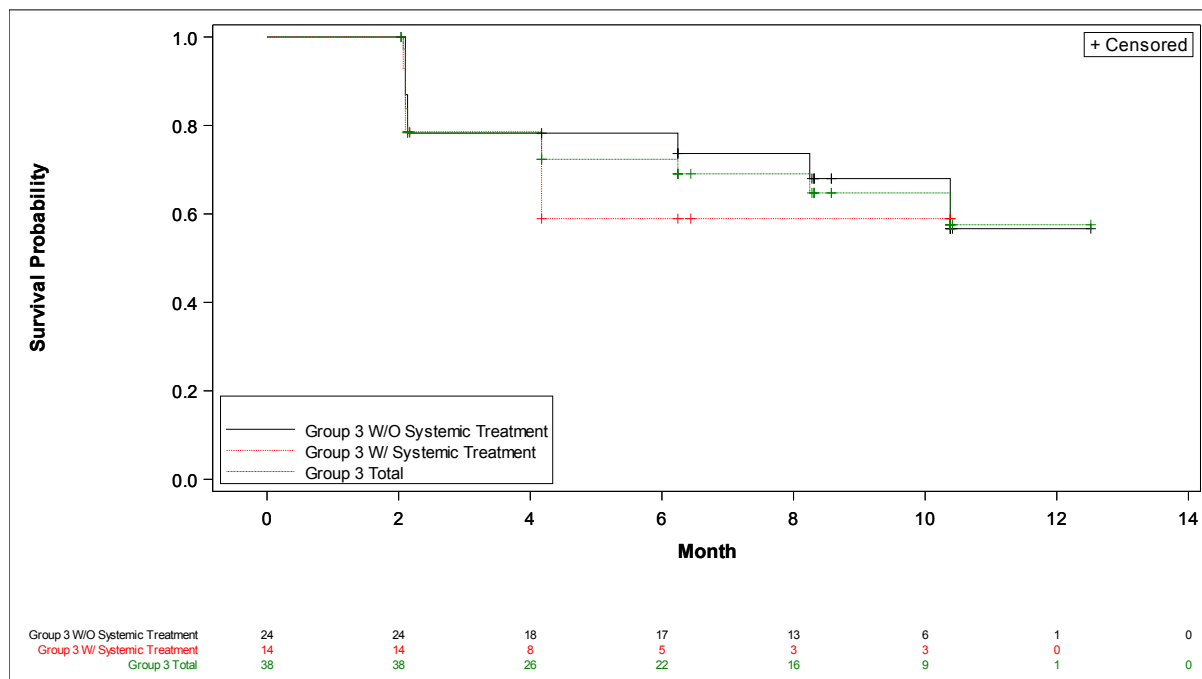


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Kognitive Funktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

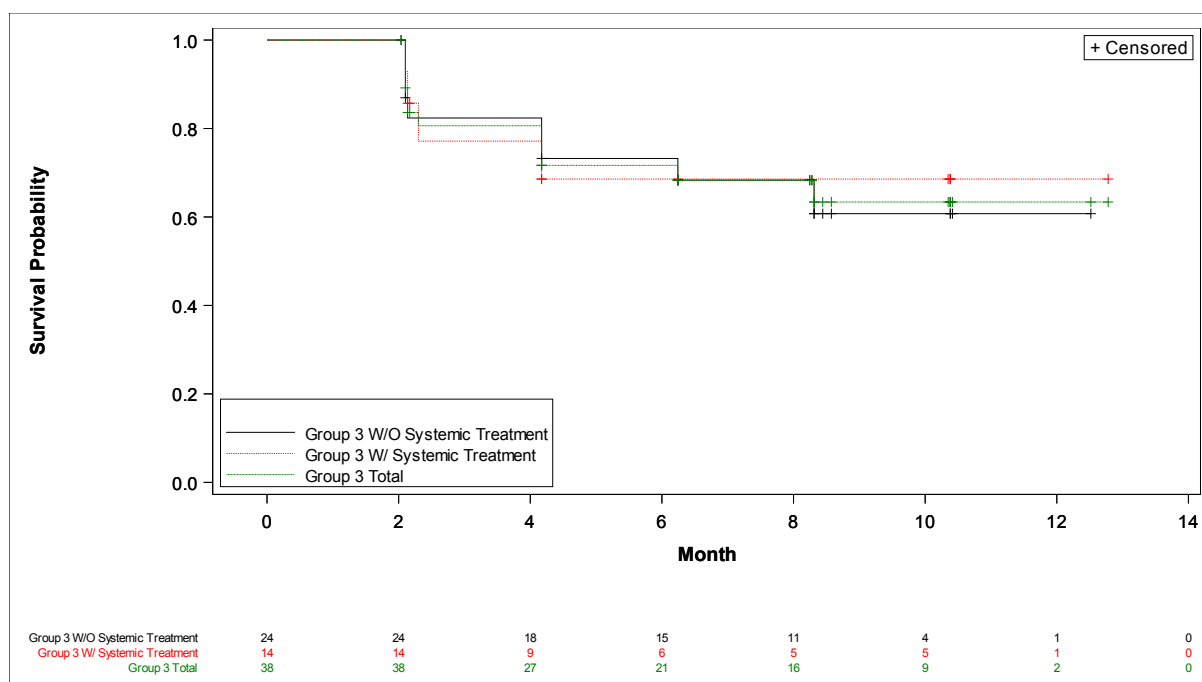


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Soziale Funktion) gemäß EORTC QLQ-C30 aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (FAS) – Datenschnitt 20. September 2018

Ein indirekter Vergleich für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 war nicht möglich, da der Endpunkt in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erhoben wurde.

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.7 Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse, UE) – 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 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
R2810-ONC-1540	Es werden alle UE berücksichtigt, die vom Tag der ersten Verabreichung der Studienmedikation bis 105 Tage (fünf Halbwertszeiten) nach der letzten Infusion auftraten. Als UE nach Therapiebeginn galt jedes Ereignis, das zu Baseline noch nicht existierte oder das während der Behandlungsphase mit einer Verschlechterung bestehender Beschwerden zu Baseline assoziiert war. Alle UE wurden nach der MedDRA-Version 20.0 kodiert. Die Beurteilung des Schweregrads der UE erfolgte mit Hilfe der Version 4.03 der CTCAE. Folgende Sicherheitsparameter werden berichtet: • UE gesamt • Schwere UE • SUE • Therapieabbruch aufgrund von UE • UE von besonderem Interesse Die Ergebnisdarstellung erfolgt nach der Kaplan-Meier-Methode auf Basis des SAF, das alle randomisierten Patienten einschließt, die wenigstens eine Infusion der Studienmedikation erhielten. Neben der medianen Zeit bis zum Auftreten des ersten UE wird der geschätzte Anteil an Patienten ohne Ereignis zwischen 0,1 und 12 Monaten nach Behandlungsbeginn, entsprechend Verfügbarkeit, einschließlich 95 %-KI abgebildet. Die Post-hoc-Analysen für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten mit fortgeschrittenem cSCC ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vorbehandlung, erfolgten zum dritten Datenschnitt für die Patienten mit 350 mg q3w am 20. September 2018.
cSCC: Kutanen Plattenepithelkarzinom (cutaneous squamous cell carcinoma); CTCAE: Allgemeine Terminologie und Merkmale unerwünschter Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (Medical Dictionary for Regulatory Activities; q3w: Alle drei Wochen; SAF: Safety Analysis Set; SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen – weitere Untersuchungen 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			
R2810-ONC-1540	--- ^a	--- ^a	nein	nein	ja	ja	--- ^a
a: Nicht randomisierte Studie							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine offene, nicht randomisierte Studie. Damit entfällt die abschließende Einstufung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Nebenwirkungen entsprechend den Vorgaben in Anhang 4-F der Dossievorlage.

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.

Nachfolgend sind die Ergebnisse des Endpunkts Nebenwirkungen zum Datenschnitt 20. September 2018 für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, und ergänzend für die Gesamtpopulation der Patienten mit 350 mg q3w abgebildet.

Tabelle 4-79: Ergebnisse für Nebenwirkungen aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w (Kaplan-Meier-Schätzer)

Studie	Ohne Vortherapie (N = 36)	Mit Vortherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
R2810-ONC-1540			
Zeit bis zum ersten UE			
Ereignis, n (%)	34 (94,4)	20 (100,0)	54 (96,4)
Zensiert, n (%)	2 (5,6)	0 (0,0)	2 (3,6)
Median, Monate [95 %-KI]	0,7 [0,2; 0,9]	0,6 [0,2; 0,8]	0,6 [0,3; 0,7]
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI]			
0,1 Monat	77,8 [60,4; 88,2]	80,0 [55,1; 92,0]	78,6 [65,4; 87,2]
0,25 Monate	66,7 [48,8; 79,5]	65,0 [40,3; 81,5]	66,1 [52,1; 76,8]
0,5 Monate	52,8 [35,5; 67,4]	60,0 [35,7; 77,6]	55,4 [41,5; 67,2]
1 Monat	33,3 [18,8; 48,6]	20,0 [6,2; 39,3]	28,6 [17,5; 40,7]
2 Monate	19,4 [8,6; 33,6]	10,0 [1,7; 27,2]	16,1 [7,9; 26,8]
4 Monate	6,7 [1,3; 18,7]	0,0 [NE; NE]	4,3 [0,8; 12,5]

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
6 Monate	6,7 [1,3; 18,7]	0,0 [NE; NE]	4,3 [0,8; 12,5]
8 Monate	6,7 [1,3; 18,7]	0,0 [NE; NE]	4,3 [0,8; 12,5]
12 Monate	0,0 [NE; NE]	0,0 [NE; NE]	0,0 [NE; NE]
Zeit bis zum ersten SUE			
Ereignis, n (%)	14 (38,9)	8 (40,0)	22 (39,3)
Zensiert, n (%)	22 (61,1)	12 (60,0)	34 (60,7)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [3,5; NE]	11,3 [2,4; NE]	NE [6,6; NE]
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI]			
0,1 Monat	94,4 [79,6; 98,6]	95,0 [69,5; 99,3]	94,6 [84,3; 98,2]
0,25 Monate	91,7 [76,3; 97,2]	90,0 [65,6; 97,4]	91,1 [79,9; 96,2]
0,5 Monate	86,1 [69,8; 94,0]	85,0 [60,4; 94,9]	85,7 [73,5; 92,6]
1 Monat	86,1 [69,8; 94,0]	85,0 [60,4; 94,9]	85,7 [73,5; 92,6]
2 Monate	75,0 [57,5; 86,1]	80,0 [55,1; 92,0]	76,8 [63,4; 85,8]
4 Monate	68,2 [49,7; 81,1]	68,9 [43,3; 84,7]	68,4 [54,0; 79,1]
6 Monate	68,2 [49,7; 81,1]	68,9 [43,3; 84,7]	68,4 [54,0; 79,1]
8 Monate	56,3 [37,0; 71,8]	68,9 [43,3; 84,7]	60,7 [45,4; 72,9]
12 Monate	56,3 [37,0; 71,8]	44,3 [14,3; 71,1]	50,8 [32,3; 66,5]
Zeit bis zum ersten schweren UE ^a			
Ereignis, n (%)	12 (33,3)	10 (50,0)	22 (39,3)
Zensiert, n (%)	24 (66,7)	10 (50,0)	34 (60,7)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [6,6; NE]	9,1 [1,3; NE]	NE [6,6; NE]
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI]			
0,1 Monat	100,0 [NE; NE]	95,0 [69,5; 99,3]	98,2 [88,0; 99,7]
0,25 Monate	97,2 [81,9; 99,6]	90,0 [65,6; 97,4]	94,6 [84,3; 98,2]
0,5 Monate	88,9 [73,1; 95,7]	90,0 [65,6; 97,4]	89,3 [77,7; 95,0]
1 Monat	83,3 [66,6; 92,1]	80,0 [55,1; 92,0]	82,1 [69,4; 90,0]
2 Monate	75,0 [57,5; 86,1]	69,3 [44,0; 84,9]	73,0 [59,3; 82,8]
4 Monate	68,5 [50,2; 81,2]	64,0 [38,9; 81,0]	67,0 [52,8; 77,8]
6 Monate	68,5 [50,2; 81,2]	58,2 [33,3; 76,6]	64,9 [50,6; 76,1]
8 Monate	64,7 [45,9; 78,4]	58,2 [33,3; 76,6]	62,4 [47,8; 74,0]
12 Monate	64,7 [45,9; 78,4]	32,3 [7,2; 61,6]	51,6 [32,3; 67,9]
Zeit bis zum ersten UE mit Therapieabbruch			
Ereignis, n (%)	0 (0,0)	3 (15,0)	3 (5,4)
Zensiert, n (%)	36 (100,0)	17 (85,0)	53 (94,6)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI]			
0,1 Monat	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]
0,25 Monate	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]
0,5 Monate	100,0 [NE; NE]	95,0 [69,5; 99,3]	98,2 [88,0; 99,7]
1 Monat	100,0 [NE; NE]	90,0 [65,6; 97,4]	96,4 [86,5; 99,1]
2 Monate	100,0 [NE; NE]	90,0 [65,6; 97,4]	96,4 [86,5; 99,1]
4 Monate	100,0 [NE; NE]	90,0 [65,6; 97,4]	96,4 [86,5; 99,1]
6 Monate	100,0 [NE; NE]	90,0 [65,6; 97,4]	96,4 [86,5; 99,1]
8 Monate	100,0 [NE; NE]	90,0 [65,6; 97,4]	96,4 [86,5; 99,1]
12 Monate	100,0 [NE; NE]	75,0 [33,2; 92,8]	89,5 [64,1; 97,3]
Zeit bis zum ersten zum Tode führenden Ereignis, n (%)			
Ereignis, n (%)	1 (2,8)	0 (0,0)	1 (1,8)
Zensiert, n (%)	35 (97,2)	20 (100,0)	55 (98,2)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI]			
0,1 Monat	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]
0,25 Monate	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]
0,5 Monate	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]
1 Monat	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]

Studie R2810-ONC-1540	Ohne Vorthherapie (N = 36)	Mit Vorthherapie (N = 20)	Gesamt (N = 56)
2 Monate	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]	100,0 [NE; NE]
4 Monate	97,2 [81,9; 99,6]	100,0 [NE; NE]	98,1 [87,1; 99,7]
6 Monate	97,2 [81,9; 99,6]	100,0 [NE; NE]	98,1 [87,1; 99,7]
8 Monate	97,2 [81,9; 99,6]	100,0 [NE; NE]	98,1 [87,1; 99,7]
12 Monate	97,2 [81,9; 99,6]	100,0 [NE; NE]	98,1 [87,1; 99,7]
Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse			
Ereignis, n (%)	5 (13,9)	3 (15,0)	8 (14,3)
Zensiert, n (%)	31 (86,1)	17 (85,0)	48 (85,7)
Median, Monate [95 %-KI]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]	NE [NE; NE]
Anteil Patienten ohne Ereignis, % [95 %-KI]			
0,1 Monat	100,0 [NE; NE]	95,0 [69,5; 99,3]	98,2 [88,0; 99,7]
0,25 Monate	100,0 [NE; NE]	95,0 [69,5; 99,3]	98,2 [88,0; 99,7]
0,5 Monate	100,0 [NE; NE]	95,0 [69,5; 99,3]	98,2 [88,0; 99,7]
1 Monat	94,4 [79,6; 98,6]	90,0 [65,6; 97,4]	92,9 [82,1; 97,3]
2 Monate	91,7 [76,3; 97,2]	90,0 [65,6; 97,4]	91,0 [79,7; 96,2]
4 Monate	88,1 [71,2; 95,4]	84,0 [57,9; 94,6]	86,7 [74,1; 93,5]
6 Monate	88,1 [71,2; 95,4]	84,0 [57,9; 94,6]	86,7 [74,1; 93,5]
8 Monate	84,1 [65,5; 93,2]	84,0 [57,9; 94,6]	83,9 [70,1; 91,7]
12 Monate	84,1 [65,5; 93,2]	84,0 [57,9; 94,6]	83,9 [70,1; 91,7]
Patienten mit ≥ 1 UE von besonderem Interesse, n (%)	5 (13,9)	3 (15,0)	8 (14,3)
Immunreaktionen $\geq$ Grad 3	4 (11,1)	2 (10,0)	6 (10,7)
Infusionsbezogene Reaktionen $\geq$ Grad 2			
Allergische Reaktionen $\geq$ Grad 2	1 (2,8)	1 (5,0)	2 (3,6)
	0	0	0
a: Schwere UE entsprechen Grad 3 oder 4 der CTCAE			
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se			
Quelle: (Regeneron 2019b)			

Zum Datenschnitt 20. September 2018 berichteten 54 der 56 Patienten (96,4 %) mindestens ein UE; die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE betrug im Median 0,6 Monate. Bei jeweils 22 Patienten (39,3 %) trat mindestens ein SUE oder ein schweres UE (Grad 3 oder 4 der CTCAE) auf, die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE oder schweren UE wurde zum Datenschnitt nicht erreicht. Bei insgesamt drei Patienten (5,4 %) führte das erste UE zum Therapieabbruch, ein Patient (1,8 %) verstarb aufgrund des ersten UE. Die bei acht Patienten (14,3 %) erfassten UE von besonderem Interesse betrafen in der Mehrzahl schwere Immunreaktionen (sechs Patienten $\pm$ 10,7 %). Der Median wurde weder für die Zeit bis zum ersten Ereignis mit Therapieabbruch noch für die Zeit bis zum ersten zum Tode führenden Ereignis oder die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses von besonderem Interesse erreicht (Tabelle 4-79).

Zur Übertragbarkeit der dargestellten Studienergebnisse für den Endpunkt Nebenwirkungen auf den deutschen Versorgungskontext wird auf Abschnitt 4.3.2.3.2.1 verwiesen.

4.3.2.3.3.8 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Die durchgeführten Subgruppenanalysen zu den a priori geplanten Subgruppenmerkmalen sind in Tabelle 4-15 abgebildet. Auf die Darstellung der Subgruppenanalysen zu den ebenfalls a priori definierten Subgruppenmerkmalen „Geschlecht“ und „Ethnie“ wird aufgrund zu kleiner Stichprobengrößen ($n < 10$) für jeweils eine der Ausprägungen verzichtet (vergl. Abschnitt 4.2.5.5). Die Subgruppenanalysen für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, und ergänzend für die Gesamtpopulation der Patienten mit 350 mg q3w erfolgte für alle Subgruppenmerkmale post-hoc (Tabelle 4-80 bis Tabelle 4-92) (Regeneron 2019b).

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

Tabelle 4-80: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt OS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie		Mit Vortherapie		Gesamt	
	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a
Altersgruppe						
< 65 Jahre	1/6 (16,7)	NE [5,1; NE]	2/8 (25,0)	NE [0,6; NE]	3/14 (21,4)	NE [11,3; NE]
≥ 65 Jahre	4/30 (13,3)	NE [NE; NE]	3/12 (25,0)	NE [1,5; NE]	7/42 (16,7)	NE [NE; NE]
Geografische Region						
Nordamerika	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	2/8 (25,0)	11,3 [1,5; NE]	4/22 (18,2)	NE [11,3; NE]
Europa	1/9 (11,1)	NE [5,1; NE]	2/3 (66,7)	1,4 [0,6; NE]	3/12 (25,0)	NE [1,4; NE]
Rest der Welt	2/13 (15,4)	NE [10,0; NE]	1/9 (11,1)	NE [4,7; NE]	3/22 (13,6)	NE [NE; NE]
ECOG-PS						
0	1/21 (4,8)	NE [NE; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	1/25 (4,0)	NE [NE; NE]
1	4/15 (26,7)	NE [3,4; NE]	5/16 (31,3)	NE [4,7; NE]	9/31 (29,0)	NE [10,0; NE]
Vorherige systemische Therapie						
Ja	NA	NA	5/20 (25,0)	NE [11,3; NE]	5/20 (25,0)	NE [11,3; NE]
Nein	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	NA	NA	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]
Vorherige Strahlentherapie						
Ja	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	5/20 (25,0)	NE [11,3; NE]	6/38 (15,8)	NE [NE; NE]
Nein	4/18 (22,2)	NE [10,0; NE]	NA	NA	4/18 (22,2)	NE [10,0; NE]
Metastasenstatus						
Fernmetastasen	5/27 (18,5)	NE [10,0; NE]	5/16 (31,3)	NE [4,7; NE]	10/43 (23,3)	NE [11,3; NE]
Nur LKM	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten; NA: Nicht zutreffend (not applicable); NE: Nicht berechenbar (not evaluable); OS: Gesamtüberleben (overall survival) Quelle: (Regeneron 2019b)						

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

Tabelle 4-81: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt PFS aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie		Mit Vortherapie		Gesamt	
	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a
Altersgruppe						
< 65 Jahre	3/6 (50,0)	NE [2,0; NE]	3/8 (37,5)	NE [0,6; NE]	6/14 (42,9)	NE [2,1; NE]
≥ 65 Jahre	14/30 (46,7)	10,4 [3,6; NE]	6/12 (50,0)	NE [1,5; NE]	20/42 (47,6)	10,4 [3,6; NE]
Geografische Region						
Nordamerika	8/14 (57,1)	8,3 [2,1; NE]	4/8 (50,0)	NE [1,5; NE]	12/22 (54,5)	8,3 [2,1; NE]
Europa	4/9 (44,4)	NE [1,9; NE]	2/3 (66,7)	1,4 [0,6; NE]	6/12 (50,0)	8,2 [1,4; NE]
Rest der Welt	5/13 (38,5)	NE [2,1; NE]	3/9 (33,3)	NE [2,1; NE]	8/22 (36,4)	NE [2,6; NE]
ECOG Performance Status						
0	10/21 (47,6)	10,4 [2,1; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	10/25 (40,0)	10,4 [3,8; NE]
1	7/15 (46,7)	6,2 [2,1; NE]	9/16 (56,3)	3,1 [1,6; NE]	16/31 (51,6)	5,2 [2,1; NE]
Vorherige systemische Therapie						
Ja	NA	NA	9/20 (45,0)	NE [2,1; NE]	9/20 (45,0)	NE [2,1; NE]
Nein	17/36 (47,2)	10,4 [2,6; NE]	NA	NA	17/36 (47,2)	10,4 [2,6; NE]
Vorherige Strahlentherapie						
Ja	5/18 (27,8)	NE [2,1; NE]	9/20 (45,0)	NE [2,1; NE]	14/38 (36,8)	NE [4,1; NE]
Nein	12/18 (66,7)	3,8 [2,1; NE]	NA	NA	12/18 (66,7)	3,8 [2,1; NE]
Metastasenstatus						
Fernmetastasen	14/27 (51,9)	8,3 [2,3; NE]	7/16 (43,8)	NE [2,1; NE]	21/43 (48,8)	10,4 [2,3; NE]
Nur LKM	3/8 (37,5)	NE [2,1; NE]	2/4 (50,0)	NE [1,6; NE]	5/12 (41,7)	NE [2,1; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten; NA: Nicht zutreffend (not applicable); NE: Nicht berechenbar (not evaluable); PFS: Progressionsfreies Überleben (progression-free survival) Quelle: (Regeneron 2019b)						

Tabelle 4-82: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (ORR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vorthherapie	Mit Vorthherapie	Gesamt
	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a
Altersgruppe			
< 65 Jahre	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	6/14 (42,9) [17,7; 71,1]
≥ 65 Jahre	11/30 (36,7) [19,9; 56,1]	5/12 (41,7) [15,2; 72,3]	16/42 (38,1) [23,6; 54,4]
Geografische Region			
Nordamerika	7/14 (50,0) [23,0; 77,0]	3/8 (37,5) [8,5; 75,5]	10/22 (45,5) [24,4; 67,8]
Europa	3/9 (33,3) [7,5; 70,1]	0/3 (0,0) [0,0; 70,8]	3/12 (25,0) [5,5; 57,2]
Rest der Welt	4/13 (30,8) [9,1; 61,4]	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	9/22 (40,9) [20,7; 63,6]
ECOG-PS			
0	8/21 (38,1) [18,1; 61,6]	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	10/25 (40,0) [21,1; 61,3]
1	6/15 (40,0) [16,3; 67,7]	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	12/31 (38,7) [21,8; 57,8]
Vorherige systemische Therapie			
Ja	NA	8/20 (40,0) [19,1; 63,9]	8/20 (40,0) [19,1; 63,9]
Nein	14/36 (38,9) [23,1; 56,5]	NA	14/36 (38,9) [23,1; 56,5]
Vorherige Strahlentherapie			
Ja	10/18 (55,6) [30,8; 78,5]	8/20 (40,0) [19,1; 63,9]	18/38 (47,4) [31,0; 64,2]
Nein	4/18 (22,2) [6,4; 47,6]	NA	4/18 (22,2) [6,4; 47,6]
Metastasenstatus			
Fernmetastasen	10/27 (37,0) [19,4; 57,6]	6/16 (37,5) [15,2; 64,6]	16/43 (37,2) [23,0; 53,3]
Nur LKM	4/8 (50,0) [15,7; 84,3]	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]
a: Exaktes Clopper-Pearson-KI ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; NA: Nicht zutreffend (not applicable); ORR: Objektive Ansprechrte (objective response rate) Quelle: (Regeneron 2019b)			

Tabelle 4-83: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (DCR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vorthherapie	Mit Vorthherapie	Gesamt
	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a
Altersgruppe			
< 65 Jahre	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	5/8 (62,5) [24,5; 91,5]	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]
≥ 65 Jahre	20/30 (66,7) [47,2; 82,7]	7/12 (58,3) [27,7; 84,8]	27/42 (64,3) [48,0; 78,4]
Geografische Region			
Nordamerika	11/14 (78,6) [49,2; 95,3]	4/8 (50,0) [15,7; 84,3]	15/22 (68,2) [45,1; 86,1]
Europa	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]
Rest der Welt	7/13 (53,8) [25,1; 80,8]	7/9 (77,8) [40,0; 97,2]	14/22 (63,6) [40,7; 82,8]
ECOG-PS			
0	14/21 (66,7) [43,0; 85,4]	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	18/25 (72,0) [50,6; 87,9]
1	9/15 (60,0) [32,3; 83,7]	8/16 (50,0) [24,7; 75,3]	17/31 (54,8) [36,0; 72,7]
Vorherige systemische Therapie			
Ja	NA	12/20 (60,0) [36,1; 80,9]	12/20 (60,0) [36,1; 80,9]
Nein	23/36 (63,9) [46,2; 79,2]	NA	23/36 (63,9) [46,2; 79,2]
Vorherige Strahlentherapie			
Ja	13/18 (72,2) [46,5; 90,3]	12/20 (60,0) [36,1; 80,9]	25/38 (65,8) [48,6; 80,4]
Nein	10/18 (55,6) [30,8; 78,5]	NA	10/18 (55,6) [30,8; 78,5]
Metastasenstatus			
Fernmetastasen	18/27 (66,7) [46,0; 83,5]	9/16 (56,3) [29,9; 80,2]	27/43 (62,8) [46,7; 77,0]
Nur LKM	5/8 (62,5) [24,5; 91,5]	3/4 (75,0) [19,4; 99,4]	8/12 (66,7) [34,9; 90,1]
a: Exaktes Clopper-Pearson-KI DCR: Krankheitskontrollrate (disease control rate); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; NA: Nicht zutreffend (not applicable) Quelle: (Regeneron 2019b)			

Tabelle 4-84: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumoransprechen (DDCR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vorthherapie	Mit Vorthherapie	Gesamt
	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a	n/N (%) [95 %-KI] ^a
Altersgruppe			
< 65 Jahre	3/6 (50,0) [11,8; 88,2]	5/8 (62,5) [24,5; 91,5]	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]
≥ 65 Jahre	17/30 (56,7) [37,4; 74,5]	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]	23/42 (54,8) [38,7; 70,2]
Geografische Region			
Nordamerika	8/14 (57,1) [28,9; 82,3]	4/8 (50,0) [15,7; 84,3]	12/22 (54,5) [32,2; 75,6]
Europa	5/9 (55,6) [21,2; 86,3]	1/3 (33,3) [0,8; 90,6]	6/12 (50,0) [21,1; 78,9]
Rest der Welt	7/13 (53,8) [25,1; 80,8]	6/9 (66,7) [29,9; 92,5]	13/22 (59,1) [36,4; 79,3]
ECOG-PS			
0	13/21 (61,9) [38,4; 81,9]	4/4 (100,0) [39,8; 100,0]	17/25 (68,0) [46,5; 85,1]
1	7/15 (46,7) [21,3; 73,4]	7/16 (43,8) [19,8; 70,1]	14/31 (45,2) [27,3; 64,0]
Vorherige systemische Therapie			
Ja	NA	11/20 (55,0) [31,5; 76,9]	11/20 (55,0) [31,5; 76,9]
Nein	20/36 (55,6) [38,1; 72,1]	NA	20/36 (55,6) [38,1; 72,1]
Vorherige Strahlentherapie			
Ja	13/18 (72,2) [46,5; 90,3]	11/20 (55,0) [31,5; 76,9]	24/38 (63,2) [46,0; 78,2]
Nein	7/18 (38,9) [17,3; 64,3]	NA	7/18 (38,9) [17,3; 64,3]
Metastasenstatus			
Fernmetastasen	15/27 (55,6) [35,3; 74,5]	9/16 (56,3) [29,9; 80,2]	24/43 (55,8) [39,9; 70,9]
Nur LKM	5/8 (62,5) [24,5; 91,5]	2/4 (50,0) [6,8; 93,2]	7/12 (58,3) [27,7; 84,8]
a: Exaktes Clopper-Pearson-KI DDCR: Andauernde Krankheitskontrollrate (durable disease control rate); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; NA: Nicht zutreffend (not applicable) Quelle: (Regeneron 2019b)			

Tabelle 4-85: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Tumorsprechen (TTR) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie	Mit Vortherapie	Gesamt
	n/N (%) Median ^a (Min; Max)	n/N (%) Median ^a (Min; Max)	n/N (%) Median ^a (Min; Max)
Altersgruppe			
< 65 Jahre	3/6 (50,0) 2,07 (2,0; 2,1)	3/8 (37,5) 4,17 (2,1; 6,1)	6/14 (42,9) 2,09 (2,0; 6,1)
≥ 65 Jahre	11/30 (36,7) 2,10 (2,0; 8,3)	5/12 (41,7) 2,07 (2,0; 4,1)	16/42 (38,1) 2,07 (2,0; 8,3)
Geografische Region			
Nordamerika	7/14 (50,0) 2,07 [2,0; 6,2]	3/8 (37,5) 2,07 [2,0; 2,1]	10/22 (45,5) 2,07 [2,0; 6,2]
Europa	3/9 (33,3) 2,10 [2,1; 4,2]	0/3 (0,0) k.A.	3/12 (25,0) 2,10 [2,1; 4,2]
Rest der Welt	4/13 (30,8) 2,07 [2,1; 8,3]	5/9 (55,6) 4,14 [2,1; 6,1]	9/22 (40,9) 2,07 [2,1; 8,3]
ECOG-PS			
0	8/21 (38,1) 2,07 [2,0; 6,2]	2/4 (50,0) 4,11 [2,1; 6,1]	10/25 (40,0) 2,07 [2,0; 6,2]
1	6/15 (40,0) 2,09 [2,1; 8,3]	6/16 (37,5) 2,09 [2,0; 4,2]	12/31 (38,7) 2,09 [2,0; 8,3]
Vorherige systemische Therapie			
Ja	NA	8/20 (40,0) 2,09 [2,0; 6,1]	8/20 (40,0) 2,09 [2,0; 6,1]
Nein	14/36 (38,9) 2,07 [2,0; 8,3]	NA	14/36 (38,9) 2,07 [2,0; 8,3]
Vorherige Strahlentherapie			
Ja	10/18 (55,6) 2,07 [2,0; 6,2]	8/20 (40,0) 2,09 [2,0; 6,1]	18/38 (47,4) 2,07 [2,0; 6,2]
Nein	4/18 (22,2) 3,14 [2,1; 8,3]	NA	4/18 (22,2) 3,14 [2,1; 8,3]
Metastasenstatus			
Fernmetastasen	10/27 (37,0) 2,07 [2,0; 8,3]	6/16 (37,5) 3,12 [2,0; 6,1]	16/43 (37,2) 2,09 [2,0; 8,3]
Nur LKM	4/8 (50,0) 2,09 [2,1; 4,2]	2/4 (50,0) 2,07 [2,1; 2,1]	6/12 (50,0) 2,07 [2,1; 4,2]
a: Monate ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patienten, n: Anzahl Patienten mit Ausprägung; NA: Nicht zutreffend (not applicable); TTR: Zeit bis zum Ansprechen (time to response) Quelle: (Regeneron 2019b)			

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

Tabelle 4-86: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt DOR aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie		Mit Vortherapie		Gesamt	
	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a
Altersgruppe						
< 65 Jahre	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]
≥ 65 Jahre	1/11 (9,1)	NE [4,2; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]
Geografische Region						
Nordamerika	1/7 (14,3)	NE [4,2; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	1/10 (10,0)	NE [4,2; NE]
Europa	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	NA	NA	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]
Rest der Welt	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/5 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]
ECOG-PS						
0	1/8 (12,5)	NE [4,2; NE]	0/2 (0,0)	NE [NE; NE]	1/10 (10,0)	NE [4,2; NE]
1	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]
Vorherige systemische Therapie						
Ja	NA	NA	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]
Nein	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	NA	NA	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]
Vorherige Strahlentherapie						
Ja	1/10 (10,0)	NE [4,2; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]
Nein	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	NA	NA	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]
Metastasenstatus						
Fernmetastasen	1/10 (10,0)	NE [4,2; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]
Nur LKM	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/2 (0,0)	NE [NE; NE]	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten; NA: Nicht zutreffend (not applicable); NE: Nicht berechenbar (not evaluable) Quelle: (Regeneron 2019b)						

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

Tabelle 4-87: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie		Mit Vortherapie		Gesamt	
	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a
Altersgruppe						
< 65 Jahre	5/6 (83,3)	0,9 [0,1; NE]	8/8 (100,0)	0,2 [0,0; 1,4]	13/14 (92,9)	0,7 [0,1; 1,4]
≥ 65 Jahre	29/30 (96,7)	0,4 [0,1; 1,1]	12/12 (100,0)	0,7 [0,2; 0,8]	41/42 (97,6)	0,6 [0,3; 0,7]
Geografische Region						
Nordamerika	13/14 (92,9)	0,7 [0,1; 1,4]	8/8 (100,0)	0,7 [0,0; 2,1]	21/22 (95,5)	0,7 [0,3; 1,4]
Europa	9/9 (100,0)	1,4 [0,0; 3,5]	3/3 (100,0)	0,8 [0,1; 1,3]	12/12 (100,0)	1,2 [0,0; 3,3]
Rest der Welt	12/13 (92,3)	0,2 [0,1; 0,4]	9/9 (100,0)	0,5 [0,0; 0,7]	21/22 (95,5)	0,2 [0,1; 0,6]
ECOG-PS						
0	20/21 (95,2)	0,9 [0,4; 1,4]	4/4 (100,0)	0,5 [0,0; 2,1]	24/25 (96,0)	0,8 [0,4; 1,4]
1	14/15 (93,3)	0,1 [0,0; 0,7]	16/16 (100,0)	0,6 [0,2; 0,7]	30/31 (96,8)	0,4 [0,1; 0,7]
Vorherige systemische Therapie						
Ja	NA	NA	20/20 (100,0)	0,6 [0,2; 0,8]	20/20 (100,0)	0,6 [0,2; 0,8]
Nein	34/36 (94,4)	0,7 [0,2; 0,9]	NA	NA	34/36 (94,4)	0,7 [0,2; 0,9]
Vorherige Strahlentherapie						
Ja	16/18 (88,9)	0,7 [0,1; 1,4]	20/20 (100,0)	0,6 [0,2; 0,8]	36/38 (94,7)	0,6 [0,2; 0,8]
Nein	18/18 (100,0)	0,5 [0,1; 0,9]	NA	NA	18/18 (100,0)	0,5 [0,1; 0,9]
Metastasenstatus						
Fernmetastasen	26/27 (96,3)	0,7 [0,3; 1,1]	16/16 (100,0)	0,5 [0,1; 0,7]	42/43 (97,7)	0,7 [0,3; 0,8]
Nur LKM	7/8 (87,5)	0,4 [0,0; 1,4]	4/4 (100,0)	0,7 [0,2; 2,1]	11/12 (91,7)	0,7 [0,0; 1,4]
a: Kaplan-Meier-Schätzer ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten; NA: Nicht zutreffend (not applicable); NE: Nicht berechenbar (not evaluable); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2019b)						

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

Tabelle 4-88: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten SUE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie		Mit Vortherapie		Gesamt	
	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a
Altersgruppe						
< 65 Jahre	2/6 (33,3)	NE [0,3; NE]	3/8 (37,5)	11,3 [0,1; NE]	5/14 (35,7)	11,3 [1,4; NE]
≥ 65 Jahre	12/30 (40,0)	NE [3,5; NE]	5/12 (41,7)	NE [0,4; NE]	17/42 (40,5)	NE [3,5; NE]
Geografische Region						
Nordamerika	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	2/8 (25,0)	11,3 [0,4; 11,3]	4/22 (18,2)	NE [11,3; NE]
Europa	6/9 (66,7)	3,5 [0,0; NE]	3/3 (100,0)	1,3 [0,1; 2,6]	9/12 (75,0)	2,0 [0,1; 6,1]
Rest der Welt	6/13 (46,2)	7,2 [0,4; NE]	3/9 (33,3)	NE [0,2; NE]	9/22 (40,9)	9,1 [3,1; NE]
ECOG-PS						
0	4/21 (19,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	9,1 [2,6; NE]	6/25 (24,0)	NE [9,1; NE]
1	10/15 (66,7)	3,1 [0,1; 7,2]	6/16 (37,5)	NE [1,3; NE]	16/31 (51,6)	7,2 [1,4; NE]
Vorherige systemische Therapie						
Ja	NA	NA	8/20 (40,0)	11,3 [2,4; NE]	8/20 (40,0)	11,3 [2,4; NE]
Nein	14/36 (38,9)	NE [3,5; NE]	NA	NA	14/36 (38,9)	NE [3,5; NE]
Vorherige Strahlentherapie						
Ja	4/18 (22,2)	NE [3,5; NE]	8/20 (40,0)	11,3 [2,4; NE]	12/38 (31,6)	NE [9,1; NE]
Nein	10/18 (55,6)	6,6 [1,4; NE]	NA	NA	10/18 (55,6)	6,6 [1,4; NE]
Metastasenstatus						
Fernmetastasen	9/27 (33,3)	NE [6,1; NE]	6/16 (37,5)	11,3 [2,6; NE]	15/43 (34,9)	NE [7,2; NE]
Nur LKM	4/8 (50,0)	3,1 [0,1; NE]	2/4 (50,0)	2,4 [0,2; NE]	6/12 (50,0)	3,1 [0,1; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten; NA: Nicht zutreffend (not applicable); NE: Nicht berechenbar (not evaluable); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2019b)						

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

Tabelle 4-89: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten schweren UE) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie		Mit Vortherapie		Gesamt	
	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a
Altersgruppe						
< 65 Jahre	2/6 (33,3)	NE [0,3; NE]	4/8 (50,0)	9,1 [0,1; 11,3]	6/14 (42,9)	9,1 [0,7; NE]
≥ 65 Jahre	10/30 (33,3)	NE [3,1; NE]	6/12 (50,0)	4,2 [0,8; NE]	16/42 (38,1)	NE [3,1; NE]
Geografische Region						
Nordamerika	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]	2/8 (25,0)	11,3 [0,8; 11,3]	4/22 (18,2)	NE [11,3; NE]
Europa	3/9 (33,3)	NE [1,1; NE]	3/3 (100,0)	1,3 [0,1; 4,2]	6/12 (50,0)	NE [1,1; NE]
Rest der Welt	7/13 (53,8)	6,6 [0,3; NE]	5/9 (55,6)	9,1 [0,2; NE]	12/22 (54,5)	6,6 [0,7; NE]
ECOG-PS						
0	4/21 (19,0)	NE [NE; NE]	2/4 (50,0)	9,1 [4,2; NE]	6/25 (24,0)	NE [9,1; NE]
1	8/15 (53,3)	3,0 [0,3; NE]	8/16 (50,0)	11,3 [0,8; NE]	16/31 (51,6)	3,1 [0,8; NE]
Vorherige systemische Therapie						
Ja	NA	NA	10/20 (50,0)	9,1 [1,3; NE]	10/20 (50,0)	9,1 [1,3; NE]
Nein	12/36 (33,3)	NE [6,6; NE]	NA	NA	12/36 (33,3)	NE [6,6; NE]
Vorherige Strahlentherapie						
Ja	3/18 (16,7)	NE [NE; NE]	10/20 (50,0)	9,1 [1,3; NE]	13/38 (34,2)	NE [9,1; NE]
Nein	9/18 (50,0)	6,6 [0,7; NE]	NA	NA	9/18 (50,0)	6,6 [0,7; NE]
Metastasenstatus						
Fernmetastasen	7/27 (25,9)	NE [6,6; NE]	7/16 (43,8)	11,3 [1,5; NE]	14/43 (32,6)	NE [9,1; NE]
Nur LKM	4/8 (50,0)	NE [0,1; NE]	3/4 (75,0)	1,6 [0,2; NE]	7/12 (58,3)	2,7 [0,2; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten; NA: Nicht zutreffend (not applicable); NE: Nicht berechenbar (not evaluable); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2019b)						

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

Tabelle 4-90: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten UE mit Therapieabbruch) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie		Mit Vortherapie		Gesamt	
	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a
Altersgruppe						
< 65 Jahre	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [11,3; NE]	1/14 (7,1)	NE [11,3; NE]
≥ 65 Jahre	0/30 (0,0)	NE [NE; NE]	2/12 (16,7)	NE [0,8; NE]	2/42 (4,8)	NE [NE; NE]
Geografische Region						
Nordamerika	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]	3/8 (37,5)	11,3 [0,4; 11,3]	3/22 (13,6)	NE [11,3; NE]
Europa	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]
Rest der Welt	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]
ECOG-PS						
0	0/21 (0,0)	NE [NE; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]
1	0/15 (0,0)	NE [NE; NE]	3/16 (18,8)	NE [11,3; NE]	3/31 (9,7)	NE [11,3; NE]
Vorherige systemische Therapie						
Ja	NA	NA	3/20 (15,0)	NE [11,3; NE]	3/20 (15,0)	NE [11,3; NE]
Nein	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]	NA	NA	0/36 (0,0)	NE [NE; NE]
Vorherige Strahlentherapie						
Ja	0/18 (0,0)	NE [NE; NE]	3/20 (15,0)	NE [11,3; NE]	3/38 (7,9)	NE [NE; NE]
Nein	0/18 (0,0)	NE [NE; NE]	NA	NA	0/18 (0,0)	NE [NE; NE]
Metastasenstatus						
Fernmetastasen	0/27 (0,0)	NE [NE; NE]	2/16 (12,5)	NE [11,3; NE]	2/43 (4,7)	NE [NE; NE]
Nur LKM	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/4 (25,0)	NE [0,8; NE]	1/12 (8,3)	NE [NE; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten; NA: Nicht zutreffend (not applicable); NE: Nicht berechenbar (not evaluable); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2019b)						

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

Tabelle 4-91: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten zum Tode führenden Ereignis) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie		Mit Vortherapie		Gesamt	
	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a
Altersgruppe						
< 65 Jahre	0/6 (0,0)	NE [NE; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	0/14 (0,0)	NE [NE; NE]
≥ 65 Jahre	1/30 (3,3)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]	1/42 (2,4)	NE [NE; NE]
Geografische Region						
Nordamerika	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	1/22 (4,5)	NE [NE; NE]
Europa	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]
Rest der Welt	0/13 (0,0)	NE [NE; NE]	0/9 (0,0)	NE [NE; NE]	0/22 (0,0)	NE [NE; NE]
ECOG-PS						
0	0/21 (0,0)	NE [NE; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	0/25 (0,0)	NE [NE; NE]
1	1/15 (6,7)	NE [NE; NE]	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	1/31 (3,2)	NE [NE; NE]
Vorherige systemische Therapie						
Ja	NA	NA	0/20 (0,0)	NE [NE; NE]	0/20 (0,0)	NE [NE; NE]
Nein	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]	NA	NA	1/36 (2,8)	NE [NE; NE]
Vorherige Strahlentherapie						
Ja	0/18 (0,0)	NE [NE; NE]	0/20 (0,0)	NE [NE; NE]	0/38 (0,0)	NE [NE; NE]
Nein	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	NA	NA	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]
Metastasenstatus						
Fernmetastasen	1/27 (3,7)	NE [NE; NE]	0/16 (0,0)	NE [NE; NE]	1/43 (2,3)	NE [NE; NE]
Nur LKM	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	0/4 (0,0)	NE [0,8; NE]	0/12 (0,0)	NE [NE; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten; NA: Nicht zutreffend (not applicable); NE: Nicht berechenbar (not evaluable) Quelle: (Regeneron 2019b)						

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

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt Nebenwirkungen (Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel, 350 mg q3w

	Ohne Vortherapie		Mit Vortherapie		Gesamt	
	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a	Ereignisse/N (%)	Median, Monate [95 %-KI] ^a
Altersgruppe						
< 65 Jahre	2/6 (33,3)	NE [0,7; NE]	0/8 (0,0)	NE [NE; NE]	2/14 (14,3)	NE [NE; NE]
≥ 65 Jahre	3/30 (10,0)	NE [NE; NE]	3/12 (25,0)	NE [0,8; NE]	6/42 (14,3)	NE [NE; NE]
Geografische Region						
Nordamerika	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	1/8 (12,5)	NE [0,8; NE]	2/22 (9,1)	NE [NE; NE]
Europa	2/9 (22,2)	NE [1,4; NE]	0/3 (0,0)	NE [NE; NE]	2/12 (16,7)	NE [2,8; NE]
Rest der Welt	2/13 (15,4)	NE [7,2; NE]	2/9 (22,2)	NE [0,0; NE]	4/22 (18,2)	NE [NE; NE]
ECOG-PS						
0	2/21 (9,5)	NE [NE; NE]	0/4 (0,0)	NE [NE; NE]	2/25 (8,0)	NE [NE; NE]
1	3/15 (20,0)	NE [7,2; NE]	3/16 (18,8)	NE [2,4; NE]	6/31 (19,4)	NE [NE; NE]
Vorherige systemische Therapie						
Ja	NA	NA	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]
Nein	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]	NA	NA	5/36 (13,9)	NE [NE; NE]
Vorherige Strahlentherapie						
Ja	1/18 (5,6)	NE [NE; NE]	3/20 (15,0)	NE [NE; NE]	4/38 (10,5)	NE [NE; NE]
Nein	4/18 (22,2)	NE [7,2; NE]	NA	NA	4/18 (22,2)	NE [7,2; NE]
Metastasenstatus						
Fernmetastasen	4/27 (14,8)	NE [NE; NE]	1/16 (6,3)	NE [NE; NE]	5/43 (11,6)	NE [NE; NE]
Nur LKM	1/8 (12,5)	NE [1,4; NE]	2/4 (50,0)	NE [0,8; NE]	3/12 (25,0)	NE [1,4; NE]
a: Kaplan-Meier-Schätzer ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; LKM: Lymphknotenmetastasen; N: Anzahl Patienten; NA: Nicht zutreffend (not applicable); NE: Nicht berechenbar (not evaluable); UE: Unerwünschte/s Ereignis/se Quelle: (Regeneron 2019b)						

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Für die in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten patientenrelevanten Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen wurden die nachfolgend zusammengefassten Ergebnisse aus der Studie R2810-ONC-1540 entsprechend den vom G-BA festgelegten Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie, abgeleitet. Berücksichtigt wurden die Ergebnisse für das zugelassene Dosierungsschema von Cemiplimab von 350 mg q3w. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der Studie R2810-ONC-1540 erfolgte ein historischer (nicht-adjustierter) Vergleich gegenüber der DeCOG-Kohortenstudie. Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab beruht auf diesem historischen Vergleich. Zusätzlich sollte bei der Beurteilung des patientenindividuellen Tumoransprechens auch die beigefügte Fotodokumentation berücksichtigt werden.

Gesamtüberleben (OS)

Die mediane Überlebenszeit wurde in der Studie R2810-ONC-1540 zum Datenschnitt 20. September 2018 nicht erreicht. Bis zu diesem Zeitpunkt verstarben insgesamt 10 Patienten (17,9 %), in der Gruppe ohne Vortherapie fünf Patienten (13,9 %) und in der Gruppe mit systemischer antineoplastischer Vortherapie ebenfalls fünf Patienten (25,0 %). Die geschätzte Überlebensrate nach 12 Monaten betrug für die Gesamtpopulation 76,1 %, für die nicht vorbehandelten Patienten 81,9 % und für die vorbehandelten Patienten 70,0 %. Auch die nach vier, sechs, acht und 12 Monaten geschätzte Überlebenszeit fiel bei den nicht vorthherapierten Patienten höher aus als bei denjenigen mit Vorbehandlung.

In der DeCOG-Kohortenstudie wurde die mediane Überlebenszeit der Patienten mit ECOG-PS 0/1 bei den vorthherapierten Patienten nicht erreicht, bei den nicht vorthherapierten Patienten betrug sie 14,0 Monate. In der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 0/1/nb lag der Median des Gesamtüberlebens in der Gruppe der nicht vorthherapierten Patienten bei 16,0 Monaten und in der Gruppe der vorthherapierten Patienten bei 29,0 Monaten. Der Anteil der verstorbenen Patienten war zu den beiden Zeitpunkten, unabhängig vom ECOG-PS, mit Anteilen zwischen 44,4 % und 53,8 % vergleichbar.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den Endpunkt OS zeigten für die vorthherapierten Patienten mit ECOG-PS 0/1 nach sechs und acht Monaten sowie für die nicht vorthherapierten Patienten nach 12 Monaten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Cemiplimab. Für Patienten mit ECOG-PS 0/1/nb ergaben sich keine signifikanten Unterschiede. Zu den anderen

Zeitpunkten liegt allerdings ein eindeutiger Trend zugunsten von Cemiplimab vor, sowohl für Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie als auch für Patienten mit Vortherapie. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die aus der Kohortenstudie für einen nicht-adjustierten Vergleich zur Verfügung standen, findet sich eine sehr breite Spanne der 95 %-KI, sodass die Ergebnisse bei der vorliegenden Power keine statistische Signifikanz erreichen konnten.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Zum Datenschnitt 20. September 2018 der Studie R2810-ONC-1540 betrug das PFS in der Gesamtpopulation bzw. bei den nicht vorbehandelten Patienten im Median 10,4 Monate. Bei den systemisch antineoplastisch vorbehandelten Patienten blieb der geschätzte Anteil der Patienten mit Progressionsfreiheit nach Monat 6 konstant bei 55,0 %. Daher wurde das mediane PFS in dieser Gruppe bis zum Datenschnitt nicht erreicht. Insgesamt traten bis zu diesem Zeitpunkt bei 26 Patienten (46,4 %) Ereignisse auf, bei 21 Patienten (37,5 %) in Form einer Krankheitsprogression, fünf Patienten (8,9 %) waren aufgrund der Krankheitsprogression verstorben. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Krankheitsprogression lag 12 Monate nach Behandlungsbeginn bei der Gesamtpopulation bei 44,6 %.

Ein indirekter Vergleich für den Endpunkt PFS war nicht möglich, da der Endpunkt in der DeCOG-Kohortenstudie nicht mit derselben Operationalisierung erhoben wurde.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Tumoransprechen (Objektive Ansprechrates, ORR)

Zum Datenschnitt 20. September 2018 zeigten 22 Patienten (39,3 %) in der Studie R2810-ONC-1540 ein zumindest partielles Ansprechen und erreichten somit den primären Endpunkt ORR. Bei zwei nicht systemisch antineoplastisch vorbehandelten Patienten (5,6 %) wurde ein CR beobachtet.

In der DeCOG-Kohortenstudie war die ORR bei den nicht systemisch vorbehandelten Patienten mit 30,8 % in der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 0/1 und 29,2 % in der Gruppe der Patienten mit ECOG-PS 0/1/nb vergleichbar. Die vortherapierten Patienten erreichten den Endpunkt ORR nicht.

Die Ergebnisse des historischen Vergleichs für den primären Endpunkt ORR fielen, unabhängig vom ECOG-PS (0/1 bzw. 0/1/nb), weder für die nicht vorbehandelten noch die vorbehandelten Patienten zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und der DeCOG-Kohortenstudie statistisch signifikant aus.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten in der DeCOG-Kohortenstudie entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Zusätzlich zur Darstellung des Tumoransprechens über den indirekten Vergleich mit den Daten der DeCOG-Kohortenstudie, kann das patientenindividuelle Ausmaß des Ansprechens über die Fotodokumentation direkt betrachtet werden. Die Fotodokumentation, welche die Ausdehnung der sichtbaren Tumore vor und nach der Behandlung mit Cemiplimab zeigt, demonstriert eindrucksvoll, in welchem Ausmaß die sichtbaren Läsionen abnahmen. Dadurch verbessert sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten deutlich und ermöglicht eine bessere soziale und berufliche Teilhabe am Alltag.

Tumoransprechen (Krankheitskontrollrate, DCR, andauernde Krankheitskontrollrate, DDCR, und Zeit bis zum Ansprechen, TTR)

Eine DCR ohne Krankheitsprogression wurde in der Studie R2810-ONC-1540 bei 62,5 % der Patienten und eine über mindestens 105 Tage andauernde DDCR bei 55,4 % der Patienten der Gesamtpopulation zum Datenschnitt 20. September 2018 berichtet. Ähnlich verhielten sich diese beiden Endpunkte der DCR in den beiden Einzelgruppen mit leichten Vorteilen bei den Patienten ohne Vortherapie. Ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichte die Mehrzahl der Patienten (63,6 %) innerhalb von zwei bis vier Monaten nach Behandlungsbeginn mit leichten Vorteilen der Patienten ohne Vortherapie (71,4 %) gegenüber denjenigen mit Vortherapie (50,0 %). Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 2,07 Monaten. Hier gab es keine Unterschiede zwischen vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten.

Ein indirekter Vergleich für die weiteren Kriterien des Endpunkt Tumoransprechen (DCR, DDCR und TTR) war nicht möglich, da der Endpunkt in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erhoben wurde.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Dauer des Ansprechens (DOR)

Zum Datenschnitt 20. September 2018 kam es bezüglich der DOR bei lediglich einem Patienten (4,5 %) zu einem Ereignis. Die mediane DOR wurde daher bei 95,5 % der Patienten nicht erreicht. Der geschätzte Anteil an Patienten ohne Ereignis lag acht Monate nach Behandlungs-

beginn bei 94,7 %. Einjahresdaten waren zum Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht verfügbar. Die beobachtete Dauer des Ansprechens umfasste 2,1 bis 11,1 Monate, wobei die Patienten mit systemischer antineoplastischer Vortherapie gegenüber den nicht vorbehandelten Patienten bei vergleichbarer maximaler Dauer eine um 2,1 Monate längere minimale Ansprechdauer zeigten.

Für die Mehrzahl der Patienten aus der DeCOG-Kohortenstudie mit ECOG-PS 0/1 oder ECOG-PS 0/1/nb war eine Berechnung der medianen Ansprechdauer nicht möglich.

Eine statistische Auswertung der Daten zum indirekten Vergleich ist daher aufgrund zu weniger auswertbarer Daten aus der DeCOG-Kohortenstudie nicht zielführend.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30

In der Gesamtschau wurde bei den mittels EORTC QLQ-C30 erhobenen krankheitsbedingten Symptomen zum Datenschnitt 20. September 2018 lediglich für den Parameter Insomnie in der Gruppe der systemisch vorththerapierten Patienten bzgl. der Verschlechterung um ≥ 10 Punkte der Median erreicht, der bei 8,3 Monaten lag. Für alle übrigen Symptome wurde der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte nicht erreicht. Von den 39 Patienten der Gesamtpopulation mit mindestens einer Fragebogenerhebung im Behandlungsverlauf zusätzlich zu Baseline kam es bei vier Patienten (10,3 % - Übelkeit und Erbrechen) bis 14 Patienten (35,9 % - Insomnie) zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die beobachtete Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte lag im Mittel zwischen 6,3 und 7,4 Monaten, mit einer Spanne von insgesamt 2,0 bis 12,8 Monaten. Bei 37 der 39 Patienten (94,9 %) mit auswertbarer Fragebogenerhebung wurde die erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn beobachtet.

Der Endpunkt Morbidität – Krankheitsbedingte Symptome gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erfasst. Daher konnte kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und der DeCOG-Kohortenstudie erfolgen.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30

Der Median der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte für die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Datenschnitt

20. September 2018 wurde in der Gesamtpopulation für keine der erfassten Funktionsskalen oder den globalen Gesundheitsstatus / QoL erreicht. Bezogen auf die beiden Teilpopulationen, wurde lediglich in der Gruppe der systemisch vorthera-pierten Patienten für den Parameter Rollenfunktion eine mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung um ≥ 10 Punkte von 6,2 Monaten beobachtet. Von den 39 Patienten der Gesamtpopulation mit mindestens einer Fragebogenerhebung im Behandlungsverlauf zusätzlich zu Baseline kam es bei sieben Patienten (18,4 % - emotionale Funktion) und 17 Patienten (43,6 % - Rollenfunktion) zu einer Verschlechterung um ≥ 10 Punkte. Die beobachtete Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte lag im Mittel zwischen 5,7 und 7,2 Monaten, mit einer Spanne von insgesamt 2,0 bis 12,8 Monaten. Bei 37 der 39 Patienten (94,9 %) mit auswertbarer Fragebogenerhebung wurde die erste Verschlechterung um ≥ 10 Punkte innerhalb von 12 Monaten nach Behandlungsbeginn beobachtet.

Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß EORTC QLQ-C30 wurde in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erfasst. Daher konnte kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und der DeCOG-Kohortenstudie erfolgen.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Nebenwirkungen

Zum Datenschnitt 20. September 2018 der Studie R2810-ONC-1540 berichteten 54 der 56 Patienten (96,4 %) mindestens ein UE; die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE betrug im Median 0,6 Monate. Bei jeweils 22 Patienten (39,3 %) trat mindestens ein SUE oder ein schweres UE (Grad 3 oder 4 der CTCAE) auf, die mediane Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE oder schweren UE wurde zum Datenschnitt nicht erreicht. Bei insgesamt drei Patienten (5,4 %) führte das erste UE zum Therapieabbruch, ein Patient (1,8 %) verstarb aufgrund des ersten UE, und bei acht Patienten (14,3) trat mindestens ein UE von besonderem Interesse auf. Der Median wurde weder für die Zeit bis zum ersten Ereignis mit Therapieabbruch noch für die Zeit bis zum ersten zum Tode führenden Ereignis oder die Zeit bis zum Auftreten des ersten Ereignisses von besonderem Interesse erreicht.

Der Endpunkt Nebenwirkungen wurde in der DeCOG-Kohortenstudie nicht erfasst. Daher konnte kein indirekter Vergleich für diesen Endpunkt zwischen der Studie R2810-ONC-1540 und der DeCOG-Kohortenstudie erfolgen.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

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.

Cemiplimab ist gemäß Fachinformation indiziert als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen.“ (Sanofi 2019a). Als ZVT für Cemiplimab im oben genannten Anwendungsgebiet wurde für Patienten, die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben, eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Teilpopulation A) und für Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, BSC (Teilpopulation B), festgelegt.

Zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Cemiplimab im Anwendungsgebiet liegt eine klinische Studie vor. Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine laufende, multinationale, multizentrische, nicht randomisierte, offene Phase II-Studie. Es werden erwachsene Patienten im Alter ab 18 Jahren mit histologisch gesicherter Diagnose eines invasiven cSCC (metastasiert oder lokal fortgeschritten) und mindestens einer messbaren Läsion zu Baseline untersucht. Die Studie R2810-ONC-1540 untersucht die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cemiplimab nach dem letzten Protokoll-Amendment vom 23. August 2018 in insgesamt fünf Gruppen: In den Gruppen 1 und 2 wird eine gewichtsadaptierte Dosis von 3 mg/kg q2w und in Gruppe 3 eine konstante Dosis von 350 mg q3w i.v. untersucht. In Gruppe 4 wird eine Dosierung von 600 mg i.v. q4w und in Gruppe 5 in einer Dosierung von 350 mg i.v. q3w nach einer initialen subkutanen Infusion von 438 mg untersucht. Für die Gruppen 4 und 5 liegen noch keine Daten vor, sodass diese nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab herangezogen werden können. Dementsprechend wird zur Ableitung des Zusatznutzens im vorliegenden Dossier ausschließlich die Gruppe 3 berücksichtigt, da diese Gruppe die Dosierung gemäß der aktuellen Fachinformation erhielt. Im Rahmen der Zulassung wurden darüber hinaus auch die Daten der beiden Gruppen 1 und 2 mit körpertgewichts-adjustierter Dosierung herangezogen. Zu diesem Zweck wurde basierend auf den Studien R2810-ONC-1423 und R2810-ONC-1540 ein populationsbasiertes Pharmakokinetik (PK)-Modell entwickelt, das Patienten mit einer körpertgewichtsadaptierten Dosierung von 3 mg/kg q2w und Patienten mit einer fixen Dosierung von 350 mg q3w betrachtet. Dabei zeigte das Modell, dass zwischen den beiden Dosierungen eine vergleichbare Exposition vorliegt. Daher wurden die Daten der Patienten mit einer körpertgewichtsadjustierten Dosierung von 3 mg/kg q2w verwendet, um die Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten für die fixe 350 mg q3w Dosierung zu unterstützen.

Da die Zulassungsstudie von Cemiplimab ohne Vergleichsarm konzipiert wurde, entspricht die Studie gemäß der AM-NutzenV der Evidenzstufe IV (BMJV 2017). Die zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte auf Studienebene entfällt, da es sich um eine nicht

randomisierte Studie ohne Kontrollarm handelt. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung, alle Analysen waren prospektiv im SAP der Studie R2810-ONC-1540 bzw. im post-hoc-SAP zur Datenauswertung für die vom G-BA festgelegten Teilpopulationen – Patienten ohne bzw. mit systemischer antineoplastischer Vortherapie – definiert. Alle Kriterien, die zur Beurteilung der Qualität von nicht-vergleichenden Studien erfüllt sein müssen, ein konsekutiver Patienteneinschluss, a priori definierte Studienziele, a priori definierte adäquate statistische Analysen zur Beurteilung der Endpunkte, eine Bewertung der Endpunkte von einem ICRC und ein durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten, treffen auf die Studie R2810-ONC-1540 zu. Es liegen auch keine weiteren, das Ergebnis möglicherweise verzerrenden Aspekte vor.

Somit liegt eine Studie der Evidenzstufe IV ohne Kontrollarm von hoher Qualität und hoher Ergebnissicherheit vor.

Der nicht-adjustierte Vergleich der Studienpopulation der Studie R2810-ONC-1540 erfolgte gegenüber einer spezifisch zu diesem Zweck selektierten Patientenpopulation der DeCOG-Kohortenstudie. Bei DeCOG handelt es sich um eine retrospektive, nicht-interventionelle Registerstudie. Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials ist für eine solche Untersuchung grundsätzlich nicht vorgesehen.

Die systemisch therapierten Patienten mit fortgeschrittenem cSCC der DeCOG-Kohortenstudie waren hinsichtlich des medianen Alters in den Teilpopulationen, Patienten ohne bzw. mit systemischer Vortherapie, mit der Studie R2810-ONC-1540 vergleichbar (R2810-ONC-1540 vs. DeCOG: 69,5 Jahre bis 72,0 Jahre vs. 73,4 Jahre bis 77,0 Jahre). Darüber hinaus war der Anteil an männlichen Patienten ähnlich hoch (R2810-ONC-1540 vs. DeCOG: 75,0 % bis 80,0 % vs. 69,3 % bis 100,0 %). Beide Studien schlossen Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 ein. Zusätzlich wurden in der DeCOG-Kohortenstudie auch Patienten ohne berichteten ECOG-PS berücksichtigt. Insgesamt sind die Patientenpopulationen der Studien R2810-ONC-1540 und DeCOG als vergleichbar anzusehen, da keine grundlegenden Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen der beiden Studien zu beobachten sind.

Nachfolgend wird die Aussagekraft der Nachweise für den medizinischen Zusatznutzen von Cemiplimab für die Zielpopulation gemäß Zulassung getrennt für die Teilpopulationen A und B bewertet.

Teilpopulation A: Erwachsene Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative OP oder kurative RT nicht in Betracht kommen und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben

Die Evidenz für Cemiplimab in der Teilpopulation A wurde aus der Zulassungsstudie R2810-ONC-1540 entnommen. Dazu wurde eine Teilpopulation der Studie R2810-ONC-1540 betrachtet, die nur die Patienten enthält, die gemäß der Dokumentation der Studie keine systemische antineoplastische Vortherapie erhalten hatten.

Diese Population wurde einer vergleichbaren Teilpopulation der DeCOG-Studie gegenübergestellt. Dabei wurden Patienten berücksichtigt, die bisher keine systemische antineoplastische Vorthherapie hatten.

Aufgrund der vorstehend erläuterten Vergleichbarkeit der beiden Teilpatientenpopulationen ist es möglich, einen nicht-adjustierten (historischen) Vergleich durchzuführen. Bei dem nicht-adjustierten Vergleich wurden die Endpunkte OS, ORR und DOR berücksichtigt. Endpunkte zu Nebenwirkungen konnten im nicht-adjustierten (historischen) Vergleich nicht berücksichtigt werden, da die Erhebung der Nebenwirkungen im Rahmen von klinischen Zulassungsstudien und Registerstudien abweichend ist und zuungunsten der Zulassungsstudien verzerrt ist.

Teilpopulation B: Erwachsene Patienten mit mcSCC oder lacSCC, die für eine kurative OP oder kurative RT nicht in Betracht kommen und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist

Aufgrund einer Vielzahl von Fallberichten sowie der Einschätzungen der medizinischen Experten (vgl. Modul 3.1.2) sieht Sanofi für einen Teil der Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die Behandlung mit Immuntherapeutika als geeignetere Therapieoption an, als eine Versorgung lediglich mit BSC. Dies führt zu einer Teilung der medikamentös vorbehandelten Patientengruppe B in Patienten, die für eine weitere antineoplastische Therapie mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Ansatz in Betracht kommen (Patientenpopulation B1) und Patienten, die tatsächlich nur noch mit BSC behandelt werden können (Patientenpopulation B2).

Die Evidenz für Cemiplimab in der Teilpopulation B1 wurde aus der Zulassungsstudie R2810-ONC-1540 entnommen. Dazu wurde eine Teilpopulation der Studie R2810-ONC-1540 betrachtet, die nur die Patienten enthält, die gemäß der Dokumentation der Studie bereits mindestens eine systemische antineoplastische Vorthherapie erhalten hatten.

Diese Population wurde einer vergleichbaren Teilpopulation der DeCOG-Studie gegenübergestellt. Dabei wurden Patienten berücksichtigt, die mindestens eine systemische antineoplastische Vorthherapie hatten.

Aufgrund der vorstehend erläuterten Vergleichbarkeit der beiden Teilpatientenpopulationen ist es möglich, einen nicht-adjustierten (historischen) Vergleich durchzuführen. Bei dem nicht-adjustierten Vergleich wurden die Endpunkte OS, ORR und DOR berücksichtigt. Endpunkte zu Nebenwirkungen konnten im nicht-adjustierten (historischen) Vergleich nicht berücksichtigt werden, da die Erhebung der Nebenwirkungen im Rahmen von klinischen Zulassungsstudien und Registerstudien abweichend ist und zuungunsten der Zulassungsstudien verzerrt ist.

Für die Teilpopulation B2 (Patienten, für die lediglich BSC in Frage kommt) konnte kein indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Zusammenfassung:

Beide eingeschlossenen Studien sind unkontrollierte und nicht randomisierte Studien. Bei der Studie R2810-ONC-1540 handelt es sich um eine methodisch hochwertige Zulassungsstudie, für die keine weiteren verzerrenden Aspekte vorliegen. Trotz der mit dem Design verbundenen Limitation ist die Ergebnissicherheit als hoch zu bewerten. Dieser Studie ist eine spezifisch für diesen Zweck selektierte Patientenpopulation aus einer Kohortenstudie aus Deutschland und Österreich gegenüber gestellt. Bedingt durch die homogene Verteilung der demografischen und klinischen Patientencharakteristika zwischen den Populationen der beiden Studien wird eine kausale Rückführbarkeit eines Effektes auf die unterschiedlichen Behandlungen ermöglicht. Da einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich eine niedrigere Ergebnissicherheit als den zugrunde liegenden klinischen Studien inhärent ist, wird die Ergebnissicherheit des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs auf einen Anhaltspunkt festgesetzt.

Für die Aussagen zum Zusatznutzen von Cemiplimab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, wird gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, basierend auf dem im Dossier vorgelegten nicht-adjustierten indirekten Vergleich, bezüglich der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Status eines Anhaltspunktes beansprucht.

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.

Die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens erfolgt unter Anwendung der Kriterien der AM-NutzenV für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen (BMJV 2017).

Die Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, erfolgt auf Basis der Phase II-Studie R2810-ONC-1540. Da die Studie R2810-ONC-1540 eine hochwertige nicht-randomisierte, unkontrollierte Studie ist, wird der Zusatznutzen gegenüber den vom G-BA bestimmten ZVT in den beiden relevanten Teilpopulationen, Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie (Teilpopulation A) und Patienten mit systemischer antineoplastischer Vortherapie (Teilpopulation B1) über einen nicht-adjustierten (historischen) indirekten Vergleich dargestellt. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich steht eine spezifisch zum Zweck des historischen Vergleichs extrahierte und an die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie R2810-ONC-1540 angepasste Selektion von Patienten aus der retrospektiven nicht-interventionellen DeCOG-Kohortenstudie zur Verfügung. Das DeCOG-Register enthält Patienten aus Deutschland und Österreich und ist somit geeignet, die vom G-BA bestimmte zweckmäßige Therapie, eine systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (Teilpopulation A) und BSC (Teilpopulation B), gemäß dem deutschen Versorgungskontext wiederzugeben. Für den nicht-adjustierten indirekten Vergleich steht aufgrund der Unterschiede in der Datenerhebung zwischen longitudinalen Registern und klinischen Zulassungsstudien nur eine limitierte Anzahl an Endpunkten zur Verfügung, deren Operationalisierung ausreichend ähnlich ist, um einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich zu ermöglichen. Im vorliegenden Dossier konnte für folgende Endpunkte ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden:

- Gesamtüberleben (OS)
- Objektive Ansprechrates (ORR)
- Dauer des Ansprechens (DOR)

Tabelle 4-93: Darstellung der Ergebnisse des historischen Vergleichs für Studie R2810-ONC-1540 und DeCOG (ohne Vorthherapie)

Endpunkt	ECOG-PS 0/1			ECOG-PS 0/1/nb		
	Ergebnissicherheit					
	Indirekte Differenz [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	Indirekte Differenz [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Mortalität		---	---		---	---
Überlebensrate						
4 Monate	-1,6 [-16,4; 13,2]			-7,8 [-22,6; 7,0]		
6 Monate	1,3 [-14,5; 17,1]			-10,5 [-26,2; 5,3]		
8 Monate	1,3 [-14,5; 17,1]			-10,5 [-26,2; 5,3]		
12 Monate	-24,8 [-48,3; -1,2]			-22,8 [-46,4; 0,7]		
ORR (CR oder PR)	---	0,70 [0,18; 2,71]	0,79 [0,22; 2,84]	---	0,65 [0,21; 1,96]	0,75 [0,26; 2,13]
DOR		---	---		---	---
Anteil Patienten ^a						
4 Monate	0,0 [-63,6; 63,6]			-20,0 [-83,6; 43,6]		
6 Monate	9,1 [-24,3; 42,5]			-10,9 [-44,3; 22,5]		
8 Monate	9,1 [-24,3; 42,5]			-10,9 [-44,3; 22,5]		
12 Monate	NE			NE		

a: Anteil Patienten ohne Ereignis

CR: Komplettes Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; nb: Nicht berichtet; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); PR: Partielles Ansprechen (partial response); RR: Relatives Risiko (relative risk)

Quelle: (Sanofi 2019b)

Tabelle 4-94: Darstellung der Ergebnisse des historischen Vergleichs für Studie R2810-ONC-1540 und DeCOG (mit Vorthherapie)

Endpunkt	ECOG-PS 0/1			ECOG-PS 0/1/nb		
	Ergebnissicherheit					
	Indirekte Differenz [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]	Indirekte Differenz [95 %-KI]	OR [95 %-KI]	RR [95 %-KI]
Mortalität		---	---		---	---
Überlebensrate						
4 Monate	15,0 [-8,8; 38,8]			2,5 [-21,3; 26,3]		
6 Monate	-30,0 [-56,1; -3,9]			-21,7 [-47,8; 4,4]		
8 Monate	-30,0 [-56,1; -3,9]			-21,7 [-47,8; 4,4]		
12 Monate	-20,0 [-53,6; 13,6]			-11,7 [-45,3; 21,9]		
ORR (CR oder PR)	---	0,29 [0,01; 6,93]	0,41 [0,03; 5,45]	---	0,08 [0,00; 1,52]	0,12 [0,01; 1,93]
DOR		---	---		---	---
Anteil Patienten						
4 Monate	NE			NE		
6 Monate	NE			NE		
8 Monate	NE			NE		
12 Monate	NE			NE		

a: Anteil Patienten ohne Ereignis

CR: Komplettes Ansprechen (complete response); DOR: Dauer des Ansprechens (duration of response); ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; KI: Konfidenzintervall; nb: Nicht berichtet; NE: Nicht berechenbar (not evaluable); OR: Odds Ratio; ORR: Objektive Ansprechrates (objective response rate); PR: Partielles Ansprechen (partial response); RR: Relatives Risiko (relative risk)

Quelle: (Sanofi 2019b)

Insbesondere das OS ist trotz der methodischen Unterschiede zwischen beiden Studiendesigns objektiv und mit einer sehr vergleichbaren Ergebnissicherheit erhebbar, sodass dieser patientenrelevante Endpunkt auch im Rahmen eines nicht-adjustierten indirekten Vergleichs sinnvoll interpretierbar ist. Für die objektive Ansprechrates liegen positive Ergebnisse aus der Phase II-Studie R2810-ONC-1540 für Cemiplimab vor. Um die ORR Ergebnisse im patientenindividuellen Kontext besser erfassen zu können, wurde dem Dossier die im Rahmen der Studie gemäß Studienprotokoll erstellte Fotodokumentation beigelegt. Anhand dieser Dokumentation ist eine bessere Beurteilung der patientenindividuellen Effektivität der Behandlung mit Cemiplimab möglich und macht deren immense klinische Bedeutung für die teilweise schwerstbetroffenen Patienten offenkundig. Für die nicht-interventionelle retrospektive DeCOG-Kohortenstudie kann nicht auf eine ähnlich umfangreiche und aussagekräftige Auswertung der ORR zurückgegriffen werden. Zudem sind die Angaben zur DOR in der Registerstudie nur für einen kleinen Teil der Patienten vorhanden, sodass eine sinnvolle Interpretation des Endpunkts DOR nicht gewährleistet ist.

Für die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität wurden keine verwertbaren Daten im Rahmen der DeCOG-Kohortenstudien erhoben, sodass kein nicht-adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden konnte. Dementsprechend wird die Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Ebenso verhindern die methodischen Unterschiede bei der Erfassung der Endpunkte zu Nebenwirkungen zwischen Zulassungsstudien und Registerstudien aus dem Versorgungsalltag, dass diese Kategorie für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich herangezogen werden kann. Grundsätzlich ist durch das engmaschigere Monitoring im Rahmen einer Zulassungsstudie mit einer Verzerrung der Erfassung der Sicherheits- und Verträglichkeitsaspekte zuungunsten von Cemiplimab zu rechnen. Dementsprechend wird die Kategorie Nebenwirkungen nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Eine Aufstellung der Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs findet sich in Tabelle 4-93 und Tabelle 4-94.

Die Subgruppenanalysen wurden deskriptiv dargestellt. Für einen indirekten Vergleich lagen die Daten entweder nicht vor, oder der Stichprobenumfang war zu gering, um aussagekräftige Subgruppenanalysen durchführen zu können.

Zusammenfassung:

Bei der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Cemiplimab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen, sind die Ergebnisse des OS zu berücksichtigen. Zusätzlich wird der Zusatznutzen durch die patientenindividuellen Ergebnisse für die ORR anhand der Fotodokumentation eindrücklich gestützt.

Die Ergebnisse des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs für den Endpunkt OS zeigten für die vortherapierten Patienten mit ECOG-PS 0/1 nach sechs und acht Monaten sowie für die nicht vortherapierten Patienten nach 12 Monaten einen signifikanten Unterschied zugunsten von Cemiplimab. Zu den anderen Zeitpunkten liegt ein eindeutiger Trend zugunsten von Cemiplimab vor, sowohl für Patienten ohne systemische antineoplastische Vortherapie als auch für Patienten mit Vortherapie. Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten, die aus der Kohortenstudie für einen nicht-adjustierten indirekten Vergleich zur Verfügung standen, findet sich eine sehr breite Spanne der 95 %-KI, sodass die Ergebnisse bei der vorliegenden Power keine statistische Signifikanz erreichen konnten, jedoch unstrittig eine patientenrelevante Verbesserung darstellen. Cemiplimab führt demnach gegenüber der ZVT, antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes, zu einer bedeutsamen Verbesserung der Behandlung für diese sehr schwere Tumorerkrankung. Es besteht ein dringender Therapiebedarf bei gleichzeitigem Fehlen zugelassener Therapieoptionen für die betroffenen Patienten. Das Ausmaß des Zusatznutzens anhand des nicht-adjustierten indirekten Vergleichs, basierend auf den teilweise signifikanten Vorteilen und dem ansonsten eindeutigen positiven Trend im objektiven Endpunkt OS, ist als „nicht quantifizierbarer Zusatznutzen“ einzustufen. Allerdings ist hierbei auch auf die deutlich sichtbare Verbesserung der Lebenssituation der Patienten aufgrund der Therapie hinzuweisen. Durch das Ansprechen auf die Therapie mit Cemiplimab werden die teilweise sehr starken äußerlichen Entstellungen an gut sichtbaren, betroffenen Körperregionen wie dem Gesicht, dem Kopf-Hals-Bereich oder den Handoberflächen vollumfänglich reduziert und die damit verbundenen physischen und psychischen Einschränkungen sowie die Benachteiligung im sozialen Umfeld bedeutsam verbessert. Dies verdeutlichen eindrücklich die in Modul 3.2.1 gezeigten Patientenbilder sowie die in Modul 5 vollumfänglich enthaltene Fotodokumentation, die zum einen die deutlich sichtbaren Läsionen und Ulzerationen im Gesicht zu Beginn der Behandlung zeigen und zum anderen deren erheblichen Rückgang unter der Therapie mit Cemiplimab erkennen lassen. Es muss daher neben dem rein methodisch abgeleiteten „nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ zusätzlich von einem großen klinischen und für die Patienten hochrelevanten Nutzen ausgegangen werden.

In der Gesamtschau ergibt sich somit gegenüber der ZVT, systemische antineoplastische Therapie nach Maßgabe des Arztes (für Teilpopulationen A und B1), bedingt durch die methodische Unsicherheit, die einem nicht-adjustierten indirekten Vergleich inhärent ist, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cemiplimab als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen. Neben der hier dargestellten Datenlage sollte jedoch zudem der klinisch relevante Zusatznutzen berücksichtigt werden, der durch das Ansprechen auf die Therapie mit Cemiplimab erzielt wird und der vor allem durch die Fotodokumentation nachdrücklich verdeutlicht wird.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-95: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
A) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und die noch keine medikamentöse Vortherapie erhalten haben	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
B1) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist, die aber weiterhin für eine medikamentöse Therapie in Betracht kommen	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
B2) Erwachsene Patienten mit metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem kutanen Plattenepithelkarzinom, die für eine kurative Operation oder kurative Strahlentherapie nicht in Betracht kommen und deren Krebserkrankung nach vorheriger medikamentöser Therapie fortgeschritten ist und die lediglich für eine Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität in Betracht kommen	Kein Zusatznutzen

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Es wurde kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt.

Aufgrund des nicht vergleichenden Designs der Zulassungsstudie R2810-ONC-1540 wurde ein nicht-adjustierter indirekter Vergleich gegen eine speziell zu diesem Zweck selektierte Patientenpopulation der DeCOG-Kohortenstudie durchgeführt. Die Registerstudie entspricht gemäß der systematischen Literaturrecherche zur ZVT der besten verfügbaren Evidenz.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ 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.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M. *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

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 2006¹⁶) 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 Liste der eingeschlossenen 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).

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Tabelle 4-96: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Studienregistereinträge	Studienberichte	Zusatzanalysen	Publikationen
R2810-ONC-1540 NCT02760498 EudraCT 2016-000105-36	(ClinicalTrialsGOV 2019; EU-Clinical Trials Register 0000; PharmnetBund 0000; WHO ICTRP 2019)	(Regeneron 2019a)	(Regeneron 2019b)	(Migden 2018)
DeCOG	-	-	(Sanofi 2019b)	(Hillen 2018)

4.7 Referenzliste

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

1. Aaronson N. K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. 1993. *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. Journal of the National Cancer Institute 85 (5), S. 365–376.
2. Assam J. H., Powell S. und Spanos W. C. 2016. *Unresectable cutaneous squamous cell carcinoma of the forehead with MLH1 mutation showing dramatic response to Programmed Cell Death Protein 1 Inhibitor Therapy*. Clinical skin cancer 1 (1), S. 26–29.
3. Bauman J., Eaton K. und Martins R. 2007. *Treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the skin with cetuximab*. Archives of Dermatology 143 (7), S. 889–892.
4. Blum V., Muller B., Hofer S. et al. 2018. *Nivolumab for recurrent cutaneous squamous cell carcinoma: three cases*. European journal of dermatology : EJD 28 (1), S. 78–81.
5. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV) 2017. *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV*. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/>, abgerufen am: 27.06.2018.
6. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2017. *§35 SGB V - Festbeträge für Arznei- und Verbandmittel*. Verfügbar unter: <http://www.sozialgesetzbuch-sgb.de/sgbv/35.html>, abgerufen am: 28.06.2018.
7. Chang A. S., Kim J., Luciano R. et al. 2016. *A case report of unresectable cutaneous squamous cell carcinoma responsive to pembrolizumab, a programmed cell death protein 1 inhibitor*. JAMA Dermatology 152 (1), S. 106–108.
8. Chen A., Ali N., Boasberg P. et al. 2018. *Clinical Remission of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Auricle with Cetuximab and Nivolumab*. Journal of clinical medicine 7 (1), S. 1–8.

9. ClinicalTrialsGOV 2019. *Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02760498*. R2810-ONC-1540. Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760498>, abgerufen am: 27.05.2019.
10. Day F., Kumar M., Fenton L. et al. 2017. *Durable Response of Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin to Ipilimumab Immunotherapy*. Journal of Immunotherapy 40 (1), S. 36–38.
11. Eisenhauer E. A., Therasse P., Bogaerts J. et al. 2009. *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 45 (2), S. 228–247.
12. Enzmann H. und Broich K. 2013. *Krebs - alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus Sicht der Arzneimittelzulassung*. IQWiG Herbst-Symposium 2012 107 (2), S. 120–128.
13. EU-Clinical Trials Register 0000. *A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH - 1 (PD-1), IN PATIENTS WITH ADVANCED CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: 2016-000105-36*. R2810-ONC-1540. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000105-36, abgerufen am: 27.05.2019.
14. Europäische Kommission (EK) 2019. *Durchführungsbeschluss der Kommission vom 28.6.2019 über die Erteilung einer bedingten Zulassung für das Humanarzneimittel "LIBTAYO - Cemiplimab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates*. Verfügbar unter: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190628145113/dec_145113_de.pdf, abgerufen am: 09.07.2019.
15. European Medicines Agency (EMA) 2012a. *Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision on the anticancer guideline: EMA/768937/2012*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.
16. European Medicines Agency (EMA) 2012b. *Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: Methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/appendix-1-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-methodological-consideration-using_en.pdf, abgerufen am: 11.07.2019.
17. European Medicines Agency (EMA) 2016. *Appendix 2 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/292464/2014*. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2016/04/WC500205159.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.
18. European Medicines Agency (EMA) 2017. *Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: EMA/CHMP/205/95 Rev.5*. Verfügbar unter:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/11/WC500238764.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.

19. European Medicines Agency (EMA) 2019. *Assessment Report for Libtayo / cemiplimab (EPAR): Procedure No. EMEA/H/C/004844/0000*. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/libtayo-epar-public-assessment-report_en.pdf, abgerufen am: 08.07.2019.
20. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2010. *European Organization for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire (EORTC QLQ C-30)*. Verfügbar unter: <http://groups.eortc.be/qol/eortc-qlq-c30>, abgerufen am: 28.06.2018.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Ruxolitinib (neues Anwendungsgebiet)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3397/2015-10-15_AM-RL-XII_Ruxolitinib-nAWG_2015-04-15-D-161_TrG.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016a. *Tragende Gründe 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 - Vismodegib*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3921/2016-08-04_AM-RL-XII_Vismodegib_D-213_TrG.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.
23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2016b. *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Crizotinib (neues Anwendungsgebiet)*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3830/2016-06-16_AM-RL-XII_Crizotinib_nAWG_D-205_TrG.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.
24. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. *Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-B-050*. Data on file.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2019. *Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, zuletzt geändert am 1. November 2018, veröffentlicht im BAnz AT 17.01.2019 B4, in Kraft getreten am 18. Januar 2019*. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1746/VerfO_2018-11-01_iK-2019-01-18.pdf, abgerufen am: 22.01.2019.
26. Hillen U., Leiter U., Haase S. et al. 2018. *Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG*. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 96, S. 34–43.
27. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2011. *Aussagekraft von Surrogatendpunkte in der Onkologie: Rapid Report, Version 1.1*,

- IQWiG-Berichte - Jahr: 2011 Nr. 80.* Verfügbar unter:
https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf, abgerufen am: 19.04.2018.
28. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2017. *Allgemeine Methoden: Version 5.0 vom 10.07.2017.* Verfügbar unter:
<https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>, abgerufen am: 27.06.2018.
29. International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) 2018. *MedDRA: What's New - MedDRA Version 21.0.* Verfügbar unter:
https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/whatsnew_21_0_english.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.
30. Migden M. R., Rischin D., Schmults C. D. et al. 2018. *PD-1 Blockade with Cemiplimab in Advanced Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma.* The New England journal of medicine (NEJM) 379 (4), S. 341–351.
31. Miller D. M., Faulkner-Jones B. E., Stone J. R. et al. 2017. *Complete pathologic response of metastatic cutaneous squamous cell carcinoma and allograft rejection after treatment with combination immune checkpoint blockade.* JAAD case reports 3 (5), S. 412–415.
32. National Cancer Institute (NCI) 2010. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE): Version 4.0 (v4.03: June 14, 2010).* Verfügbar unter:
https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf, abgerufen am: 28.06.2018.
33. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2018. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Squamous Cell Skin Cancer - Version 2.2019.* Verfügbar unter: <https://www.nccn.org>, abgerufen am: 07.06.2019.
34. PharmnetBund 0000. *A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH - 1 (PD-1), IN PATIENTS WITH ADVANCED CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: 2016-000105-36. R2810-ONC-1540.* Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
35. Ravulapati S., Leung C., Poddar N. et al. 2017. *Immunotherapy in Squamous Cell Skin Carcinoma: A Game Changer?* The American Journal of Medicine 130 (5), S. e207-e208.
36. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (Regeneron) 2018a. *Clinical Study Protocol: A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death - 1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - R2810-ONC-1540, Amendment 6 Global.* Data on File.
37. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (Regeneron) 2018b. *Interim Clinical Study Report: A First-in-Human Study of Repeat Dosing with REGN2810, a Monoclonal, Fully Human Antibody to Programmed Death -1 (PD-1), as Single Therapy and in Combination with*

Other Anti-Cancer Therapies, in Patients with Advanced Malignancies - R2810-ONC-1423. Data on File.

38. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (Regeneron) 2019a. *Primary Analysis CSR for Groups 2 and 3: A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death -1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - R2810-ONC-1540. Data on File.*
39. Regeneron Pharmaceuticals Inc. (Regeneron) 2019b. *Zusatzanalysen R2810-ONC-1540. Data on file.*
40. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019a. *Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) LIBTAYO®. Data on file.*
41. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi) 2019b. *Historischer Vergleich zwischen R2810-ONC-1540 und DeCOG. Data on file.*
42. Stratigos A., Garbe C., Lebbe C. et al. 2015. *Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. European Journal of Cancer* 51 (14), S. 1–19.
43. Tran D. C., Colevas A. D. und Chang A. L. S. 2017. *Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma. JAMA Dermatology* 153 (1), S. 92–94.
44. Wagner G. 2002. *II Lebensqualität: EORTC-QLQ C30. Verfügbar unter: <https://eliph.klinikum.uni-heidelberg.de/pdf/B2.pdf>, abgerufen am: 28.06.2018.*
45. WHO ICTRP 2019. *Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02760498. R2810-ONC-1540. Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760498>, abgerufen am: 27.05.2019.*
46. Wong S. S.-L., Wilczynski N. L. und Haynes R. B. 2006. *Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE*. Journal of the Medical Library Association* 94 (4), S. 451–455.
47. World Health Organization (WHO) 1979. *WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Verfügbar unter: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/37200/WHO_OFFSET_48.pdf?sequence=1, abgerufen am: 28.06.2018.*

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	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ 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

Tabelle 4-97: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 Week 22	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp squamous cell skin carcinoma/	4.611
2	((cutan* or skin) adj4 (squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	15.946
3	1 or 2	19.316
4	(cemiplimab or regn2810 or regn-2810 or regn 2810 or sar439684 or sar-439684 or sar 439684 or unii?6qvl057int or 6qvl057int or 1801342-60-8 or 1801342?60?8).af.	92
5	placebo*.mp.	432.521
6	random*.tw.	1.413.952
7	double-blind*.tw.	198.131
8	5 or 6 or 7	1.661.061
9	3 and 4 and 8	2

Tabelle 4-98: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	1946 bis 31.05.2019	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006-Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, squamous cell/ or exp neoplasms, squamous cell/	156.586
2	(cutan* or skin).af.	838.226
3	1 and 2	21.741
4	((cutan* or skin) adj4 (squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	8.818
5	3 or 4	26.164
6	(cemiplimab or regn2810 or regn-2810 or regn 2810 or sar439684 or sar-439684 or sar 439684 or unii?6qvl057int or 6qvl057int or 1801342-60-8 or 1801342?60?8).af.	21
7	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	849.423
8	5 and 6 and 7	2

Tabelle 4-99: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	April 2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, squamous cell/ or exp neoplasms, squamous cell/	2.835
2	(cutan* or skin).af.	58.408
3	(squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	6.147
4	1 or 3	7.623
5	2 and 4	1.292
6	(cemiplimab or regn2810 or regn-2810 or regn 2810 or sar439684 or sar-439684 or sar 439684 or unii?6qvl057int or 6qvl057int or 1801342-60-8 or 1801342?60?8).af.	27
7	5 and 6	1

Tabelle 4-100: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	2005 to 31.05.2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(cutan* or skin).af.	2.698
2	(squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	229
3	1 and 2	133
4	(cemiplimab or regn2810 or regn-2810 or regn 2810 or sar439684 or sar-439684 or sar 439684 or unii?6qvl057int or 6qvl057int or 1801342-60-8 or 1801342?60?8).af.	0
5	3 and 4	0

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**Suche nach Studien mit Cemiplimab**

Tabelle 4-101: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 Week 21	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp squamous cell skin carcinoma/	4.603
2	((cutan* or skin) adj4 (squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	15.917
3	1 or 2	19.282
4	(cemiplimab or regn2810 or regn-2810 or regn 2810 or sar439684 or sar-439684 or sar 439684 or unii?6qvl057int or 6qvl057int or 1801342-60-8 or 1801342?60?8).af.	89
5	3 and 4	21

Tabelle 4-102: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2019	
Zeitsegment	1946 bis 28.05.2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, squamous cell/ or exp neoplasms, squamous cell/	156.515
2	(cutan* or skin).af.	837.955
3	1 and 2	21.737
4	((cutan* or skin) adj4 (squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*)).af.	8.821
5	3 or 4	26.163
6	(cemiplimab or regn2810 or regn-2810 or regn 2810 or sar439684 or sar-439684 or sar 439684 or unii?6qvl057int or 6qvl057int or 1801342-60-8 or 1801342?60?8).af.	21
7	5 and 6	12

Tabelle 4-103: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2019	
Zeitsegment	April 2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, squamous cell/ or exp neoplasms, squamous cell/	2.835
2	(cutan* or skin).af.	58.408
3	(squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	6.147
4	1 or 3	7.623
5	2 and 4	1.292
6	(cemiplimab or regn2810 or regn-2810 or regn 2810 or sar439684 or sar-439684 or sar 439684 or unii?6qvl057int or 6qvl057int or 1801342-60-8 or 1801342?60?8).af.	27
7	5 and 6	1

Tabelle 4-104: Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	03.06.2019	
Zeitsegment	2005 to 31.05.2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(cutan* or skin).af.	2.698
2	(squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	229
3	1 and 2	133
4	(cemiplimab or regn2810 or regn-2810 or regn 2810 or sar439684 or sar-439684 or sar 439684 or unii?6qvl057int or 6qvl057int or 1801342-60-8 or 1801342?60?8).af.	0
5	3 and 4	0

Suche nach Studien mit der ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes

Tabelle 4-105: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.05.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 Week 20	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp squamous cell skin carcinoma/	4.584
2	((cutan* or skin) adj4 (squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	8.382
3	1 or 2	12.106
4	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).af.	11.946
5	(pembrolizumab or lambrolizumab or keytruda or MK?3475 or SCH?900475).af.	9.929

6	(ipilimumab or yervoy or "mdx ctla 4" or "mdx-ctla-4" or mdxctla4 or "mdx 010" or "mdx-010" or mdx010 or "mdx 101" or "mdx-101" or mdx101 or "bms 734016" or "bms-734016" or bms734016 or "moab ctla-4" or "monoclonal antibody ctla-4" or "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody").af.	11.449
7	(panitumumab or vectibix or Abx-egf).af.	7.819
8	(durvalumab or imfinzi or MEDI4736).af.	2.219
9	(avelumab or bavencio or MSB0010718C).af.	1.346
10	(atezolizumab or tecentriq or MPDL3280A).af.	3.120
11	(cetuximab or erbitux or bms-564717 or bms 564717 or bms564717 or c225).af.	27.076
12	(methotrexat or mtx or amethopterin or mexate or folex or rheumatrex or bendatrexat or lantarel or metex or neotrexat).af.	161.680
13	(bleomycin or bleonoxane bleo-cell or bleomedac).af.	49.429
14	(fluoruracil or 5-fu or 5 fu or 5fu or fluracil or efudix or haemato-fu or neofluor or onkofluor or ribofluor).af.	34.780
15	(cisplatin or platinol or cis-Diammindichloridoplatin or DDP or Cis-GRY).af.	180.537
16	(carboplatin or axicarb or carbo-cell or carbomedac or haemato-carb or neocarbo or paraplatin or ribocarbo).af.	66.245
17	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	444.053
18	3 and 17	953
19	limit 18 to yr="2004 -Current"	830

Tabelle 4-106: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.05.2019	
Zeitsegment	1946 bis 17.05.2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, squamous cell/ or exp neoplasms, squamous cell/	156.335
2	(cutan* or skin).af.	834.761
3	1 and 2	21.717
4	((cutan* or skin) adj4 (squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or spinalioma* or spinocellularcarcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	4.434
5	3 or 4	23.005
6	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).af.	3.441
7	(pembrolizumab or lambrolizumab or keytruda or MK?3475 or SCH?900475).af.	2.526
8	(ipilimumab or yervoy or "mdx ctla 4" or "mdx-ctla-4" or mdxctla4 or "mdx 010" or "mdx-010" or mdx010 or "mdx 101" or "mdx-101" or mdx101 or "bms 734016" or "bms-734016" or bms734016 or "moab ctla-4" or "monoclonal antibody ctla-4" or "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody").af.	2.911
9	(panitumumab or vectibix or Abx-egf).af.	1.654
10	(durvalumab or imfinzi or MEDI4736).af.	301
11	(avelumab or bavencio or MSB0010718C).af.	272
12	(atezolizumab or tecentriq or MPDL3280A).af.	671
13	(cetuximab or erbitux or bms-564717 or bms 564717 or bms564717 or c225).af.	7.039
14	(methotrexat or mtx or amethopterin or mexate or folex or rheumatrex or bendatrexat or lantarel or metex or neotrexat).af.	40.228
15	(bleomycin or blenoxane bleo-cell or bleomedac).af.	19.244
16	(fluoruracil or 5-fu or 5 fu or 5fu or fluracil or efudix or haemato-fu or neofluor or onkofluor or ribofluor).af.	21.197
17	(cisplatin or platinol or cis-Diammindichloridoplatin or DDP or Cis-GRY).af.	72.141
18	(carboplatin or axicarb or carbo-cell or carbomedac or haemato-carb or neocarbo or paraplalin or ribocarbo).af.	16.603

19	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	163.453
20	5 and 19	778
21	limit 20 to yr="2004 -Current"	447

Tabelle 4-107: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.05.2019	
Zeitsegment	April 2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, squamous cell/ or exp neoplasms, squamous cell/	2.835
2	(cutan* or skin).af.	58.408
3	(squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	6.147
4	1 or 3	7.623
5	2 and 4	1.292
6	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).af.	1.267
7	(pembrolizumab or lambrolizumab or keytruda or MK?3475 or SCH?900475).af.	992
8	(ipilimumab or yervoy or "mdx ctla 4" or "mdx-ctla-4" or mdxctla4 or "mdx 010" or "mdx-010" or mdx010 or "mdx 101" or "mdx-101" or mdx101 or "bms 734016" or "bms-734016" or bms734016 or "moab ctla-4" or "monoclonal antibody ctla-4" or "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody").af.	946
9	(panitumumab or vectibix or Abx-egf).af.	637
10	(durvalumab or imfinzi or MEDI4736).af.	329
11	(avelumab or bavencio or MSB0010718C).af.	141
12	(atezolizumab or tecentriq or MPDL3280A).af.	464
13	(cetuximab or erbitux or bms-564717 or bms 564717 or bms564717 or c225).af.	2.099

14	(methotrexat or mtx or amethopterin or mexate or foalex or rheumatrex or bendatrexat or lantarel or metex or neotrexat).af.	4.262
15	(bleomycin or blenoxane bleo-cell or bleomedac).af.	1.568
16	(fluoruracil or 5-fu or 5 fu or 5fu or fluracil or efudix or haemato-fu or neofluor or onko fluor or ribofluor).af.	4.740
17	(cisplatin or platinol or cis-Diammindichloridoplatin or DDP or Cis-GRY).af.	13.190
18	(carboplatin or axicarb or carbo-cell or carbomedac or haemato-carb or neocarbo or paraplatin or ribocarbo).af.	6.305
19	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18	30.605
20	5 and 19	269
21	limit 20 to yr="2004 -Current"	236

Tabelle 4-108: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT Therapie nach Maßgabe des Arztes in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	20.05.2019	
Zeitsegment	2005 to 16.05.2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(cutan* or skin).af.	2.695
2	(squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	229
3	1 and 2	133
4	(nivolumab or opdivo or bms-936558 or mdx-1106 or ono-4538).af.	19
5	(pembrolizumab or lambrolizumab or keytruda or MK?3475 or SCH?900475).af.	16
6	(ipilimumab or yervoy or "mdx ctla 4" or "mdx-ctla-4" or mdxctla4 or "mdx 010" or "mdx-010" or mdx010 or "mdx 101" or "mdx-101" or mdx101 or "bms 734016" or "bms-734016" or bms734016 or "moab ctla-4" or "monoclonal antibody ctla-4" or "anti-cytotoxic t-lymphocyte-associated antigen-4 monoclonal antibody").af.	16
7	(panitumumab or vectibix or Abx-egf).af.	19
8	(durvalumab or imfinzi or MEDI4736).af.	8
9	(avelumab or bavencio or MSB0010718C).af.	7

10	(atezolizumab or tecentriq or MPDL3280A).af.	11
11	(cetuximab or erbitux or bms-564717 or bms 564717 or bms564717 or c225).af.	45
12	(methotrexat or mtx or amethopterin or mexate or folex or rheumatrex or bendatrexat or lantarel or metex or neotrexat).af.	68
13	(bleomycin or bleonoxane bleo-cell or bleomedac).af.	73
14	(fluoruracil or 5-fu or 5 fu or 5fu or fluracil or efudix or haemato-fu or neofluor or onkofluor or ribofluor).af.	111
15	(cisplatin or platinol or cis-Diammindichloridoplatin or DDP or Cis-GRY).af.	259
16	(carboplatin or axicarb or carbo-cell or carbomedac or haemato-carb or neocarbo or paraplatin or ribocarbo).af.	149
17	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	451
18	3 and 17	48

Suche nach Studien mit der ZVT BSC

Tabelle 4-109: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC in Embase

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2019	
Zeitsegment	1974 to 2019 Week 21	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp squamous cell skin carcinoma/	4.603
2	((cutan* or skin) adj4 (squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*)).af.	15.917
3	1 or 2	19.282
4	exp palliative therapy/ or exp cancer palliative therapy/ or exp terminal care/	148.589
5	(best-supportive-care or best supportive care or best-supportive care or palliative care or palliative treatment* or palliative therap*).af.	126.772
6	4 or 5	171.218
7	3 and 6	164

Tabelle 4-110: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC in Medline

Datenbankname	Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2019	
Zeitsegment	1946 bis 28.05.2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, squamous cell/ or exp neoplasms, squamous cell/	156.515
2	(cutan* or skin).af.	837.955
3	1 and 2	21.737
4	((cutan* or skin) adj4 (squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	8.821
5	3 or 4	26.163
6	exp palliative therapy/ or exp cancer palliative therapy/ or exp terminal care/	90.078
7	(best-supportive-care or best supportive care or best-supportive care or palliative care or palliative treatment* or palliative therap*).af.	78.277
8	6 or 7	113.780
9	5 and 8	146

Tabelle 4-111: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC in Cochrane Central Register of Controlled Trials

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2019	
Zeitsegment	April 2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp carcinoma, squamous cell/ or exp neoplasms, squamous cell/	2.835
2	(cutan* or skin).af.	58.408
3	(squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	6.147
4	1 or 3	7.623
5	2 and 4	1.292
6	exp palliative care/ or exp terminal care/ or exp hospice care/	1.749
7	(best-supportive-care or best supportive care or best-supportive care or palliat* care or palliat* treatment* or palliat* therap*).af.	6.458
8	6 or 7	6.694
9	5 and 8	14

Tabelle 4-112: Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC in Cochrane Database of Systematic Reviews

Datenbankname	EBM Reviews - Cochrane Database of Systematic Reviews	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	29.05.2019	
Zeitsegment	2005 to 23.05.2019	
Suchfilter	Keiner	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	(cutan* or skin).af.	2.697
2	(squamous cell carcinoma* or squamous cell cancer* or squamous cell neoplas* or squamous cell tumor* or non-melanoma skin cancer* or nonmelanoma skin cancer* or NMSC or spinalioma* or spinocellular carcinoma* or carcinoma* spinocellular* or epithelioma* spinocellular*).af.	229
3	1 and 2	133
4	(best-supportive-care or best supportive care or best-supportive care or palliat* care or palliat* treatment* or palliat* therap*).af.	537
5	3 and 4	16

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister 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	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-113: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.05.2019
Suchstrategie	Cutaneous squamous cell carcinoma OR Squamous cell carcinoma of the skin OR CSCC
Treffer	145

Tabelle 4-114: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	27.05.2019
Suchstrategie	Cutaneous squamous cell carcinoma OR Squamous cell carcinoma of the skin OR Nonmelanoma skin cancer OR CSCC
Treffer	185

Tabelle 4-115: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	27.05.2019
Suchstrategie	"Squamous Cell Carcinoma of the Skin" OR "Cutaneous squamous cell carcinoma" OR "Nonmelanoma skin cancer" OR "CSCC"
Treffer	92

Tabelle 4-116: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	27.05.2019
Suchstrategie	?Cutaneous squamous cell carcinoma? [Textfelder] OR ?Squamous cell carcinoma of the skin? [Textfelder] OR ?Nonmelanoma skin cancer? [Textfelder] OR ?CSCC? [Textfelder] OR ?Cutaneous squamous cell carcinoma? [Therapeutic area] OR ?Squamous cell carcinoma of the skin? [Therapeutic area] OR ?Nonmelanoma skin cancer? [Therapeutic area] OR ?CSCC? [Therapeutic area]
Treffer	31

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

Tabelle 4-117: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in clinicaltrials.gov

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	27.05.2019
Suchstrategie	Cutaneous squamous cell carcinoma OR Squamous cell carcinoma of the skin OR CSCC
Treffer	145

Tabelle 4-118: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in WHO ICTRP

Studienregister	WHO ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	27.05.2019
Suchstrategie	Cutaneous squamous cell carcinoma OR Squamous cell carcinoma of the skin OR Nonmelanoma skin cancer OR CSCC
Treffer	185

Tabelle 4-119: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in EU-CTR

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	27.05.2019
Suchstrategie	"Squamous Cell Carcinoma of the Skin" OR "Cutaneous squamous cell carcinoma" OR "Nonmelanoma skin cancer" OR "CSCC"
Treffer	92

Tabelle 4-120: Suchstrategie für weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel in PharmNet.Bund

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	27.05.2019
Suchstrategie	?Cutaneous squamous cell carcinoma? [Textfelder] OR ?Squamous cell carcinoma of the skin? [Textfelder] OR ?Nonmelanoma skin cancer? [Textfelder] OR ?CSCC? [Textfelder] OR ?Cutaneous squamous cell carcinoma? [Therapeutic area] OR ?Squamous cell carcinoma of the skin? [Therapeutic area] OR ?Nonmelanoma skin cancer? [Therapeutic area] OR ?CSCC? [Therapeutic area]
Treffer	31

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

Suche nach Studien mit Cemiplimab

Tabelle 4-121: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu untersuchenden Arzneimittel

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
1	Ascierto P. A. und Schadendorf D. 2019. <i>Immunotherapy in non-melanoma skin cancer: updates and new perspectives</i> . Drugs in context 8 (1), S. 1–6.	5
2	Patel R. und Chang A. L. S. 2019. <i>Immune Checkpoint Inhibitors for Treating Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma</i> . American journal of clinical dermatology 1 (1), S. 1–6.	5

Suche nach Studien mit der ZVT TPC

Tabelle 4-122: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT TPC

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-5)
1	Foote M., McGrath M., Guminski A. et al. 2013. <i>Single agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma: A single centre phase II study</i> . European Journal of Cancer 49 (Suppl. 2), S. S759–S892.	1
2	Foote M. C., McGrath M., Guminski A. et al. 2014. <i>Phase II study of single-agent panitumumab in patients with incurable cutaneous squamous cell carcinoma</i> . Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 25 (10), S. 2047–2052.	1
3	Licitra L., Siu L., Cohen E. et al. 2017. <i>KEYNOTE-629: Phase 2 trial of pembrolizumab in patients (pts) with recurrent or metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (cSCC)</i> . Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 28 (suppl_11), S. 28–29.	5
4	Maubec E., Boubaya M., Petrow P. et al. 2018. <i>Pembrolizumab as first line therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin: Interim results of the phase 2 CARSKIN trial</i> . JCO 36 (15_suppl), S. 9534.	5
5	Porceddu S., Foote M., McGrath M. et al. 2014. <i>Single Agent Panitumumab in Patients With Incurable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: A Single-Center Phase 2 Study</i> . International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*Physics 88 (2), S. 521.	1
6	Tran D. C., Colevas A. D. und Chang A. L. S. 2017. <i>Follow-up on Programmed Cell Death 1 Inhibitor for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma</i> . JAMA Dermatology 153 (1), S. 92–94.	5

Suche nach Studien mit der ZVT BSC

Tabelle 4-123: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund – Suche nach weiteren Untersuchungen mit der ZVT BSC

#	Publikation	Ausschlussgrund (Tabelle 4-6)
1	Burris H. A. 3., Vogel C. L., Castro D. et al. 1998. <i>Intratumoral cisplatin/epinephrine-injectable gel as a palliative treatment for accessible solid tumors: a multicenter pilot study</i> . Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 118 (4), S. 496–503.	1
2	Ito Y., Fujii M., Shibuya T. et al. 2011. <i>Granulocyte colony stimulating factor-producing squamous cell carcinoma of the skin</i> . The Journal of dermatology 38 (5), S. 515–517.	5
3	Kaur M. R., Marsden J. R. und Nelson H. M. 2007. <i>Humoral hypercalcaemia of malignancy associated with primary cutaneous squamous cell carcinoma</i> . Clinical and Experimental Dermatology 32 (2), S. 237–238.	5
4	Krupiczkoj M. A. und O'Toole E. A. 2016. <i>Management of cutaneous squamous cell carcinoma in patients with epidermolysis bullosa</i> . The British journal of dermatology 174 (1), S. 15.	5
5	Longo F., Perri F., Pavone E. et al. 2019. <i>Electrochemotherapy as palliative treatment in patients with advanced head and neck tumours: Outcome analysis in 93 patients treated in a single institution</i> . Oral oncology 92 (1), S. 77–84.	1
6	Mayama H., Fujimura T., Asano M. et al. 2013. <i>Squamous cell carcinoma arising from Keratitis-ichthyosis-deafness syndrome</i> . Acta dermato-venereologica 93 (5), S. 583–584.	5
7	Olasz E. B. und Kis E. 2016. <i>Electrochemotherapy - yet another innovative application</i> . The British journal of dermatology 175 (6), S. 1148–1149.	5
8	Seccia V., Muscatello L., Dallan I. et al. 2014. <i>Electrochemotherapy and its controversial results in patients with head and neck cancer</i> . Anticancer Research 34 (2), S. 967–972.	5
9	Solari N., Spagnolo F., Ponte E. et al. 2014. <i>Electrochemotherapy for the management of cutaneous and subcutaneous metastasis: a series of 39 patients treated with palliative intent</i> . Journal of surgical oncology 109 (3), S. 270–274.	1
10	Tomassini G. M., Covarelli P., Tomassini M. A. et al. 2016. <i>Electrochemotherapy with intravenous bleomycin for advanced non-melanoma skin cancers and for cutaneous and subcutaneous metastases from melanoma</i> . Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia 151 (5), S. 499–506.	1
11	Wolf P. 2001. <i>Photodynamic therapy in dermatology: state of the art</i> . Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 15 (6), S. 508–509.	5

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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

1. ClinicalTrialsGOV 2009. Determine the Efficacy of Topical Tretinoin Cream for the Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00007631. Studiennummer des Sponsors: 402. US Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007631>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2009. Low Fat Diet to Prevent Disease Progression in Patients With Skin Cancer: NCT00003097. Studiennummer des Sponsors: CDR0000065820 BCM-H-109 NCI-P97-0105. Baylor College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003097>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2009. SU5416 in Treating Patients With Advanced or Recurrent Cancer of the Head and Neck: NCT00006361. Studiennummer des Sponsors: CDR0000068232 MSKCC-00049 NCI-79. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006361>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2010. Comparison of Translocator Protein Expression and Binding Activity in Normal Tissue Versus Non Melanotic Malignancy: NCT01265472. Studiennummer des Sponsors: RMB455-CTIL. Rambam Health Care Campus (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265472>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2010. Panitumumab (Vectibix®) in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (SCC): NCT01129154. Studiennummer des Sponsors: Luc 09-002. Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129154>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
6. ClinicalTrialsGOV 2010. PDT With Metvix® 160 mg/g Cream in Organ Transplant Recipients With Non-melanoma Skin Cancer: NCT00472459. Studiennummer des Sponsors: PC T313/03. Galderma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472459>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

7. ClinicalTrialsGOV 2010. The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection: NCT00765193. Studiennummer des Sponsors: 19-175 ex 07/08. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765193>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrialsGOV 2011. Acitretin in Preventing Skin Cancer in Patients at High Risk for Skin Cancer: NCT00644384. Studiennummer des Sponsors: CDR0000582327 P30CA015083 MC02C8 1153-98. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644384>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

9. ClinicalTrialsGOV 2011. Isotretinoin Plus Interferon in Treating Patients With Recurrent Cancer: NCT00002506. Studiennummer des Sponsors: CDR0000077957 CBRG-9208 NBSG-9208 NCI-V92-0159. Hoag Memorial Hospital Presbyterian (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002506>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

10. ClinicalTrialsGOV 2011. Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer or Solid Tumors Metastatic to the Skin: NCT00023790. Studiennummer des Sponsors: CWRU1Y97 U01CA062502 P30CA043703 CWRU-1Y97 NCI-T99-0007 CASE-1Y97. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023790>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

11. ClinicalTrialsGOV 2011. Role of microRNA in the Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT01143311. Studiennummer des Sponsors: 09-PP-05. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143311>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

12. ClinicalTrialsGOV 2011. Treatment Selection According to Skin Reaction to Cetuximab: NCT01472653. Studiennummer des Sponsors: ORL-01-11. Institute of Oncology Ljubljana (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472653>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

13. ClinicalTrialsGOV 2012. Correlation Between Skin Carotenoid Levels and Previous History of Skin Cancer: NCT00836342. Studiennummer des Sponsors: 2008-P-002240. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836342>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

14. ClinicalTrialsGOV 2012. Dose-Ranging Safety and Efficacy Study of Topical Creams Containing API 31510 for the Treatment of in Situ Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT00605709. Studiennummer des Sponsors: CTL0208. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605709>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

15. ClinicalTrialsGOV 2012. Microarray Analysis of microRNA Expression Profiles in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT01500954. Studiennummer des Sponsors: MicroRNA7. Ruhr University of Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500954>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

16. ClinicalTrialsGOV 2012. Safety and Efficacy of Oral Midazolam for Perioperative Anxiety Relief of Patients Undergoing Mohs Micrographic Surgery: NCT00578214. Studiennummer des Sponsors: 07-000848. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578214>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2012. Study of Cetuximab in Squamous Cell Carcinoma of the Skin Expressing EGFR: NCT00240682 / 2005-001098-82. Centre Hospitalier of Chartres (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240682>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2013. Biafine Cream to Reduce Side Effects of Radiation Therapy in Patients Receiving Treatment for Advanced Head and Neck Cancer: NCT00006481. Studiennummer des Sponsors: RTOG-9913 CDR0000068312 RTOG-DEV-1073 NCI-P00-0173. Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006481>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

19. ClinicalTrialsGOV 2013. Bioelectric Field Imaging in Diagnosing Melanoma and Other Skin Cancers in Patients With Skin Lesions: NCT00391300. Studiennummer des Sponsors: CDR0000616117 EVMS-BFI and Lesions. Eastern Virginia Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391300>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

20. ClinicalTrialsGOV 2013. Celecoxib in Preventing Skin Cancer: NCT00025051. Studiennummer des Sponsors: CDR0000068840 CPMC-U19-CA81888-01-UV CPMC-IRB-9923 NCI-P01-0191. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025051>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2013. Gefitinib and PEG-Interferon Alfa-2a in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Skin Cancer: NCT00423397. Studiennummer des Sponsors: CDR0000521454 UCSD-051205 ZENECA-IRUSIRES0488. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423397>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

22. ClinicalTrialsGOV 2013. Isotretinoin in Preventing Skin Cancer: NCT00025012. Studiennummer des Sponsors: CDR0000076973 NIAMS-91-AR-0161 NCI-91-C-0161. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025012>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrialsGOV 2013. Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer: NCT00002963. Studiennummer des Sponsors: DS 92-42 RPCI-DS-92-42 NCI-V97-1191. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002963>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrialsGOV 2013. Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer: NCT00002975. Studiennummer des Sponsors: CDR0000065494 RPCI-DS-96-55 NCI-G97-1224. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002975>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2013. Radiation Therapy in Treating Patients With Head and Neck Cancer: NCT00021125. Studiennummer des Sponsors: MRC-CH03 CDR0000068750 EU-20121 ISRCTN62576956. Medical Research Council (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021125>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

26. ClinicalTrialsGOV 2014. Clinical Study Assessment of SR-T100 Topical Gel Against Actinic Keratosis: NCT02085395. Studiennummer des Sponsors: MCCD06003A. G&E Herbal Biotechnology Co., LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085395>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2014. Does Cryofixation of Skin Specimens Affect Quality of Subsequent Formalin Fixed Paraffin Embedded H and E Histology: NCT01540695. Studiennummer des Sponsors: UPCC 25911. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540695>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrialsGOV 2014. Evaluation of Sentinel Lymph Nodes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: NCT00911326. Studiennummer des Sponsors: NEO3-06. Navidea Biopharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911326>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

29. ClinicalTrialsGOV 2014. Gefitinib in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery and/or Radiation Therapy for Locally Advanced or Recurrent Squamous Cell Skin Cancer: NCT00126555. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-02893 2004-0204. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126555>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

30. ClinicalTrialsGOV 2014. Nanocytology Test to Evaluate Skin Cancer in High Risk Patients: NCT01905891. Studiennummer des Sponsors: JG05012013. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905891>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

31. ClinicalTrialsGOV 2014. Phase I/II Study of Postoperative Adjuvant Chemoradiation for Advanced-Stage Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCCHN): NCT01465815. Studiennummer des Sponsors: 6901 (5466) NCI-2011-01225. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465815>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

32. ClinicalTrialsGOV 2014. TUMORAPA 1: Efficacy of Rapamycin in Secondary Prevention of Skin Cancers in Kidney Transplant Recipients: NCT00133887. Studiennummer des Sponsors: 2003.333. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133887>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrialsGOV 2015. Dasatinib in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Squamous Cell Skin Cancer or RAI Stage 0-I Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT00563290. Studiennummer des Sponsors: NCI-2009-00226 CDR0000576527 OSU-07070 OSU 07070 7813 P30CA016058 N01CM00070. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563290>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

34. ClinicalTrialsGOV 2015. Effect of Solar-Simulated Ultraviolet Radiation on Gene Expression in Unprotected and Sunscreen-Protected Skin of Healthy Adults With Fitzpatrick Skin Type II: NCT00099112. Studiennummer des Sponsors: CDR0000357437 NCI-04-C-0120. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099112>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

35. ClinicalTrialsGOV 2015. Eflornithine to Prevent Skin Cancer in Patients With Previously Treated Early Stage Skin Cancer: NCT00005884. Studiennummer des Sponsors: CDR0000067928 U01CA077158 WCCC-CO-9737 NCI-P00-0155. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005884>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

36. ClinicalTrialsGOV 2015. Investigation of a Behavioral Substitute for Sunbathing: NCT00403377. Studiennummer des Sponsors: CDR0000499830 R21CA109670 UMASS-MCC-H-12102 UMASS-MCC-H-11924. University of Massachusetts, Worcester (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403377>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

37. ClinicalTrialsGOV 2015. Isolated Limb Perfusion With Melphalan in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma or Sarcoma: NCT02507076. Studiennummer des Sponsors: 11-12-411 NCI-2013-01218 11-103 P30CA013330. Albert Einstein College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507076>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

38. ClinicalTrialsGOV 2015. Multi-Wavelength and Coherence Confocal Reflectance Microscopy of Pigmented and Non-Pigmented Lesions on the Skin In-Vivo: NCT00574392. Studiennummer des Sponsors: 06-136. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574392>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

39. ClinicalTrialsGOV 2015. Safety Study of a Fluorescent Marker to Visualize Cancer Cells: NCT02097875. Studiennummer des Sponsors: BB-001 ACTRN12614000115639. Blaze Bioscience Australia Pty Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097875>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

40. ClinicalTrialsGOV 2015. Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Cutaneous Squamous Cell Carcinoma In Situ: NCT00329121. Studiennummer des Sponsors: PEP005-008. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329121>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

41. ClinicalTrialsGOV 2015. T4N5 Liposomal Lotion in Preventing The Recurrence of Nonmelanoma Skin Cancer in Patients Who Have Undergone a Kidney Transplant: NCT00089180. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-02619 UAB-0323 CDR0000378098 N01CN15136. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089180>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

42. ClinicalTrialsGOV 2015. ZD1839 (Iressa) for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT00054691. Studiennummer des Sponsors: ID02-282. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054691>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

43. ClinicalTrialsGOV 2016. Acitretin in Preventing Skin Cancers in Patients With Previously Treated Skin Cancers Who Have Undergone Organ Transplantation: NCT00003611. Studiennummer des Sponsors: NCCTG-969251 CDR0000066688 NCI-P98-0137. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003611>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

44. ClinicalTrialsGOV 2016. An Appearance-Based Intervention to Reduce Teen Skin Cancer Risk: NCT01508013. Studiennummer des Sponsors: 1R01CA134891-01A2. East

Tennessee State University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508013>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

45. ClinicalTrialsGOV 2016. CSCC_ASC Therapy in Patients With Severe Heart Failure: NCT02387723. Studiennummer des Sponsors: CSCC_ASC1. JKastrup (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387723>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

46. ClinicalTrialsGOV 2016. Efficacy and Safety of Dacomitinib in the Treatment of Skin Squamous Cell Cancer: NCT02268747. Studiennummer des Sponsors: DACOMINT14 92/14. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268747>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

47. ClinicalTrialsGOV 2016. Establishing a Repository of Blood and DNA Samples From People With Sickle Cell Disease (Comprehensive Sickle Cell Centers Collaborative Genotype-Phenotype Database and Sample Repository): NCT00528203. Studiennummer des Sponsors: 517 U54HL070587. National Heart, Lung, and Blood Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528203>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

48. ClinicalTrialsGOV 2016. Investigation of Desmoplastic Squamous Cell Carcinoma: NCT02717936. Studiennummer des Sponsors: DESMOPEK1. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717936>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

49. ClinicalTrialsGOV 2016. New Strategies Against Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02672254. Studiennummer des Sponsors: FPT-2016.11. Corporacion Parc Tauli (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672254>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

50. ClinicalTrialsGOV 2016. Optical Imaging for Preoperative Delineation of Nonmelanoma Skin Cancers: NCT02666833. Studiennummer des Sponsors: 2015P002339. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666833>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

51. ClinicalTrialsGOV 2016. OX-40 Protein Expression in the Sentinel Lymph Nodes of Patients With Cancer: NCT00900302. Studiennummer des Sponsors: CDR0000443230 P30CA069533 OHSU-1085 OHSU-SOL-05045-L. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900302>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

52. ClinicalTrialsGOV 2016. Phase II Study of Skin Toxicity Dosing of IRESSA (Gefitinib) in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT00519077. Studiennummer des Sponsors: 13503A. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519077>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
53. ClinicalTrialsGOV 2016. Prevention of UV-induced Carcinogenic Skin Alterations in Immunosuppressed Solid Organ Transplanted Patients: NCT01532453. Studiennummer des Sponsors: SP 488/2009. Spirig Pharma Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532453>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrialsGOV 2016. Safety, Tolerability and Performance of SmartMatrix Dermal Replacement Scaffold: NCT02059252. Studiennummer des Sponsors: SML001/13. Smart Matrix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059252>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
55. ClinicalTrialsGOV 2017. A Trial of Erlotinib + Radiotherapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT00369512. Studiennummer des Sponsors: F060106002. University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369512>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
56. ClinicalTrialsGOV 2017. Comparison of Elective Lymph Node Treatment Versus Clinical Observation in the Absence of Palpable Lymph Nodes for High Risk Skin Squamous Cell Carcinoma (SCC): NCT01252329. Studiennummer des Sponsors: PRO10030462. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252329>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
57. ClinicalTrialsGOV 2017. EktoTherix™ Regenerative Tissue Scaffold for Repair of Surgical Excision Wounds: NCT02409628. Studiennummer des Sponsors: EKT01. Neotherix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409628>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
58. ClinicalTrialsGOV 2017. Electronic Brachytherapy for the Treatment of NMSC: NCT01016899. Studiennummer des Sponsors: CTPR-0002. Xofig, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016899>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
59. ClinicalTrialsGOV 2017. Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment: NCT00540566. Studiennummer des Sponsors: NIH-LAMPP-1996-200. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540566>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.

60. ClinicalTrialsGOV 2017. Oral Rigosertib for Squamous Cell Carcinoma: NCT01807546. Studiennummer des Sponsors: Onconova 09-09 COMIRB 13-0116. Onconova Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807546>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
61. ClinicalTrialsGOV 2017. Phase II Trial of Erlotinib, Prior to Surgery or Radiation in Patients With Squamous Cell Cancers (SCC) of the Skin: NCT01059305. Studiennummer des Sponsors: 2009-0723 NCI-2011-00252. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059305>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
62. ClinicalTrialsGOV 2017. Photodynamic Therapy for Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Situ: NCT03025724. Studiennummer des Sponsors: 897494. Rhode Island Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025724>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
63. ClinicalTrialsGOV 2017. Recombinant Interleukin-15 in Treating Patients With Advanced Melanoma, Kidney Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Squamous Cell Head and Neck Cancer: NCT01727076. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-02205 CITN11-02 U01CA154967. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727076>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
64. ClinicalTrialsGOV 2017. Recurrence in Buccinator Muscle Excision With the Skin Versus Without the Skin in Buccal Squamous Cell Carcinoma: NCT03364166. Studiennummer des Sponsors: NCT. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364166>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
65. ClinicalTrialsGOV 2017. Same-day Versus Separate-day Preoperative Consultation for Mohs Surgery: NCT02321982. Studiennummer des Sponsors: D15025. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321982>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
66. ClinicalTrialsGOV 2017. Strategies to Promote Skin Health: NCT03237013. Studiennummer des Sponsors: 2253101. San Diego State University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237013>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
67. ClinicalTrialsGOV 2017. Study for Treatment of Patients With Recurrent or Metastatic SCCHN or SCCS: NCT02449681. Studiennummer des Sponsors: TH-CR-602. Threshold Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449681>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.

68. ClinicalTrialsGOV 2017. Topical Aminolevulinic Acid in Patients With Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00663910. Studiennummer des Sponsors: CASE-9Z07-CC417 P30CA043703 P01CA084203 CC417. The Cleveland Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663910>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
69. ClinicalTrialsGOV 2017. Treatment With Nab-paclitaxel in Cutaneous SCC: NCT02076243. Studiennummer des Sponsors: GCO 12-1697. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076243>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
70. ClinicalTrialsGOV 2018. A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT03590054. Studiennummer des Sponsors: 18956 NCI-2018-01395. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
71. ClinicalTrialsGOV 2018. A Trial to Compare the Incidence of SCC and Other Skin Neoplasia on Skin Areas Treated With Ingenol Disoxate Gel or Vehicle Gel for Actinic Keratosis on Face and Chest or Scalp: NCT03115476 / 2017-000228-85. Studiennummer des Sponsors: LP0084-1369. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115476>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
72. ClinicalTrialsGOV 2018. Acitretin Plasma Levels Under Hemodialysis: NCT00488384. Studiennummer des Sponsors: 2007DR2065 EK674. Günther Hofbauer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00488384>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
73. ClinicalTrialsGOV 2018. Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Squamous Cell Carcinoma: NCT03015883. Studiennummer des Sponsors: CTP-SCC-00. Alpha Tau Medical LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015883>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
74. ClinicalTrialsGOV 2018. Capecitabine in Treating Patients With Advanced or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT01823679. Studiennummer des Sponsors: IRB-26699 NCI-2013-00710 SKIN0016. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823679>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
75. ClinicalTrialsGOV 2018. Cemiplimab in Treating Participants With Recurrent Stage III-IV Head and Neck Squamous Cell Cancer Before Surgery: NCT03565783. Studiennummer des Sponsors: 2017-0332 NCI-2018-01313 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565783>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

76. ClinicalTrialsGOV 2018. Cetuximab Before Surgery in Treating Patients With Aggressive Locally Advanced Skin Cancer: NCT02324608. Studiennummer des Sponsors: 091303 NCI-2014-02027 P30CA072720. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324608>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

77. ClinicalTrialsGOV 2018. Confocal Reflectance Microscopy of Shave-Biopsy Sites on Skin in Vivo: NCT00601185. Studiennummer des Sponsors: 06-009 NIH R01 EB0027-15, R44 CA093106-02c. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601185>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

78. ClinicalTrialsGOV 2018. Diagnosing Melanoma, Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Using the Spectra-Scope: NCT03069846. Studiennummer des Sponsors: Speclipse-2016-10. Sung Hyun Pyun (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069846>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

79. ClinicalTrialsGOV 2018. Eflornithine With or Without Triamcinolone in Preventing Nonmelanoma Skin Cancer in Patients With Actinic Keratosis: NCT00021294. Studiennummer des Sponsors: CDR0000068767 P01CA027502 UARIZ-HSC-0072 NCI-H01-0075. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021294>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

80. ClinicalTrialsGOV 2018. Elucid Labs AIDA™ - Labelled Image Acquisition Protocol: NCT03621462. Studiennummer des Sponsors: AIDA-PRO-001. Elucid Labs Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621462>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

81. ClinicalTrialsGOV 2018. Expanded Access Protocol for Cemiplimab in Metastatic or Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03492489. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-17103. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492489>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

82. ClinicalTrialsGOV 2018. Green Tea Extract in Treating Patients With Actinic Keratosis: NCT00005097. Studiennummer des Sponsors: UCI 98-31 CDR0000067798 UCIRVINE-N01-CN-85182 NCI-P00-0142 UCI 98-31 1998-420. Frank Meyskens (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005097>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

83. ClinicalTrialsGOV 2018. Harmonics-based in Vivo Optical Virtual Biopsy: NCT01980264. Studiennummer des Sponsors: 200903064D. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980264>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

84. ClinicalTrialsGOV 2018. How Microbes and Metabolism May Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes: NCT03370861. Studiennummer des Sponsors: MINING. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370861>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

85. ClinicalTrialsGOV 2018. Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance: NCT03666325. Studiennummer des Sponsors: I-Tackle. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666325>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

86. ClinicalTrialsGOV 2018. Metastases of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. The "SCOPE-ITSCC Metastases Study": NCT01976468. Studiennummer des Sponsors: SCOPE-ITSCC metastases. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976468>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

87. ClinicalTrialsGOV 2018. Pembrolizumab Combined With Cetuximab for Treatment of Recurrent/Metastatic Head & Neck Squamous Cell Carcinoma: NCT03082534. Studiennummer des Sponsors: 160621 MISP 52211. Assuntina G. Sacco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082534>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

88. ClinicalTrialsGOV 2018. Post-operative Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Post-operative Radiotherapy for Cancer of the Head and Neck: NCT00193895. Studiennummer des Sponsors: TROG 05.01. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193895>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

89. ClinicalTrialsGOV 2018. Post-operative Radiation With Cetuximab for Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT01979211. Studiennummer des Sponsors: UCHN-12-001. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979211>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

90. ClinicalTrialsGOV 2018. Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer: NCT02318771. Studiennummer des Sponsors: 14P.524 2014-085. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

91. ClinicalTrialsGOV 2018. Safety, Tolerability, and Efficacy Study of CLL442 in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Situ (SCCis): NCT03333694. Studiennummer des Sponsors: CCLL442X2201. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333694>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
92. ClinicalTrialsGOV 2018. Sirolimus in Kidney Transplant Patients With Squamous Cell Skin Carcinoma: NCT01764607. Studiennummer des Sponsors: 514-2012 00086505. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764607>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
93. ClinicalTrialsGOV 2018. Standard-Dose or High-Dose Erlotinib Hydrochloride Before Surgery in Treating Patients With Head and Neck Cancer: NCT00954226. Studiennummer des Sponsors: 2008-0137 NCI-2012-01639 NCI-2010-01142 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954226>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
94. ClinicalTrialsGOV 2018. Study Assessing the Safety and Performance of Smart Matrix®: NCT03742726. Studiennummer des Sponsors: SML002/18. Smart Matrix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742726>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
95. ClinicalTrialsGOV 2018. Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT02883556 / 2016-002076-28. Studiennummer des Sponsors: P151202. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883556>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
96. ClinicalTrialsGOV 2018. Study of TVEC in Patients With Cutaneous Squamous Cell Cancer: NCT03714828. Studiennummer des Sponsors: 1807738975 29088. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714828>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
97. ClinicalTrialsGOV 2018. Treatment of Solid Tumors With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC): NCT01984892. Studiennummer des Sponsors: GCO 13-1687 BB-43984. Nina Bhardwaj (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984892>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
98. ClinicalTrialsGOV 2018. Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma: NCT03229278. Studiennummer des Sponsors: 051707 NCI-2017-01155 Pro20170000453

P30CA072720. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

99. ClinicalTrialsGOV 2018. T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer: NCT03458117. Studiennummer des Sponsors: 20139157. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458117>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

100. ClinicalTrialsGOV 2018. Utility of the Skin Cancer Quality of Life Impact Tool: NCT02580916. Studiennummer des Sponsors: 11054. Oxford University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580916>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

101. ClinicalTrialsGOV 2019. A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: NCT02521870. Studiennummer des Sponsors: DV3-MEL-01 Keynote 184 SYNERGY-001. Dynavax Technologies Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

102. ClinicalTrialsGOV 2019. ACCEPTABILITY AND WRITING FREQUENCY OF ADVANCED DIRECTIVES IN ONCO-DERMATOLOGY PATIENTS: NCT03822988. Studiennummer des Sponsors: PSS-2018/PADAONCODERM. Central Hospital, Nancy, France (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822988>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

103. ClinicalTrialsGOV 2019. Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Squamous Cell Carcinoma (DaRT): NCT03353077. Studiennummer des Sponsors: CTP-SCC-000. Alpha Tau Medical LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353077>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

104. ClinicalTrialsGOV 2019. An Open-Label Safety Study of API 31510 in a Topical Cream for in Situ Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (SCCIS): NCT00652080. Studiennummer des Sponsors: CTL0408. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652080>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

105. ClinicalTrialsGOV 2019. AS-OCT Guided Treatment of Diffuse CSCC: NCT03515954. Studiennummer des Sponsors: Benha19992. Benha University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515954>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

106. ClinicalTrialsGOV 2019. Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer: NCT03944941. Studiennummer des Sponsors: A091802 NCI-2018-02652 U10CA180821. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A5.
107. ClinicalTrialsGOV 2019. Cancer Risk in Carriers of the Gene for Xeroderma Pigmentosum: NCT00046189. Studiennummer des Sponsors: 020313 02-C-0313. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046189>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
108. ClinicalTrialsGOV 2019. Capecitabine or 5-FU With Pegylated Interferon Alpha-2b in Unresectable/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02218164. Studiennummer des Sponsors: MCC-17759. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218164>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
109. ClinicalTrialsGOV 2019. CemiplimAb Survivorship Epidemiology: NCT03836105. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1806. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836105>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
110. ClinicalTrialsGOV 2019. Cetuximab for Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - A National Retrospective Study: NCT03325738. Studiennummer des Sponsors: 2017/05. Centre Antoine Lacassagne (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325738>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A5.
111. ClinicalTrialsGOV 2019. CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer: NCT02955290. Studiennummer des Sponsors: I 286816 NCI-2016-01467 P30CA016056. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
112. ClinicalTrialsGOV 2019. Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors: NCT03108131. Studiennummer des Sponsors: 2016-0869 NCI-2018-01399. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108131>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
113. ClinicalTrialsGOV 2019. Electronic Skin Surface Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma: NCT02131805. Studiennummer des Sponsors: 14-001. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131805>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

114. ClinicalTrialsGOV 2019. Erlotinib in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Skin Squamous Cell Carcinoma: NCT01198028. Studiennummer des Sponsors: 2009-0888 NCI-2018-01834 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198028>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

115. ClinicalTrialsGOV 2019. Gabapentin, Methadone, and Oxycodone With or Without Venlafaxine Hydrochloride in Managing Pain in Participants With Stage II-IV Squamous Cell Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation Therapy: NCT03574792. Studiennummer des Sponsors: I 61117 NCI-2018-01055 P30CA016056. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574792>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

116. ClinicalTrialsGOV 2019. High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-17: NCT03901573. Studiennummer des Sponsors: NIT-106 ION-02. NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901573>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

117. ClinicalTrialsGOV 2019. Home Sleep Apnea Machine in Evaluating Obstructive Sleep Apnea in Patients With Stage III-IV Head and Neck Cancer: NCT03875053. Studiennummer des Sponsors: 2017-135. Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875053>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

118. ClinicalTrialsGOV 2019. Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT03684785. Studiennummer des Sponsors: AST-008-102. Exicure, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

119. ClinicalTrialsGOV 2019. Magnetic Resonance (MR) Imaging & Blood Biomarkers for Head and Neck Cancer: NCT03491176. Studiennummer des Sponsors: PA16-1041 NCI-2018-02631 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491176>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

120. ClinicalTrialsGOV 2019. MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03773744. Studiennummer des Sponsors: Ad/MG1-MAGEA3-003. Turnstone Biologics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773744>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

121. ClinicalTrialsGOV 2019. Molecular Characterization of Cutaneous Tumors: NCT03092830. Studiennummer des Sponsors: 0515-15-RMC. Rabin Medical Center

(Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092830>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

122. ClinicalTrialsGOV 2019. Nivolumab in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03834233. Studiennummer des Sponsors: 1258/18. Instituto do Cancer do Estado de São Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834233>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

123. ClinicalTrialsGOV 2019. Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer: NCT02964559. Studiennummer des Sponsors: IRB00087412 NCI-2016-00831 Winship3185-16. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964559>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

124. ClinicalTrialsGOV 2019. Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic: NCT02721732. Studiennummer des Sponsors: 2015-0948 NCI-2016-00545 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

125. ClinicalTrialsGOV 2019. Pembrolizumab Versus Placebo Following Surgery and Radiation in Participants With Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630): NCT03833167 / 2018-001974-76. Studiennummer des Sponsors: 3475-630 MK-3475-630 KEYNOTE-630. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833167>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

126. ClinicalTrialsGOV 2019. Phase 1 Study of CK-301 (Cosibelimab) as a Single Agent in Subjects With Advanced Cancers: NCT03212404. Studiennummer des Sponsors: CK-301-101. Checkpoint Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212404>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

127. ClinicalTrialsGOV 2019. Photodynamic Therapy Using Silicon Phthalocyanine 4 in Treating Patients With Actinic Keratosis, Bowen's Disease, Skin Cancer, or Stage I or Stage II Mycosis Fungoides: NCT00103246. Studiennummer des Sponsors: CASE1Y04 P30CA043703 CASE-CWRU-1Y04 10-03-01. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103246>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

128. ClinicalTrialsGOV 2019. Pre-Operative Cemiplimab Administered Intralesionally for Patients With Recurrent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03889912. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1787. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03889912>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

129. ClinicalTrialsGOV 2019. Preventing Squamous Cell Skin Cancer: NCT02347813. Studiennummer des Sponsors: URochester RSRB 00052209. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347813>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

130. ClinicalTrialsGOV 2019. Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: NCT01926496 / 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926496>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

131. ClinicalTrialsGOV 2019. Satisfaction and Quality of Life Comparison Between Patients Using Cicaplast Baume B5 Versus Dexeryl for the Management of Cutaneous Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors (iEGFR): NCT03421912. Studiennummer des Sponsors: ET17-011 (CICAFIX). Centre Leon Berard (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421912>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

132. ClinicalTrialsGOV 2019. Skin Cancer Prevention With Nicotinamide in Transplant Recipients - Pilot Trial: NCT03769285. Studiennummer des Sponsors: SPRINTR-Pilot. Women's College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769285>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

133. ClinicalTrialsGOV 2019. Skin Cancer Screening Education Study: NCT02352428. Studiennummer des Sponsors: LEO-SCSES_1013. Association of Dermatological Prevention, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352428>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

134. ClinicalTrialsGOV 2019. SL-279252 (PD1-Fc-OX40L) in Subjects With Advanced Solid Tumors or Lymphomas: NCT03894618. Studiennummer des Sponsors: SL01-DEL-101. Shattuck Labs, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894618>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

135. ClinicalTrialsGOV 2019. Study of HF10 in Patients With Refractory Head and Neck Cancer or Solid Tumors With Cutaneous and/or Superficial Lesions: NCT01017185. Studiennummer des Sponsors: M06-10083. Takara Bio Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017185>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

136. ClinicalTrialsGOV 2019. Study of Intratumoral CV8102 in cMEL, cSCC, hnSCC, and ACC: NCT03291002. Studiennummer des Sponsors: CV-8102-008. CureVac AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291002>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

137. ClinicalTrialsGOV 2019. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) or Locally Advanced Unresectable cSCC (MK-3475-629/KEYNOTE-629): NCT03284424 / 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: 3475-629 MK-3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284424>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

138. ClinicalTrialsGOV 2019. Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02760498. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1540. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02760498>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

139. ClinicalTrialsGOV 2019. Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers: NCT03816332. Studiennummer des Sponsors: NCI-2019-00239 ETCTN10214 10214 UM1CA186691. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816332>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

140. ClinicalTrialsGOV 2019. Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers: NCT02978625. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01804 CINJ #091701 10057 UM1CA186716. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

141. ClinicalTrialsGOV 2019. Tele-dermatology of Skin Cancer in a Cohort of Local Health Authority Employees in the Province of Bergamo: NCT02902822. Studiennummer des Sponsors: CLICCAILNEO_2. Centro Studi Gised (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902822>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

142. ClinicalTrialsGOV 2019. Testing Lenvatinib and Cetuximab in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03524326. Studiennummer des Sponsors: 17-635. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03524326>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

143. ClinicalTrialsGOV 2019. The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck: NCT03057613.

Studiennummer des Sponsors: CASE6316. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

144. ClinicalTrialsGOV 2019. The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy: NCT03737721. Studiennummer des Sponsors: UNSCARRed: IIT-0004. AHS Cancer Control Alberta (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

145. ClinicalTrialsGOV 2019. Using MC1R Genotype to Impact Melanoma Risk Behavior: NCT03509467. Studiennummer des Sponsors: MCC-17984 MCC-19461. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509467>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

146. EU-Clinical Trials Register 0. A Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study of Darbepoetin alfa for the Treatment of Anaemic Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): 2009-016522-14. Studiennummer des Sponsors: 20090160. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016522-14, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

147. EU-Clinical Trials Register 0. A Multi-Centre Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of HDP 99.0006 in Patients with Actinic Keratosis: 2006-005525-33. Studiennummer des Sponsors: HDP 606. Heidelberg Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005525-33, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

148. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE II MULTI-CENTRE, RANDOMIZED, OPEN LABEL STUDY OF PROLONGED THERAPY WITH SUBCUTANEOUS BORTEZOMIB TWICE MONTHLY ASSOCIATED WITH DEXAMETHASONE, IN RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PAT: 2013-000432-10. Studiennummer des Sponsors: 26866138MMY2084. DUTCH BELGIAN COOPERATIVE GROUP FOR HEMATOLOGY ONCOLOGY - HOVON (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000432-10, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

149. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 1/2 Dose-escalation of USL311 as Single Agent and in Combination with Lomustine (CCNU) in Subjects with Advanced Solid Tumors, with Subsequent Single Agent and Combination Phase 2 Cohorts f: 2015-004214-14. Studiennummer des Sponsors: P311-201. Upsher-Smith Laboratories, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004214-14, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

150. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Arm Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of AGEN1884 in Combination with AGEN2034 in Subjects with Metas: 2018-000120-33. Studiennummer des Sponsors: C-550-01. Agenus Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000120-33, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

151. EU-Clinical Trials Register 0000. A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH - 1 (PD-1), IN PATIENTS WITH ADVANCED CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: 2016-000105-36. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1540. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000105-36, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

152. EU-Clinical Trials Register 0. (A Phase 2) STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE (Rd) FOLLOWED BY RITUXIMAB, AUTOGRAFT AND LENALIDOMIDE MAINTENANCE IN NEWLY DIAGNOSED WALDESTROM MA: 2010-020868-38. Studiennummer des Sponsors: RV-WM-PI-0548. U.O.C. EMATOLOGIA - OSP. S. EUGENIO - ASL RM C (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020868-38, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

153. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC): 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: 3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

154. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE 2, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, ACTIVE- CONTROL, PARALLEL-GROUP STUDY TO DETERMINE THE SAFETY OF AND TO SELECT A TREATMENT REGIMEN OF CC-4047 EITHER AS SINGLE-AGENT O: 2006-004553-17. Studiennummer des Sponsors: CC-4047-MMM-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004553-17, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

155. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tasquinimod in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer: 2010-021870-12. Studiennummer des Sponsors: 10TASQ10. Active Biotech AB

(Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021870-12, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

156. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE 3 STUDY OF SAFETY AND EFFICACY OF KARENITECIN VERSUS TOPOTECAN ADMINISTERED FOR 5 CONSECUTIVE DAYS EVERY 3 WEEKS IN PATIENTS WITH ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER: 2006-006950-81. Studiennummer des Sponsors: KTN32313R. BioNumerik Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006950-81, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

157. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv: 2018-001974-76. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-630. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

158. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE 3B, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, BLIND EVALUATOR (PROBE) STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF (LMW) HEPARIN/EDOXABAN VERSUS DALTEPARIN IN VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED W: 2014-004708-30. Studiennummer des Sponsors: DU176b-D-U311. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004708-30, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

159. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase I Open Label Study Evaluating the Safety and Feasibility of Allogeneic Mesenchymal stem cells for radiation-induced hyposalivation and xerostomia in previous oropharyngeal patients: 2018-003856-19. Studiennummer des Sponsors: CVB2018-2. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and Audiology. Rigshospitalet, University Hospital of Cph, DK (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003856-19, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

160. EU-Clinical Trials Register 0. A phase I/II multicenter, open-label Study of DKN-01 to investigate the anti-tumor activity and safety of DKN-01 in Patients with Hepatocellular Carcinoma and WNT signaling Alterations: 2017-002468-41. Studiennummer des Sponsors: Dial-1. University Medical Center of the Johannes Gutenberg- University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002468-41, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

161. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase I/II Study of Lenalidomide in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia: 2009-017147-33. Studiennummer des Sponsors: AGMT_CMML1. AGMT gemeinnützige GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017147-33, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

162. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase I/II trial of lenalidomide combined with cyclophosphamide and intermediate dose dexamethasone in patients with primary (AL) systemic amyloidosis: 2006-007082-36. Studiennummer des Sponsors: RV178. Hellenic Oncology Cooperative Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007082-36, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

163. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase II Single Arm Study of the use of CODOX-M/IVAC with Rituximab (R-CODOX-M/IVAC) in the treatment of patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) or Burkitt's Lymphoma (BL) of Internat: 2005-003479-19. Studiennummer des Sponsors: UCL/05/134. University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003479-19, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

164. EU-Clinical Trials Register 0. A phase II study of ruxolitinib (INCB018424) to evaluate efficacy and safety in Patients with Proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): 2013-004370-10. Studiennummer des Sponsors: RUXO_LMMC-PRO_1401. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004370-10, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

165. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE II STUDY, COMPARING A DOSE-TITRATION REGIMEN OF FULVESTRANT WITH THE APPROVED DOSING REGIMEN IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE-RESPONSIVE ADVANCED BREAST CANCER (ABC): 2008-004988-19. Studiennummer des Sponsors: Fides. ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004988-19, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

166. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Of YM155 Plus Docetaxel in Subjects with Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma: 2009-015738-31. Studiennummer des Sponsors: 155-CL-034. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015738-31, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

167. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Of YM155 Plus Rituximab In Previously Treated Subjects With CD20-Positive B Cell Non-

Hodgkin's Lymphoma Who Are Ineligible For Or Have Previously Received: 2009-010777-20. Studiennummer des Sponsors: 155-CL-031. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010777-20, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

168. EU-Clinical Trials Register 0. A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking therapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma: 2009-011020-65. Studiennummer des Sponsors: EORTC21081. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011020-65, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

169. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase III, Multi-center, Randomized, Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Gemcitabine Alone vs. ON 01910.Na Combined with Gemcitabine in Patients with Previously Untreated Metas: 2012-003547-29. Studiennummer des Sponsors: 04-22. Onconova Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003547-29, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

170. EU-Clinical Trials Register 0. A phase III, randomized, open label, multicenter, controlled trial of niraparib versus physician's choice in previously-treated, HER2 negative, germline BRCA mutation-positive breast cancer patients: 2013-000684-85. Studiennummer des Sponsors: PR-30-5010-C. TESARO UK Limited, (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000684-85, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

171. EU-Clinical Trials Register 0. A randomised comparison of daily 25 mg versus 5 mg lenalidomide as maintenance therapy after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: 2007-003945-33. Studiennummer des Sponsors: RV-MM-PI-280. Gesellschaft für Medizinische Innovation -Hämatologie und Onkologie mbH (GMIHO) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003945-33, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

172. EU-Clinical Trials Register 0. A randomised controlled, open label, phase II pilot study comparing the toxicity of rituximab plus CHOP chemotherapy with rituximab plus CHOP chemotherapy and bortezomib in adults with newly diagno: 2006-003333-33. Studiennummer des Sponsors: JJ0606. Cardiff and Vale NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003333-33, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

173. EU-Clinical Trials Register 0. A randomised, prospective, open-label, multi-centre study comparing the efficacy and safety of conversion to Sirolimus in stable renal

transplant recipients with a cutaneous squamous cell carcinoma: 2005-004372-20. Studiennummer des Sponsors: 1.1(UK). Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004372-20, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

174. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: 2014-000323-25. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-024. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

175. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized Trial with factorial Design comparing Fulvestrant ± Lapatinib ± Aromatase Inhibitor in metastatic breast cancer progressing after Aromatase Inhibitor therapy: 2007-006031-30. Studiennummer des Sponsors: GIM8 OVER. CONSORZIO ONCOTECH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006031-30, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

176. EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, double-blind, dose finding, repeat dose Phase II multicentre study of ODX for the treatment of patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) and skeletal metastases: 2015-005666-37. Studiennummer des Sponsors: ODX-003. DexTech Medical AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005666-37, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

177. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Study of Adjuvant Lapatinib in Women with Early-Stage ErbB2 Overexpressing Breast Cancer: 2005-005186-10. Studiennummer des Sponsors: EGF105485. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005186-10, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

178. EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase II study to evaluate efficacy and tolerability of ODX (Osteodex) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC): 2014-002054-39. Studiennummer des Sponsors: ODX-002. DexTech Medical AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002054-39, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

179. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study with and without Enzastaurin in Combination with Docetaxel and Prednisone, Followed by Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment: 2008-004451-

30. Studiennummer des Sponsors: H6Q-MC-S032. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004451-30, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

180. EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, Investigator-and patient-blind, placebo-controlled, parallel group first in human and proof of concept study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of CLL442 in patients w: 2017-003495-31. Studiennummer des Sponsors: CCLL442X2201. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003495-31, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

181. EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, multicentre, phase III study of Erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first line, platinum-based chemotherapy for high-risk Stage I an: 2004-004333-34. Studiennummer des Sponsors: EORTC 55041. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004333-34, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

182. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast: 2014-001473-14. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-042. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

183. EU-Clinical Trials Register 0. A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cu: 2018-001708-12. Studiennummer des Sponsors: 4518000. Alcedis GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001708-12, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

184. EU-Clinical Trials Register 0. A Single-Arm Multi-Center Trial of Bendamustine given with Ofatumumab (BendOfa) in Patients With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 2009-017663-42. Studiennummer des Sponsors: GIMEMACLL0809. G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017663-42, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

185. EU-Clinical Trials Register 0. A THREE MONTH PROSPECTIVE OPEN LABEL STUDY OF THERAPY WITH FRAGMIN(r) (DALTEPARIN SODIUM INJECTION) IN CHILDREN WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH OR WITHOUT

MALIGNANCIES: 2016-000394-21. Studiennummer des Sponsors: A6301094. Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000394-21, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

186. EU-Clinical Trials Register 0. Allogeneic adipose tissue-derived stromal/stem cell therapy in patients with ischemic heart disease and heart failure: 2015-001560-19. Studiennummer des Sponsors: CSCC-ASC2. Department of Cardiology, Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001560-19, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

187. EU-Clinical Trials Register 0. An open label multicentric phase II study of Panitumumab (Vectibix(r)) in cutaneous squamous cell carcinoma (SCC): 2009-015237-76. Studiennummer des Sponsors: LUC 09-002. Centre du Cancer des Cliniques Universitaires Saint-Luc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015237-76, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

188. EU-Clinical Trials Register 0. An open, multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line therapy for patients with relapsed or refracto: 2010-022253-42. Studiennummer des Sponsors: CTU10.041/BRd. Kantonsspital St. Gallen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022253-42, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

189. EU-Clinical Trials Register 0. An open, randomized clinical phase I/II trial to investigate maximum tolerated dose, efficacy, and safety of lenalidomide/low-dose dexamethasone in combination with continuous oral cyclophosphamide: 2008-003829-16. Studiennummer des Sponsors: RV-MM-DSMM-0279. GMIHO - Gesellschaft für medizinische Innovation Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003829-16, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

190. EU-Clinical Trials Register 0. An open-label study to investigate the pharmacodynamics of a repeat dose regimen of bevacizumab (10mg/kg q2w) and escalating repeat doses of pazopanib in renal cell carcinoma: 2008-005053-38. Studiennummer des Sponsors: VDF111687. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005053-38, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

191. EU-Clinical Trials Register 0. AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODY(tm) THERAPEUTIC, CX-072, AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH YERVOY(r) (IPILIMUMAB) OR WITH ZELBORAF(r) (VEMURAFENIB) IN SUBJ: 2016-002490-36. Studiennummer des Sponsors: CTMX-M-072-001. CytomX Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

192. EU-Clinical Trials Register 0. An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage: 2011-000874-67. Studiennummer des Sponsors: NO25390. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000874-67, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

193. EU-Clinical Trials Register 0. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective randomized open blinded end point (PROBE) study-the CARAVAGGIO study: 2016-003093-40. Studiennummer des Sponsors: FADOI_032016. FONDAZIONE FADOI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003093-40, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

194. EU-Clinical Trials Register 0. Apixaban for treatment of venous thrombosis in patients with cancer: 2014-005439-15. Studiennummer des Sponsors: CAP. Akershus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005439-15, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

195. EU-Clinical Trials Register 0. Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BVD) in the treatment of relapsed or refractory Multiple Myeloma: 2010-020072-33. Studiennummer des Sponsors: BVD-CLEM 01-10. AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020072-33, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

196. EU-Clinical Trials Register 0. Dalteparin Sodium Injection (Fragmin(r)), Multicenter, Open Label, Single-arm, Long Term (52 weeks) Study for Understanding Safety and Efficacy in Subjects with Malignancies and Symptomatic Venous Th: 2008-005236-32. Studiennummer des Sponsors: FRAG-A001-401. Eisai Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005236-32, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

197. EU-Clinical Trials Register 0. Dose-finding study of lenalidomide as maintenance therapy in multiple myeloma after allogeneic stem cell transplantation: 2007-003784-42. Studiennummer des Sponsors: RV-MM-PI-278. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003784-42, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

198. EU-Clinical Trials Register 0. Effect of infliximab on inflammatory and fibrous lesions in patients with intestinal Crohn's disease: 2006-004784-58. Studiennummer des Sponsors: MRI-0143. University of Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004784-58, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
199. EU-Clinical Trials Register 0. Efficacy and safety of single agent pan-HER inhibitor Dacomitinib in the treatment of locally advanced unresectable or metastatic squamous cell cancer of the skin or with clinical contraindication: 2014-002175-28. Studiennummer des Sponsors: DACOMINT14. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002175-28, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
200. EU-Clinical Trials Register 0. Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma: 2010-019260-37. Studiennummer des Sponsors: CCRC_2010/001. Cork Cancer Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019260-37, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
201. EU-Clinical Trials Register 0. Extended schedule, escalated dose Temozolomide versus Dacarbazine in Stage IV Metastatic Melanoma: A Randomized Phase III Study of the EORTC Melanoma Group: 2004-000654-23. Studiennummer des Sponsors: EORTC 18032. EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000654-23, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
202. EU-Clinical Trials Register 0. Feasibility study of R-CHOP plus bevacizumab in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): 2006-003844-41. Studiennummer des Sponsors: 2719. Royal Marsden NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003844-41, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
203. EU-Clinical Trials Register 0. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group: 2004-002245-12. Studiennummer des Sponsors: EORTC 18021. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
204. EU-Clinical Trials Register 0. Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: 2014-002749-23. Studiennummer des Sponsors: AGMT_MM-1/EMN-13. AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002749-23, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

205. EU-Clinical Trials Register 0. Lenalidomide (Revlimid(r)), Adriamycin and Dexamethasone (RAD) as an Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by a Risk-Defined Transplant Strategy and Lenalidomide Maintenance: 2008-000007-28. Studiennummer des Sponsors: DSMMXII. Universitätsklinikum Würzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000007-28, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

206. EU-Clinical Trials Register 0. Lenalidomide and Dexamethasone for treatment of patients with acute myeloma (light chain)-induced renal failure: 2008-006497-15. Studiennummer des Sponsors: LD. Wilhelminen Krebsforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006497-15, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

207. EU-Clinical Trials Register 0. Lenalidomide maintenance following tandem autologous stem cell and non myeloablative allogeneic transplantation for patients with multiple myeloma <= 66 years who have been treated in or according: 2005-003891-39. Studiennummer des Sponsors: HOVON 76 MM. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003891-39, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

208. EU-Clinical Trials Register 0. Lenalidomide maintenance therapy in patients with MDS or AML with cytogenetic abnormalities involving monosomy 5 or del5q after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): 2007-002433-37. Studiennummer des Sponsors: TUD-LENAMA-022. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002433-37, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

209. EU-Clinical Trials Register 0. Multicenter Phase II Study of Bendamustine, Velcade (Bortezomib) and Dexamethasone (BVD) in the treatment of elderly patients (> or =65 years) with multiple myeloma in 1st relapse or refractory to: 2009-012359-91. Studiennummer des Sponsors: IFM 2009-01. Intergroupe Francophone du Myélome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012359-91, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

210. EU-Clinical Trials Register 0. Multicenter Phase II Study: Bendamustine plus Bortezomib plus Dexamethasone in the treatment of stage II/III relapsed or refractory multiple myeloma: 2008-006421-13. Studiennummer des Sponsors: BBD. Wilhelminen Krebsforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006421-13, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

211. EU-Clinical Trials Register 0. Multicenter, pilot study to assess the safety and efficacy of Lenalidomide and Ofatumumab combination (Lenofa) in chronic lymphocytic leukemia

(CLL) patients relapsed or refractory after fludarab: 2012-000634-20. Studiennummer des Sponsors: LENOFA01. A.O. UNIVERSITARIA INTEGRATA DI VERONA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000634-20, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

212. EU-Clinical Trials Register 0. OFATUMUMAB-BENDAMUSTINE FOR RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT LYMPHOMA: A MULTICENTER PHASE 2 TRIAL: 2012-005338-13. Studiennummer des Sponsors: ONC-2011-004. Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

213. EU-Clinical Trials Register 0. Optimising Renal outcome in Myeloma renal failure A pilot study of Thalidomide, Bendamustine, and Dexamethasone (TBD) vs Bortezomib, Bendamustine, and Dexamethasone (BBD) in patients with renal fa: 2012-003947-31. Oxford University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003947-31, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

214. EU-Clinical Trials Register 0. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta(tm)) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer: 2008-001032-12. Studiennummer des Sponsors: PANTHERA. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001032-12, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

215. EU-Clinical Trials Register 0. Phase I (II) study of the combination of lenalidomide and alemtuzumab in patients with chemotherapy refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): 2007-007434-20. Studiennummer des Sponsors: RV0272. Department of Hematology, Karolinska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007434-20, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

216. EU-Clinical Trials Register 0. Phase II Lap/Epi: Phase II evaluation of the combination of epirubicin and lapatinib in Her-2 positive, Topoisomerase II alpha positive, metastatic breast cancer: 2011-005002-30. Studiennummer des Sponsors: ICORG09-13. ICORG-the All Ireland co-operative Oncology Research group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005002-30, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

217. EU-Clinical Trials Register 0. Phase II Randomized Double Blind Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy of ABR-215050 in Asymptomatic Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. Final Protocol dated 2: 2007-003470-26.

Studiennummer des Sponsors: 07TASQ08. Active Biotech Research AB (Hrsg.).
Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003470-26, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

218. EU-Clinical Trials Register 0. Phase II Study of Nivolumab in Patients with Locally Advanced/ Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: 2016-002811-16.
Studiennummer des Sponsors: CA209-587. Universitätsklinik für Dermatologie Paracelsus Medizinische Privatuniversität (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002811-16, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

219. EU-Clinical Trials Register 0. Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin: 2016-002076-28. Studiennummer des Sponsors: P151202. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

220. EU-Clinical Trials Register 0. PHASE II STUDY ON PEMETREXED IN ADVANCED AND/OR RECURRENT CERVICAL CANCER: 2006-005626-24.
Studiennummer des Sponsors: 1247. POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005626-24, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

221. EU-Clinical Trials Register 0. Prospective multicenter phase I-II pilot trial to evaluate efficacy and safety of treatment with Lenalidomide plus R-CHOP21 (LR-CHOP21) for elderly patients with untreated Diffuse Large B-Cell Lymph: 2007-003560-21.
Studiennummer des Sponsors: REAL 07 CC5013 STUDY ID LR-CHOP21. GIMURELL (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003560-21, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

222. EU-Clinical Trials Register 0. Prospectively randomized phase III study of an individualized sensitivity-directed combination chemotherapy versus DTIC as first-line treatment in stage IV metastatic melanoma: 2008-001686-28. Studiennummer des Sponsors: 101.321-13/07. Universität Würzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001686-28, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

223. EU-Clinical Trials Register 0. Randomised controlled multicentre study of albumin replacement therapy in septic shock: 2018-001874-89. Studiennummer des Sponsors: ZKSJ0112_ARISS. Friedrich-Schiller-Universität Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001874-89, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

224. EU-Clinical Trials Register 0. Randomized phase II study of brostallicin (PNU-166196A) versus doxorubicin as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: 2006-001861-40. Studiennummer des Sponsors: BRTA-0100-015 (EORTC 62061). SYSTEMS MEDICINE, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001861-40, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

225. EU-Clinical Trials Register 0. Randomized phase III trial on Trabectedin (ET-743) vs clinician's choice chemotherapy in recurrent ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancers of BRCA mutated or BRCAness phenotype patients: 2015-004472-30. Studiennummer des Sponsors: MITO23. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004472-30, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

226. EU-Clinical Trials Register 0. Randomized three arm phase III trial on induction treatment with a fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and bevacizumab-based chemotherapy for 24 weeks followed by maintenance treatment with a fluoropyr: 2008-007974-39. Studiennummer des Sponsors: AIO-KRK-0207. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007974-39, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

227. EU-Clinical Trials Register 0. Randomized, multicenter, double-blind, phase 3 trial of Tavocept versus Placebo in patients with newly diagnosed or relapsed advanced (stage IIIB/IV) primary adenocarcinoma of the lung treated with: 2009-012983-14. Studiennummer des Sponsors: DMS32212R. BioNumerik Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012983-14, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

228. EU-Clinical Trials Register 0. Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated with Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003112-31, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

229. EU-Clinical Trials Register 0. Safety and preliminary efficacy study of infusing mesenchymal stem cells derived from bone marrow for treating Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: 2017-000606-37. Studiennummer des Sponsors: MesenSistem-EB. Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario La Paz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000606-37, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

230. EU-Clinical Trials Register 0. SALVAGE TREATMENT WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (LEN-DEX) IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL): 2008-000044-14. Studiennummer des Sponsors: LEN DEX MCL 07. IIL INTERGRUPPO ITALIANO LINFOMI ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000044-14, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
231. EU-Clinical Trials Register 0. Squamous cell carcinoma prevention in organ transplant recipients using topical treatments: a feasibility study (SPOT): 2013-000893-32. Studiennummer des Sponsors: 008171BLT. Queen Mary University of London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000893-32, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
232. EU-Clinical Trials Register 0. Stem Cell therapy in IschEmic Non-treatable Cardiac disease - SCIENCE: 2015-002929-19. Studiennummer des Sponsors: SCIENCE. Department of Cardiology, Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002929-19, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
233. EU-Clinical Trials Register 0. The ARRIVE Study (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy (Reduction of Cardio: 2006-003622-29. Studiennummer des Sponsors: BAYe4465/IMPACT12198. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003622-29, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
234. EU-Clinical Trials Register 0. The combination of Lenalidomide and Dexamethasone with or without intensification by high-dose Melphalan in the treatment of multiple myeloma: 2008-004083-39. Studiennummer des Sponsors: DSMM_XIII. GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004083-39, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
235. EU-Clinical Trials Register 0. THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE (Revlimid(r)) MONOTHERAPY IN RED BLOOD CELL TRANSFUSION DEPENDENT SUBJECTS WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH A DEL (5q) CYTOGENETIC ABNORMALITY: 2004-005101-29. Studiennummer des Sponsors: KCH-MDS-04-1.0. King's College Hospital NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005101-29, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

236. EU-Clinical Trials Register 0. TRastuzumab in HER2-negative Early breast cancer as Adjuvant Treatment for Circulating Tumor Cells (CTC) ("Treat CTC" trial): 2009-017485-23. Studiennummer des Sponsors: EORTC90091-10093. EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017485-23, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
237. EU-Clinical Trials Register 0. Treatment with Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplantation or Conventional Chemotherapy OSHO: 2008-001885-96. Studiennummer des Sponsors: RBP-01/08. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001885-96, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
238. PharmnetBund 0000. A PHASE 2 STUDY OF REGN2810, A FULLY HUMAN MONOCLONAL ANTIBODY TO PROGRAMMED DEATH - 1 (PD-1), IN PATIENTS WITH ADVANCED CUTANEOUS SQUAMOUS CELL CARCINOMA: 2016-000105-36. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1540. Regeneron Pharmaceuticals, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
239. PharmnetBund 0. A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC): 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: 3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
240. PharmnetBund 0. A PHASE 2, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, ACTIVE- CONTROL, PARALLEL-GROUP STUDY TO DETERMINE THE SAFETY OF AND TO SELECT A TREATMENT REGIMEN OF CC-4047 EITHER AS SINGLE-AGENT OR IN COMBINATION WITH PREDNISONE TO STUDY FURTHER IN SUBJECTS WITH MYELOFIBROSIS WITH MYELOID METAPLASIA: 2006-004553-17. Studiennummer des Sponsors: CC-4047-MMM-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
241. PharmnetBund 0. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tasquinimod in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer: 2010-021870-12. Studiennummer des Sponsors: 10TASQ10. Active Biotech, A.B. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
242. PharmnetBund 0. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (LA cSCC) (KEYNOTE-630): 2018-001974-76. Studiennummer des

Sponsors: MK-3475-630. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

243. PharmnetBund 0. A PHASE 3B, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, BLIND EVALUATOR (PROBE) STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF (LMW) HEPARIN/EDOXABAN VERSUS DALTEPARIN IN VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED WITH CANCER: 2014-004708-30. Studiennummer des Sponsors: DU176b-D-U311. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

244. PharmnetBund 0. A phase I/II multicenter, open-label Study of DKN-01 to investigate the anti-tumor activity and safety of DKN-01 in Patients with Hepatocellular Carcinoma and WNT signaling Alterations: 2017-002468-41. Studiennummer des Sponsors: Dial-1. University Medical Center of the Johannes Gutenberg- University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

245. PharmnetBund 0. A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking therapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma: 2009-011020-65. Studiennummer des Sponsors: EORTC21081. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

246. PharmnetBund 0. A Phase III, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil (600mg every 8 hours) Versus Vancomycin Plus Aztreonam in the Treatment of Patients With Complicated Bacterial Skin and soft Tissue Infections With Evidence of Systemic Inflammatory Response or Underlying Comorbidities: 2011-004013-16. Studiennummer des Sponsors: D3720C00001. AstraZeneca, A.B. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

247. PharmnetBund 0. A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: 2014-000323-25. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-024. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

248. PharmnetBund 0. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Study of Adjuvant Lapatinib in Women with Early-Stage ErbB2 Overexpressing Breast Cancer: 2005-005186-10. Studiennummer des Sponsors: EGF105485. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

249. PharmnetBund 0. A THREE MONTH PROSPECTIVE OPEN LABEL STUDY OF THERAPY WITH FRAGMIN(r) (DALTEPARIN SODIUM INJECTION) IN CHILDREN WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH OR WITHOUT MALIGNANCIES: 2016-000394-21. Studiennummer des Sponsors: FRAG-A001-201(A6301094). Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

250. PharmnetBund 0. An open, multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line therapy for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 2010-022253-42. Studiennummer des Sponsors: CTU10.041/BRd. Kantonsspital St. Gallen (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

251. PharmnetBund 0. An open, randomized clinical phase I/II trial to investigate maximum tolerated dose, efficacy, and safety of lenalidomide/low-dose dexamethasone in combination with continuous oral cyclophosphamide compared to lenalidomide/low-dose dexamethasone combined with single cyclophosphamide doses IV in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: 2008-003829-16. Studiennummer des Sponsors: RV-MM-DSMM-0279. GMIHO - Gesellschaft für medizinische Innovation Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

252. PharmnetBund 0. An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage IIIC or Stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations: 2011-000874-67. Studiennummer des Sponsors: NO25390. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

253. PharmnetBund 0. Einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie zur Untersuchung der klinischen Aktivität und Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Cetuximab bei Studienteilnehmern mit nicht resezierbarem Plattenepithelkarzinom im Stadium III oder IV: 2018-001708-12. Studiennummer des Sponsors: 4518000. Alcedis GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

254. PharmnetBund 0. Incidence of squamous cell carcinoma and other skin neoplasia in subjects with actinic keratosis treated with ingenol disoxate gel 0.018% or 0.037%, or vehicleA phase 3 trial to compare the incidence of SCC and other skin neoplasia on skin areas treated with ingenol disoxate gel or vehicle gel for actinic keratosis on face and chest or scalp: 2017-000228-85. Studiennummer des Sponsors: LP0084-1369. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

255. PharmnetBund 0. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group: 2004-002245-12. Studiennummer des Sponsors: EORTC 18021. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
256. PharmnetBund 0. Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: 2014-002749-23. Studiennummer des Sponsors: AGMT_MM-1/EMN-13. AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
257. PharmnetBund 0. Lenalidomide (Revlimid(r)), Adriamycin and Dexamethasone (RAD) as an Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by a Risk-Defined Transplant Strategy and Lenalidomide Maintenance - A Multicenter Phase II Trial by Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom: 2008-000007-28. Studiennummer des Sponsors: DSMMXII. Universitätsklinikum Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
258. PharmnetBund 0. Lenalidomide and Dexamethasone for treatment of patients with acute myeloma (light chain)-induced renal failure: 2008-006497-15. Studiennummer des Sponsors: LD. Wilhelminen Krebsforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
259. PharmnetBund 0. Lenalidomide maintenance therapy in patients with MDS or AML with cytogenetic abnormalities involving monosomy 5 or del5q after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): 2007-002433-37. Studiennummer des Sponsors: TUD-LENAMA-022. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
260. PharmnetBund 0. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta(TM)) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer: 2008-001032-12. Studiennummer des Sponsors: PANTHERA. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
261. PharmnetBund 0. Prospective multicenter dose finding phase II pilot trial to evaluate efficacy and safety of treatment with Lenalidomide puls R-CHOP21 (LR-CHOP21) for elderly patients with untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): 2007-003560-21. Studiennummer des Sponsors: LR-CHOP21. Gruppo Italiano Multiregionale per lo studio dei Linfomi e delle Leucemie Onlus (GIMURELL) (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

262. PharmnetBund 0. Prospectively randomized phase III study of an individualized sensitivity-directed combination chemotherapy versus DTIC as first-line treatment in stage IV metastatic melanoma: 2008-001686-28. Studiennummer des Sponsors: 101.321-13/07. Universität Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

263. PharmnetBund 0. Randomized phase II study of brostallicin (PNU-166196A) versus doxorubicin as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: 2006-001861-40. Studiennummer des Sponsors: BRTA-0100-015 (EORTC 62061). SYSTEMS MEDICINE, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

264. PharmnetBund 0. Randomized three arm phase III trial on induction treatment with a fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and bevacizumab-based chemotherapy for 24 weeks followed by maintenance treatment with a fluoropyrimidine and bevacizumab vs. bevacizumab alone vs. no maintenance treatment and reinduction in case of progression for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: 2008-007974-39. Studiennummer des Sponsors: AIO-KRK-0207. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

265. PharmnetBund 0. Stammzelltherapie bei ischämischer, nicht behandelbarer Herzerkrankung - SCIENCE: 2015-002929-19. Studiennummer des Sponsors: SCIENCE. Department of Cardiology, Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

266. PharmnetBund 0. The combination of Lenalidomide and Dexamethasone with or without intensification by high-dose Melphalan in the treatment of multiple myeloma: 2008-004083-39. Studiennummer des Sponsors: DSMM_XIII. GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

267. PharmnetBund 0. TRastuzumab in HER2-negative Early breast cancer as Adjuvant Treatment for Circulating Tumor Cells (CTC) ("Treat CTC" trial): 2009-017485-23. Studiennummer des Sponsors: EORTC90091-10093. EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

268. PharmnetBund 0. Treatment with Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplantation or Conventional Chemotherapy OSHO #077: 2008-001885-96. Studiennummer des Sponsors: RBP-01/08. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

269. WHO ICTRP 2012. A Multi-Centre Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of HDP 99.0006 in Patients with Actinic Keratosis: 2006-005525-33. Studiennummer des Sponsors: HDP606 HDP 606. Heidelberg Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005525-33-DE>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

270. WHO ICTRP 2012. A randomised, double-blinded parallel group study to compare efficacy and tolerability of topically applied Baceca and Tazarotene against placebo and Tazarotene in patients with basal cell carcinoma - N/A: 2005-001474-27. Studiennummer des Sponsors: Baceca-030-BCC. TopoTarget A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001474-27-DK>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

271. WHO ICTRP 2012. A randomised, prospective, open-label, multi-centre study comparing the efficacy and safety of conversion to Sirolimus in stable renal transplant recipients with a cutaneous squamous cell carcinoma. - RESCUE: 2005-004372-20. Studiennummer des Sponsors: 1.1(UK) 98226084. Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004372-20-GB>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

272. WHO ICTRP 2012. Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma: 2010-019260-37. Studiennummer des Sponsors: CCRC_2010/001. Cork Cancer Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019260-37-IE>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

273. WHO ICTRP 2013. A prospective pilot trial of sentinel node biopsy for high risk non melanoma skin cancer. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12611000712909 no secondary ID. Charities/Societies/Foundations Sydney Head and Neck Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000712909>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

274. WHO ICTRP 2013. Risk of Skin Cancer on Skin Areas Treated with Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003112-31-GB>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

275. WHO ICTRP 2014. Immunosuppression dose reduction to prevent development of aggressive skin cancer after kidney transplantation. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12614000864628 no secondary ID. Individual Robert Peter Carroll (Hrsg.).

Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000864628>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

276. WHO ICTRP 2014. Skin cancer prevention in people who have had organ transplants by the use of treatment creams to get rid of actinic keratosis skin lesions (cancer precursors)- does this work?: 2013-000893-32. Studiennummer des Sponsors: 008171BLT SK2007. Queen Mary University of London (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000893-32-GB>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

277. WHO ICTRP 2014. Surgery without radiotherapy as treatment for low risk cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12611001159943 no secondary ID. Charities/Societies/Foundations Sydney Head and Neck Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001159943>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

278. WHO ICTRP 2015. A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Liver Cirrhosis: NCT01877759. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BM/2013/LS/01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01877759>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

279. WHO ICTRP 2015. An Open-Label Safety Study of API 31510 in a Topical Cream for in Situ Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (SCCIS): NCT00652080. Studiennummer des Sponsors: CTL0408. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00652080>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

280. WHO ICTRP 2015. Clinical Study Assessment of SR-T100 Topical Gel Against Actinic Keratosis: NCT02085395. Studiennummer des Sponsors: MCCD06003A. G&E Herbal Biotechnology Co., LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085395>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

281. WHO ICTRP 2015. Clinical Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMMNC in Retinitis Pigmentosa: NCT01914913. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BMRP/2013//01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01914913>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

282. WHO ICTRP 2015. Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy BMMNC in Cerebellar Ataxia: NCT01958177. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BMCA/2013//01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958177>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
283. WHO ICTRP 2015. Comparison of Two Schemes of Cryosurgery and Imiquimod Combination Treatment for Basal Cell Carcinoma: NCT01212549. Studiennummer des Sponsors: 524270910. University of Ioannina (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212549>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
284. WHO ICTRP 2015. Determine the Efficacy of Topical Tretinoin Cream for the Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00007631. Studiennummer des Sponsors: 402. Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00007631>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
285. WHO ICTRP 2015. Dose-Ranging Safety and Efficacy Study of Topical Creams Containing API 31510 for the Treatment of in Situ Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT00605709. Studiennummer des Sponsors: CTL0208. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00605709>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
286. WHO ICTRP 2015. Effect of Sorafenib or Regorafenib on P63 Expression and Keratinocyte Differentiation in Human Skin: NCT01466504. Studiennummer des Sponsors: D11004. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466504>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
287. WHO ICTRP 2015. Efficacy and safety of topical SR-T100® gel in the treatment of human cutaneous squamous cell carcinoma in situ (actinic keratosis and Bowen's disease). Studiennummer des Sponsors: ISRCTN30540872 MCCD06003A. G&E Herbal Biotech (Taiwan) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN30540872>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
288. WHO ICTRP 2015. Gefitinib and PEG-Interferon Alfa-2a in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Skin Cancer: NCT00423397. Studiennummer des Sponsors: UCSD-051205 ZENECA-IRUSIRES0488 CDR0000521454 CDR0000521454 UCSD-051205 ZENECA-IRUSIRES0488. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00423397>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

289. WHO ICTRP 2015. Hypofractionated Radiotherapy for Nonmelanoma Skin Cancer: NCT02080962. Studiennummer des Sponsors: 399/2010. Barretos Cancer Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02080962>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

290. WHO ICTRP 2015. Improving Sun-Protective Behaviors and Skin Self-Examinations Among African Americans: NCT02417948. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-00481 CASE1615 P30CA043703. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417948>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

291. WHO ICTRP 2015. Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer: NCT00002947. Studiennummer des Sponsors: YALE-HIC-9041 NCI-G97-1154 CDR0000065414 CDR0000065414 NCI-G97-1154 YALE-HIC-9041. Yale University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002947>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

292. WHO ICTRP 2015. Irinotecan in Treating Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors: NCT00004922. Studiennummer des Sponsors: CDR0000067605 NCI-G00-1683 99-041 99-041 CDR0000067605 NCI-G00-1683. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004922>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

293. WHO ICTRP 2015. Isolated Limb Perfusion With Melphalan in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma or Sarcoma: NCT02507076. Studiennummer des Sponsors: NCI-2013-01218 11-103 11-12-411 P30CA013330. Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02507076>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

294. WHO ICTRP 2015. Microarray Analysis of microRNA Expression Profiles in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT01500954. Studiennummer des Sponsors: MicroRNA7. Ruhr University of Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01500954>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

295. WHO ICTRP 2015. Nelfinavir in Treating Patients With Metastatic, Refractory, or Recurrent Solid Tumors: NCT00436735. Studiennummer des Sponsors: NCI-07-C-0047 NCI-P6880 070047,CDR0000529905. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar

unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436735>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

296. WHO ICTRP 2015. Oblimersen in Treating Patients With Merkel Cell Carcinoma: NCT00079131. Studiennummer des Sponsors: 03-105 CDR0000354418 NCI-5907 MSKCC-03105 N01CM62207 N01CM62206 NCI-2012-01446 03-105 CDR0000354418 MSKCC-03105 N01CM62206 N01CM62207 NCI-2012-01446 NCI-5907. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079131>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

297. WHO ICTRP 2015. Panitumumab (Vectibix®) in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (SCC): NCT01129154. Studiennummer des Sponsors: Luc09-002. Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01129154>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

298. WHO ICTRP 2015. Phase I/II Study of Postoperative Adjuvant Chemoradiation for Advanced-Stage Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCCHN): NCT01465815. Studiennummer des Sponsors: NCI-2011-01225 6901(5466). OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465815>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

299. WHO ICTRP 2015. Photodynamic Therapy Using Aminolevulinic Acid in Treating Patients With Skin Cancer: NCT00747903. Studiennummer des Sponsors: DUSA-PDT-BCC-06 CDR0000613601. Laser and Skin Surgery Center of New York (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747903>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

300. WHO ICTRP 2015. Photodynamic Therapy Using Methyl-5-Aminolevulinate Hydrochloride Cream in Determining Pain Threshold in Patients With Skin Cancer: NCT01292668. Studiennummer des Sponsors: NCI-2010-02319 I175410. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292668>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

301. WHO ICTRP 2015. Quality of Life in Patients With Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00518037. Studiennummer des Sponsors: 1253-006. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00518037>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

302. WHO ICTRP 2015. Role of microRNA in the Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT01143311. Studiennummer des Sponsors: 09-PP-05. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01143311>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
303. WHO ICTRP 2015. S0331: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer: NCT00068783. Studiennummer des Sponsors: S0331 U10CA032102 CDR0000328120 NCI-2012-03182 CDR0000328120 NCI-2012-03182 S0331 U10CA032102. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068783>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
304. WHO ICTRP 2015. S9716: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer: NCT00003549. Studiennummer des Sponsors: U10CA032102 S9716 CDR0000066606 CDR0000066606 S9716 U10CA032102. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003549>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
305. WHO ICTRP 2015. Safety and Efficacy of BMMNC in Multiple Sclerosis (MS): NCT01883661. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BM/2013/MS/01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01883661>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
306. WHO ICTRP 2015. Safety and Efficacy of BMMNC in Patients With Chronic Renal Failure: NCT01876017. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BMCRF/2013//01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876017>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
307. WHO ICTRP 2015. Safety and Efficacy of BMMNC in Patients With Mental Retardation: NCT01908400. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BMMR/2013//01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01908400>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
308. WHO ICTRP 2015. Stem cell therapy in heart failure: 2015-001560-19. Studiennummer des Sponsors: CSCC-ASC2. Department of Cardiology, Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001560-19-DK>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

309. WHO ICTRP 2015. Study of Cetuximab in Squamous Cell Carcinoma of the Skin Expressing EGFR: NCT00240682 / 2005-001098-82. Centre Hospitalier of Chartres (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00240682>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

310. WHO ICTRP 2015. Study of HF10 in Patients With Refractory Head and Neck Cancer or Solid Tumors With Cutaneous and/or Superficial Lesions: NCT01017185. Studiennummer des Sponsors: M06-10083. Takara Bio Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017185>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

311. WHO ICTRP 2015. Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Cutaneous Squamous Cell Carcinoma In Situ: NCT00329121. Studiennummer des Sponsors: PEP005-008. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00329121>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

312. WHO ICTRP 2015. T4N5 Liposomal Lotion in Preventing The Recurrence of Nonmelanoma Skin Cancer in Patients Who Have Undergone a Kidney Transplant: NCT00089180. Studiennummer des Sponsors: UAB-0323 CDR0000378098 N01CN15136 NCI-2012-02619. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089180>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

313. WHO ICTRP 2015. Tissue Engineered Nasal Cartilage for Reconstruction of the Alar Lobule: NCT01242618. Studiennummer des Sponsors: TpP-I-2010-002. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01242618>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

314. WHO ICTRP 2015. Two Studies to Determine if Verteporfin PDT is Effective & Safe in Treating Multiple Basal Cell Carcinoma of the Skin: NCT00049959. Studiennummer des Sponsors: VFIMBCC01andVFIMBCC02 VFI MBCC 01 and VFI MBCC 02. QLT Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049959>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

315. WHO ICTRP 2016. A Prospective Study Investigating the Impact of Definitive Chemoradiation in Locally and/or Regionally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Skin. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12607000534482 no secondary ID. Michelle Nottage (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000534482>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

316. WHO ICTRP 2016. Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on nonmelanoma skin cancer incidence and actinic keratoses in renal transplant recipients: a randomised controlled trial. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12612000628842 no secondary ID. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000628842>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

317. WHO ICTRP 2016. Establishing a Repository of Blood and DNA Samples From People With Sickle Cell Disease (Comprehensive Sickle Cell Centers Collaborative Genotype-Phenotype Database and Sample Repository): NCT00528203. Studiennummer des Sponsors: U54HL070587 517. National Heart, Lung, and Blood Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528203>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

318. WHO ICTRP 2016. Investigation of Desmoplastic Squamous Cell Carcinoma: NCT02717936. Studiennummer des Sponsors: DESMOPEK1. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717936>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

319. WHO ICTRP 2016. New Strategies Against Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02672254. Studiennummer des Sponsors: FPT-2016.11. Corporacion Parc Tauli (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02672254>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

320. WHO ICTRP 2016. ONTRAC: Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on incidence of nonmelanoma skin cancer and actinic keratoses: a randomised controlled trial (Oral Nicotinamide To Reduce Actinic Cancer). Studiennummer des Sponsors: ACTRN12612000625875 no secondary ID. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000625875>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

321. WHO ICTRP 2016. Photodynamic Therapy Using Blue Light or Red Light in Treating Basal Cell Carcinoma in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome: NCT02258243. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02037 CASE2614 CASE2614 P30CA043703. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258243>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

322. WHO ICTRP 2016. Temsirolimus and Vinorelbine Ditartrate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumors: NCT01155258. Studiennummer des Sponsors: NCI-2010-01382 OC-09-6. University of Southern California (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155258>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

323. WHO ICTRP 2016. Treatment of Solid Tumors With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC): NCT01984892. Studiennummer des Sponsors: BB-43984 GCO13-1687. Nina Bhardwaj (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984892>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

324. WHO ICTRP 2017. A clinical study on the treatment for invasive skin carcinoma by Mohs surgery. Studiennummer des Sponsors: ChiCTR-ONRC-13003627 no secondary ID. Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONRC-13003627>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

325. WHO ICTRP 2017. A Phase II, Open-Labeled, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000594-37-ES>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

326. WHO ICTRP 2017. A Trial of Erlotinib + Radiotherapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT00369512. Studiennummer des Sponsors: F060106002. University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00369512>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

327. WHO ICTRP 2017. An open label multicentric phase II study of Panitumumab (Vectibix®) in cutaneous squamous cell carcinoma (SCC): 2009-015237-76. Studiennummer des Sponsors: LUC09-002 notapplicable. Centre du Cancer des Cliniques Universitaires Saint-Luc (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015237-76-BE>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

328. WHO ICTRP 2017. Clinical efficacy and safety of photodynamic therapy on skin squamous cell carcinoma in situ and superficial basal cell carcinoma. Studiennummer des Sponsors: ChiCTR-ONC-13003625 no secondary ID. Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-13003625>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

329. WHO ICTRP 2017. Comparison of Elective Lymph Node Treatment Versus Clinical Observation in the Absence of Palpable Lymph Nodes for High Risk Skin Squamous Cell Carcinoma (SCC): NCT01252329. Studiennummer des Sponsors: PRO10030462. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01252329>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

330. WHO ICTRP 2017. Correlation Between Skin Carotenoid Levels and Previous History of Skin Cancer: NCT00836342. Studiennummer des Sponsors: 2008-P-002240. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00836342>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

331. WHO ICTRP 2017. Dasatinib in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Squamous Cell Skin Cancer or RAI Stage 0-I Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT00563290. Studiennummer des Sponsors: NCI-2009-00226 CDR0000576527 OSU-07070 OSU07070 7813 P30CA016058 N01CM00070. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00563290>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

332. WHO ICTRP 2017. Electronic Brachytherapy (eBx)-Mohs Matched Pair - Cohort Study A Multi-Center Retrospective-Pro prospective Matched Pairs Cohort Study to Assess Long-term Clinical Outcomes of Non-melanoma Skin Cancer Patients Treated With eBx Compared to Non-melanoma Skin Cancer Patients Treated With Mohs Surgery: NCT03024866. Studiennummer des Sponsors: CTPR-0014. Xofig, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03024866>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

333. WHO ICTRP 2017. Evaluation Of The Importance Of Risk-Factor Adjustment For Assessing The Relationship Between Voriconazole Utilization And The Development Of Non-Melanoma Skin Cancer Among Lung And Heart/Lung Transplant Patients, 2002-2009g: NCT01480219. Studiennummer des Sponsors: A1501098. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01480219>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

334. WHO ICTRP 2017. Gefitinib in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery and/or Radiation Therapy for Locally Advanced or Recurrent Squamous Cell Skin Cancer: NCT00126555. Studiennummer des Sponsors: 2004-0204 NCI-2012-02893. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00126555>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

335. WHO ICTRP 2017. Itch and Pain Characteristics in Skin Carcinomas: NCT03290989. Studiennummer des Sponsors: PRURITCC. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290989>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

336. WHO ICTRP 2017. Merkel Positron Emission Tomography (PET) Protocol: NCT01013779. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12610000480088 TROG09.03. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01013779>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

337. WHO ICTRP 2017. Oral Rigosertib for Squamous Cell Carcinoma: NCT01807546. Studiennummer des Sponsors: COMIRB13-0116 Onconova09-09. Onconova Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807546>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

338. WHO ICTRP 2017. Photodynamic Therapy for Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Situ: NCT03025724. Studiennummer des Sponsors: 897494. Rhode Island Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025724>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

339. WHO ICTRP 2017. Photon/Proton Radiation Therapy for Carcinoma of the Skin of the Head and Neck: NCT00797043. Studiennummer des Sponsors: UFPTI0606-SK01. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00797043>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

340. WHO ICTRP 2017. Recombinant Interleukin-15 in Treating Patients With Advanced Melanoma, Kidney Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Squamous Cell Head and Neck Cancer: NCT01727076. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-02205 CITN11-02 U01CA154967. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727076>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

341. WHO ICTRP 2017. Safety and Efficacy of Oral Midazolam for Perioperative Anxiety Relief of Patients Undergoing Mohs Micrographic Surgery: NCT00578214. Studiennummer des Sponsors: 07-000848. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578214>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

342. WHO ICTRP 2017. Same-day Versus Separate-day Preoperative Consultation for Mohs Surgery: NCT02321982. Studiennummer des Sponsors: D15025. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321982>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

343. WHO ICTRP 2017. The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection: NCT00765193. Studiennummer des Sponsors: 19-175ex07/08. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765193>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

344. WHO ICTRP 2017. Topical Aminolevulinic Acid in Patients With Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00663910. Studiennummer des Sponsors: P30CA043703 P01CA084203 CC417 CASE-9Z07-CC417. The Cleveland Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663910>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

345. WHO ICTRP 2017. Topical Tazarotene in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer and Basal Cell Nevus Syndrome on the Chest and Back: NCT00783965. Studiennummer des Sponsors: 5R01CA109584-05 U19CA081888 CDR0000618240. Children's Hospital & Research Center Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783965>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

346. WHO ICTRP 2017. Treatment With Nab-paclitaxel in Cutaneous SCC: NCT02076243. Studiennummer des Sponsors: GCO12-1697. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076243>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

347. WHO ICTRP 2017. Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC): NCT01631331. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-01055 SKIN0012 IRB-24313. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01631331>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

348. WHO ICTRP 2017. ZD1839 (Iressa) for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT00054691. Studiennummer des Sponsors: ID02-282. M.D.

Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00054691>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

349. WHO ICTRP 2018. A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT03590054. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01395 18956. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

350. WHO ICTRP 2018. A Trial to Compare the Incidence of SCC and Other Skin Neoplasia on Skin Areas Treated With Ingenol Disoxate Gel or Vehicle Gel for Actinic Keratosis on Face and Chest or Scalp: NCT03115476 / 2017-000228-85. Studiennummer des Sponsors: LP0084-1369. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115476>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

351. WHO ICTRP 2018. Arsenic Trioxide in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma: NCT01791894. Studiennummer des Sponsors: SKIN0015 IRB-26400. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791894>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

352. WHO ICTRP 2018. Capecitabine in Treating Patients With Advanced or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT01823679. Studiennummer des Sponsors: NCI-2013-00710 SKIN0016 IRB-26699. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01823679>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

353. WHO ICTRP 2018. Cemiplimab in Treating Participants With Recurrent Stage III-IV Head and Neck Squamous Cell Cancer Before Surgery: NCT03565783. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01313 2017-0332 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565783>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

354. WHO ICTRP 2018. Cetuximab Before Surgery in Treating Patients With Aggressive Locally Advanced Skin Cancer: NCT02324608. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02027 091303 P30CA072720. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324608>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

355. WHO ICTRP 2018. Chemoradiation and immunotherapy for unresectable skin squamous cell carcinoma. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12618001573246 no secondary ID. Metro North Hospital and Health Service (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001573246>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

356. WHO ICTRP 2018. Confocal Reflectance Microscopy of Shave-Biopsy Sites on Skin in Vivo: NCT00601185. Studiennummer des Sponsors: NIHR01EB0027-15, R44CA093106-02c 06-009. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601185>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

357. WHO ICTRP 2018. CSP #562 - The VA Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial: NCT00847912. Studiennummer des Sponsors: 562. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847912>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

358. WHO ICTRP 2018. Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on skin cancer incidence and actinic keratoses in kidney, liver, heart and lung transplant recipients: a randomised controlled Phase 3 trial. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12617000599370 no secondary ID. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000599370>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

359. WHO ICTRP 2018. Eflornithine With or Without Triamcinolone in Preventing Nonmelanoma Skin Cancer in Patients With Actinic Keratosis: NCT00021294. Studiennummer des Sponsors: P01CA027502 UARIZ-HSC-0072 NCI-H01-0075 CDR0000068767. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00021294>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

360. WHO ICTRP 2018. Elucid Labs AIDA™ - Labelled Image Acquisition Protocol: NCT03621462. Studiennummer des Sponsors: AIDA-PRO-001. Elucid Labs Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621462>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

361. WHO ICTRP 2018. Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors: NCT00655655. Studiennummer des Sponsors: NCI-2009-01200 MC0414 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655655>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

362. WHO ICTRP 2018. Expanded Access Protocol for Cemiplimab in Metastatic or Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03492489. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-17103. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492489>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

363. WHO ICTRP 2018. Fluorescence for Sentinel Lymph Node Identification in Cancer Surgery: NCT02997553. Studiennummer des Sponsors: 2016-A00799-42. Institut de Cancérologie de Lorraine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997553>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

364. WHO ICTRP 2018. How Microbes and Metabolism.05.Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes: NCT03370861. Studiennummer des Sponsors: MINING. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370861>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

365. WHO ICTRP 2018. Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance: NCT03666325. Studiennummer des Sponsors: I-Tackle. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03666325>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

366. WHO ICTRP 2018. KeraStat Skin Therapy in Treating Radiation Dermatitis in Patients With Newly Diagnosed Stage 0-IIIa Breast Cancer: NCT02168179. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-01274 CCCWFU98114 P30CA012197 IRB00028009. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168179>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

367. WHO ICTRP 2018. Metastases of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. The "SCOPE-ITSCC Metastases Study": NCT01976468. Studiennummer des Sponsors: SCOPE-ITSCCmetastases. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976468>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

368. WHO ICTRP 2018. MoleMapper, Visiomed, and Confocal Microscopy in Screening Participants for Melanoma: NCT03699995. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01152 STUDY00018408 P30CA069533. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699995>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

369. WHO ICTRP 2018. Nambour Community-based Skin Cancer Prevention Trial. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12610000086066 no secondary ID. Prof Adele Green (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000086066>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
370. WHO ICTRP 2018. Pembrolizumab Combined With Cetuximab for Treatment of Recurrent/Metastatic Head & Neck Squamous Cell Carcinoma: NCT03082534. Studiennummer des Sponsors: MISP52211 160621. Assuntina G. Sacco (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082534>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A5.
371. WHO ICTRP 2018. Phase II Study of Nivolumab in Patients with Locally Advanced/Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: 2016-002811-16. Studiennummer des Sponsors: CA209-587. Universitätsklinik für Dermatologie Paracelsus Medizinische Privatuniversität (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002811-16-AT>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A5.
372. WHO ICTRP 2018. Photodynamic Therapy for Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer in Organ Transplant Recipients: NCT02751151. Studiennummer des Sponsors: 15-1845. Inova Health Care Services (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751151>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
373. WHO ICTRP 2018. Post-operative Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Post-operative Radiotherapy for Cancer of the Head and Neck: NCT00193895. Studiennummer des Sponsors: TROG05.01. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00193895>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
374. WHO ICTRP 2018. Post-operative Radiation With Cetuximab for Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT01979211. Studiennummer des Sponsors: UCHN-12-001. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979211>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
375. WHO ICTRP 2018. Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer: NCT02318771. Studiennummer des Sponsors: 2014-085 14P.524. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

376. WHO ICTRP 2018. Safety, tolerability and efficacy study of CLL442 in patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in situ (SCCis): 2017-003495-31. Studiennummer des Sponsors: CCLL442X2201. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003495-31-BE>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

377. WHO ICTRP 2018. Safety, Tolerability, and Efficacy Study of CLL442 in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Situ (SCCis): NCT03333694. Studiennummer des Sponsors: No secondary ID. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03333694>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

378. WHO ICTRP 2018. Sirolimus in Kidney Transplant Patients With Squamous Cell Skin Carcinoma: NCT01764607. Studiennummer des Sponsors: 00086505 514-2012. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764607>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

379. WHO ICTRP 2018. SMART Project in Preventing Skin Cancer: NCT03177057. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-02089 IRB12846 P30CA006927. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177057>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

380. WHO ICTRP 2018. Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT02883556 / 2016-002076-28. Studiennummer des Sponsors: P151202. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883556>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

381. WHO ICTRP 2018. Study of TVEC in Patients With Cutaneous Squamous Cell Cancer: NCT03714828. Studiennummer des Sponsors: 29088 1807738975. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03714828>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

382. WHO ICTRP 2019. A clinical trial to study the safety and efficacy of Bone marrow derived autologous cells for the treatment of Acute Paraplegia. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2013/10/004099 CSCC/BMAP/2011/01. Chaitanya Vaidyakiya seva sanstha (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004099>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

383. WHO ICTRP 2019. A clinical trial to study the safety and efficacy of Bone marrow derived Autologous cells for the treatment of cerebral palsy in subjects below 15 years. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2013/10/004098 CSCC/BMCP2/2011/01. Arvind Bagul (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004098>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

384. WHO ICTRP 2019. A clinical trial to study the safety and efficacy of Bone marrow derived Autologous cells for the treatment of Chronic Paraplegia. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2013/10/004109 CSCC/BMC.P/2011/01. Arvind Bagul (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004109>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

385. WHO ICTRP 2019. A clinical trial to study the safety and efficacy of Bone marrow derived Autologous cells for the treatment of stroke. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2013/10/004105 CSCC/BMS/2011/01. Arivind Bagul (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004105>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

386. WHO ICTRP 2019. A Phase I Study of iPS Cell Generation From Patients With COPD: NCT01860898. Studiennummer des Sponsors: 09-005334. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01860898>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

387. WHO ICTRP 2019. A Phase II, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: 3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000594-37-DE>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

388. WHO ICTRP 2019. A study to test activity and safety of treatment with avelumab in combination with cetuximab in patients suffering from non-operable squamous cell skin cancer: 2018-001708-12. Studiennummer des Sponsors: 4518000. Alcedis GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001708-12-DE>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

389. WHO ICTRP 2019. ACCEPTABILITY AND WRITING FREQUENCY OF ADVANCED DIRECTIVES IN ONCO-DERMATOLOGY PATIENTS: NCT03822988. Studiennummer des Sponsors: PSS-2018/PADAONCODERM. Central Hospital, Nancy, France (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03822988>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

390. WHO ICTRP 2019. Acceptance and Commitment Therapy in Improving Well-Being in Patients With Stage III-IV Cancer and Their Partners: NCT03112668. Studiennummer des Sponsors: NCI-2017-00445 Pro20170000115 131604 P30CA072720. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112668>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

391. WHO ICTRP 2019. Adaptive BRAF-MEK Inhibitor Therapy for Advanced BRAF Mutant Melanoma: NCT03543969. Studiennummer des Sponsors: MCC-19441. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543969>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

392. WHO ICTRP 2019. Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Squamous Cell Carcinoma (DaRT): NCT03353077. Studiennummer des Sponsors: CTP-SCC-000. Alpha Tau Medical LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03353077>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

393. WHO ICTRP 2019. An Observational Study to Determine the Clinical Cure Rate of Therapeutic up Front Shave Removal of Basal Cell Carcinoma of the Skin With Long Term Follow up to Evaluate Recurrence: NCT02296970. Studiennummer des Sponsors: PRO14020682. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296970>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

394. WHO ICTRP 2019. Assessment of applicability of an advance directive in the ICU by treating physicians and relatives. Studiennummer des Sponsors: DRKS00005360 3732-03/13. Center for Sepsis Control and Care (CSCC)Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005360>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

395. WHO ICTRP 2019. Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer: NCT03944941. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-02652 U10CA180821 A091802. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944941>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

396. WHO ICTRP 2019. Cabozantinib in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma: NCT02036476. Studiennummer des Sponsors: 13-490. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036476>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
397. WHO ICTRP 2019. Cancer Risk in Carriers of the Gene for Xeroderma Pigmentosum: NCT00046189. Studiennummer des Sponsors: 02-C-0313 020313. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00046189>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
398. WHO ICTRP 2019. Capecitabine or 5-FU With Pegylated Interferon Alpha-2b in Unresectable/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02218164. Studiennummer des Sponsors: MCC-17759. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02218164>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
399. WHO ICTRP 2019. CemiplimAb Survivorship Epidemiology: NCT03836105. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1806. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836105>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
400. WHO ICTRP 2019. Cetuximab for Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - A National Retrospective Study: NCT03325738. Studiennummer des Sponsors: 2017/05. Centre Antoine Lacassagne (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325738>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
401. WHO ICTRP 2019. CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer: NCT02955290. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01467 I286816 P30CA016056. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955290>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
402. WHO ICTRP 2019. Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors: NCT03108131. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01399 2016-0869. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108131>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.

403. WHO ICTRP 2019. Daylight photodynamic therapy application in the treatment of a superficial skin carcinoma. Studiennummer des Sponsors: RBR-38zssz 53899316.1.0000.5327 160183 1.523.172. Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre, RS, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-38zssz>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
404. WHO ICTRP 2019. Effectiveness of a Hospital-wide Programme for Infection Control to Reduce the Rate of Health-Care Associated Infections and related Sepsis. Studiennummer des Sponsors: DRKS00003166 DRKS00004159 3139-05/11. IFB Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003166>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
405. WHO ICTRP 2019. Efficacy of a sunscreen containing the anti-inflammatory piroxicam in the treatment of early skin cancer. Studiennummer des Sponsors: ISRCTN22070974 ACT-03-2016. Difa Cooper (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22070974>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
406. WHO ICTRP 2019. Electronic Skin Surface Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma: NCT02131805. Studiennummer des Sponsors: 14-001. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131805>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
407. WHO ICTRP 2019. End-of-life Decision-making in Patients With Sepsis-related Organ Failure: NCT01247792. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000619 2964_11/10. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000619>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
408. WHO ICTRP 2019. Erlotinib in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Skin Squamous Cell Carcinoma: NCT01198028. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01834 2009-0888 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01198028>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
409. WHO ICTRP 2019. Gabapentin, Methadone, and Oxycodone With or Without Venlafaxine Hydrochloride in Managing Pain in Participants With Stage II-IV Squamous Cell Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation Therapy: NCT03574792. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01055 I61117 P30CA016056. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574792>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

410. WHO ICTRP 2019. High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-I7: NCT03901573. Studiennummer des Sponsors: ION-02 NIT-106. NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901573>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

411. WHO ICTRP 2019. Home Sleep Apnea Machine in Evaluating Obstructive Sleep Apnea in Patients With Stage III-IV Head and Neck Cancer: NCT03875053. Studiennummer des Sponsors: 2017-135. Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875053>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

412. WHO ICTRP 2019. Incidence of nosocomial blood stream infections, antibiotic resistances and blood culture ordering and testing practices – a Thuringia-wide prospective population-based study. Studiennummer des Sponsors: DRKS00004825 3744-05/13. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Sepsis und Sepsisfolgen, Center for Sepsis Control and Care , Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004825>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

413. WHO ICTRP 2019. Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT03684785. Studiennummer des Sponsors: AST-008-102. Exicure, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

414. WHO ICTRP 2019. Long-term Immunological Sequelae in Sepsis-Survivors. Studiennummer des Sponsors: DRKS00003579 2835-05/10. Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003579>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

415. WHO ICTRP 2019. Long-term sequelae after severe sepsis: cognitive impairments and structural changes in the brain, an MRI study. Studiennummer des Sponsors: DRKS00005484 3853-08/13. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Sepsis und Sepsisfolgen: Center for Sepsis Control and Care (CSCC) Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005484>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

416. WHO ICTRP 2019. Magnetic Resonance (MR) Imaging & Blood Biomarkers for Head and Neck Cancer: NCT03491176. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-02631 PA16-1041 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491176>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

417. WHO ICTRP 2019. MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03773744. Studiennummer des Sponsors: Ad/MG1-MAGEA3-003. Turnstone Biologics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773744>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

418. WHO ICTRP 2019. Mid-German Sepsis Cohort. Studiennummer des Sponsors: DRKS00010050 4669-01/16. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) SepsisCenter for Sepsis Control and Care (CSCC) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010050>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

419. WHO ICTRP 2019. Multi-Center Phase II Study on Efficacy of High-Slip Skin Care Pad for Hand-Foot Skin Reaction Caused by Sorafenib in Patients with Renal Cell Carcinoma. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000002016 no secondary ID. Japanese Society of Renal Cancer (JSRC) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002016>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

420. WHO ICTRP 2019. Multidimensional mass-spectrometry for early detection of severe sepsis/septic shock in patients with neutropenic fever – a pilot study. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000647 FörderkennzeichenBMBF 2970-11/10. Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000647>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

421. WHO ICTRP 2019. Neurological sequelae and changes in nociception after severe sepsis or septic shock. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000735 2969-11/10. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Sepsis und Sepsisfolgen: Center for Sepsis Control and Care (CSCC) Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000735>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

422. WHO ICTRP 2019. "Neurological Sequelae of Sepsis" (NeuroSOS-CIP): Investigation of nerve and muscle in patients with critical illness polyneuropathy (CIP) using MRI. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000652 2770-02/10. CSCC Jena

(Center for Sepsis Control and Care) (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000652>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

423. WHO ICTRP 2019. Neurological Sequelae of Sepsis: Investigation of impairment of small somatic and autonomic nerve fibres in patients with sepsis. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000642 2771-02/10. CSCC Jena (Center for Sepsis Control and Care) (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000642>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

424. WHO ICTRP 2019. Nivolumab in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03834233. Studiennummer des Sponsors: 1258/18. Instituto do Cancer do Estado de São Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834233>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

425. WHO ICTRP 2019. Obstructive sleep apnea (OSA) postoperative risk stratification trial. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000704 2900-08/10. Center for Sepsis Control and Care , University Hospital Jena (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000704>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

426. WHO ICTRP 2019. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation and Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery or Gynecological Cancers: NCT02020707. Studiennummer des Sponsors: NCI-2013-01782 MC1371 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020707>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

427. WHO ICTRP 2019. Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer: NCT02964559. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-00831 Winship3185-16 IRB00087412. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964559>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

428. WHO ICTRP 2019. Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic: NCT02721732. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-00545 2015-0948 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

429. WHO ICTRP 2019. Pembrolizumab Versus Placebo Following Surgery and Radiation in Participants With Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630): NCT03833167 / 2018-001974-76. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-630 KEYNOTE-630 3475-630. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833167>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A5.
430. WHO ICTRP 2019. Phase 1 Study of CK-301 (Cosibelimab) as a Single Agent in Subjects With Advanced Cancers: NCT03212404. Studiennummer des Sponsors: CK-301-101. Checkpoint Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212404>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
431. WHO ICTRP 2019. Photoacoustic Imaging in Diagnosing Changes in Tumors in Participants With Breast Cancer, Sarcoma, Skin Cancer, or Soft Tissue Malignancy and Healthy Volunteers: NCT03630601. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01424 I56617 P30CA016056 R01CA204636. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630601>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
432. WHO ICTRP 2019. Pre-Operative Cemiplimab Administered Intralesionally for Patients With Recurrent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03889912. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1787. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03889912>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A2.
433. WHO ICTRP 2019. Preventing Squamous Cell Skin Cancer: NCT02347813. Studiennummer des Sponsors: URochesterRSRB00052209. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347813>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
434. WHO ICTRP 2019. Prognostic and Diagnostic Relevance of Bacterial DNA Detection in Patients with Liver Cirrhosis and Ascites at Risk for Spontaneous Bacterial Peritonitis (ACTION) - a prospective multicenter Study. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000631 2880-08/10. Universitätsklinikum Jena, (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000631>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
435. WHO ICTRP 2019. Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma: NCT03071406. Studiennummer des Sponsors: CA209-737 MCC-18786. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071406>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

436. WHO ICTRP 2019. Recurrent cutaneous squamous cell carcinoma under rapamune. Studiennummer des Sponsors: NTR388 no secondary ID. Wyeth (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR388>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

437. WHO ICTRP 2019. Reducing posttraumatic stress after severe sepsis in patients and their spouses. Studiennummer des Sponsors: DRKS00010676 4777-04/16. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Sepsis und Sepsisfolgen, Center for Sepsis Control and Care (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010676>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

438. WHO ICTRP 2019. Reflectance Confocal Microscopy to Diagnose BCC: NCT03509415. Studiennummer des Sponsors: HS-MAV-003. Skin Care Network Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509415>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

439. WHO ICTRP 2019. Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: NCT01926496 / 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01926496>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

440. WHO ICTRP 2019. Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%. A Phase 4 Trial Comparing the Cumulative Incidence of SCC After Treatment With Ingenol Mebutate and Imiquimod for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp. A Multi-centre, Randomised, Two-arm, Open Label, Active-controlled, Parallel Group, 36-month Trial: NCT01926496 / 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: DRKS00006728 LP0041-63. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006728>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

441. WHO ICTRP 2019. Skin Cancer Screening Education Study: NCT02352428. Studiennummer des Sponsors: LEO-SCSES_1013. Association of Dermatological Prevention, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352428>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

442. WHO ICTRP 2019. SKINCATCH Trial: Skin cancer and tumor health care. Studiennummer des Sponsors: NTR5746 no secondary ID. Erasmus MC Rotterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5746>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
443. WHO ICTRP 2019. SL-279252 (PD1-Fc-OX40L) in Subjects With Advanced Solid Tumors or Lymphomas: NCT03894618. Studiennummer des Sponsors: SL01-DEL-101. Shattuck Labs, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03894618>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
444. WHO ICTRP 2019. Spectroscopic differentiation of leukocytes and their activation patterns as a rapid diagnostic tool of systemic inflammation and sepsis. Studiennummer des Sponsors: DRKS00006265 4004-02/14. IFB Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC)Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006265>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
445. WHO ICTRP 2019. Study of Intratumoral CV8102 in cMEL, cSCC, hnSCC, and ACC: NCT03291002. Studiennummer des Sponsors: CV-8102-008. CureVac AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291002>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A1.
446. WHO ICTRP 2019. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) or Locally Advanced Unresectable cSCC (MK-3475-629/KEYNOTE-629): NCT03284424 / 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-629 3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284424>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A5.
447. WHO ICTRP 2019. Study of REGN2810 in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02760498. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1540. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02760498>, abgerufen am: 27.05.2019.
- Ausschlussgrund: A5.
448. WHO ICTRP 2019. Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers: NCT03816332. Studiennummer des Sponsors: NCI-2019-00239 ETCTN10214 10214 UM1CA186691. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03816332>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

449. WHO ICTRP 2019. Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers: NCT02978625. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01804 CINJ#091701 10057 UM1CA186716. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

450. WHO ICTRP 2019. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial): NCT02465060. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-00054 EAY131 U10CA180820 U24CA196172. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

451. WHO ICTRP 2019. Testing Lenvatinib and Cetuximab in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03524326. Studiennummer des Sponsors: 17-635. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03524326>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

452. WHO ICTRP 2019. The UNSCARRed Study: UNresctable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy: NCT03737721. Studiennummer des Sponsors: UNSCARRed:IIT-0004. AHS Cancer Control Alberta (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

453. WHO ICTRP 2019. Using MC1R Genotype to Impact Melanoma Risk Behavior: NCT03509467. Studiennummer des Sponsors: MCC-19461 MCC-17984. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509467>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

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

1. ClinicalTrialsGOV 2009. *Determine the Efficacy of Topical Tretinoin Cream for the Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00007631*. Studiennummer des Sponsors: 402. US Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007631>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
2. ClinicalTrialsGOV 2009. Low Fat Diet to Prevent Disease Progression in Patients With Skin Cancer: NCT00003097. Studiennummer des Sponsors: CDR0000065820 BCM-H-109 NCI-P97-0105. Baylor College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003097>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
3. ClinicalTrialsGOV 2009. SU5416 in Treating Patients With Advanced or Recurrent Cancer of the Head and Neck: NCT00006361. Studiennummer des Sponsors: CDR0000068232 MSKCC-00049 NCI-79. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006361>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
4. ClinicalTrialsGOV 2010. *Comparison of Translocator Protein Expression and Binding Activity in Normal Tissue Versus Non Melanotic Malignancy: NCT01265472*. Studiennummer des Sponsors: RMB455-CTIL. Rambam Health Care Campus (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01265472>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
5. ClinicalTrialsGOV 2010. Panitumumab (Vectibix®) in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (SCC): NCT01129154. Studiennummer des Sponsors: Luc 09-002. Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01129154>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
6. ClinicalTrialsGOV 2010. PDT With Metvix® 160 mg/g Cream in Organ Transplant Recipients With Non-melanoma Skin Cancer: NCT00472459. Studiennummer des Sponsors: PC T313/03. Galderma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472459>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
7. ClinicalTrialsGOV 2010. The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection: NCT00765193. Studiennummer des Sponsors: 19-175 ex 07/08. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765193>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

8. ClinicalTrialsGOV 2011. Acitretin in Preventing Skin Cancer in Patients at High Risk for Skin Cancer: NCT00644384. Studiennummer des Sponsors: CDR0000582327 P30CA015083 MC02C8 1153-98. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644384>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
9. ClinicalTrialsGOV 2011. Isotretinoin Plus Interferon in Treating Patients With Recurrent Cancer: NCT00002506. Studiennummer des Sponsors: CDR0000077957 CBRG-9208 NBSG-9208 NCI-V92-0159. Hoag Memorial Hospital Presbyterian (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002506>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
10. ClinicalTrialsGOV 2011. Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer or Solid Tumors Metastatic to the Skin: NCT00023790. Studiennummer des Sponsors: CWRU1Y97 U01CA062502 P30CA043703 CWRU-1Y97 NCI-T99-0007 CASE-1Y97. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00023790>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
11. ClinicalTrialsGOV 2011. Role of microRNA in the Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT01143311. Studiennummer des Sponsors: 09-PP-05. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01143311>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
12. ClinicalTrialsGOV 2011. Treatment Selection According to Skin Reaction to Cetuximab: NCT01472653. Studiennummer des Sponsors: ORL-01-11. Institute of Oncology Ljubljana (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01472653>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
13. ClinicalTrialsGOV 2012. Correlation Between Skin Carotenoid Levels and Previous History of Skin Cancer: NCT00836342. Studiennummer des Sponsors: 2008-P-002240. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836342>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
14. ClinicalTrialsGOV 2012. Dose-Ranging Safety and Efficacy Study of Topical Creams Containing API 31510 for the Treatment of in Situ Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT00605709. Studiennummer des Sponsors: CTL0208. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00605709>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
15. ClinicalTrialsGOV 2012. Microarray Analysis of microRNA Expression Profiles in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT01500954. Studiennummer des Sponsors: MicroRNA7. Ruhr University of Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01500954>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
16. ClinicalTrialsGOV 2012. Safety and Efficacy of Oral Midazolam for Perioperative Anxiety Relief of Patients Undergoing Mohs Micrographic Surgery: NCT00578214. Studiennummer des Sponsors: 07-000848. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578214>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

17. ClinicalTrialsGOV 2012. Study of Cetuximab in Squamous Cell Carcinoma of the Skin Expressing EGFR: NCT00240682 / 2005-001098-82. Centre Hospitalier of Chartres (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00240682>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

18. ClinicalTrialsGOV 2013. Biafine Cream to Reduce Side Effects of Radiation Therapy in Patients Receiving Treatment for Advanced Head and Neck Cancer: NCT00006481. Studiennummer des Sponsors: RTOG-9913 CDR0000068312 RTOG-DEV-1073 NCI-P00-0173. Radiation Therapy Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006481>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

19. ClinicalTrialsGOV 2013. Bioelectric Field Imaging in Diagnosing Melanoma and Other Skin Cancers in Patients With Skin Lesions: NCT00391300. Studiennummer des Sponsors: CDR0000616117 EVMS-BFI and Lesions. Eastern Virginia Medical School (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00391300>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

20. ClinicalTrialsGOV 2013. Celecoxib in Preventing Skin Cancer: NCT00025051. Studiennummer des Sponsors: CDR0000068840 CPMC-U19-CA81888-01-UV CPMC-IRB-9923 NCI-P01-0191. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025051>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

21. ClinicalTrialsGOV 2013. Gefitinib and PEG-Interferon Alfa-2a in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Skin Cancer: NCT00423397. Studiennummer des Sponsors: CDR0000521454 UCSD-051205 ZENECA-IRUSIRES0488. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423397>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

22. ClinicalTrialsGOV 2013. Isotretinoin in Preventing Skin Cancer: NCT00025012. Studiennummer des Sponsors: CDR0000076973 NIAMS-91-AR-0161 NCI-91-C-0161. National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases (NIAMS) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025012>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

23. ClinicalTrialsGOV 2013. Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer: NCT00002975. Studiennummer des Sponsors: CDR0000065494 RPCI-DS-96-55 NCI-G97-1224. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002975>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

24. ClinicalTrialsGOV 2013. Photodynamic Therapy in Treating Patients With Skin Cancer: NCT00002963. Studiennummer des Sponsors: DS 92-42 RPCI-DS-92-42 NCI-V97-1191. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002963>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

25. ClinicalTrialsGOV 2013. Radiation Therapy in Treating Patients With Head and Neck Cancer: NCT00021125. Studiennummer des Sponsors: MRC-CH03 CDR0000068750 EU-20121 ISRCTN62576956. Medical Research Council (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021125>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

26. ClinicalTrialsGOV 2014. Clinical Study Assessment of SR-T100 Topical Gel Against Actinic Keratosis: NCT02085395. Studiennummer des Sponsors: MCCD06003A. G&E Herbal Biotechnology Co., LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02085395>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

27. ClinicalTrialsGOV 2014. Does Cryofixation of Skin Specimens Affect Quality of Subsequent Formalin Fixed Paraffin Embedded H and E Histology: NCT01540695. Studiennummer des Sponsors: UPCC 25911. Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540695>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

28. ClinicalTrialsGOV 2014. Evaluation of Sentinel Lymph Nodes in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: NCT00911326. Studiennummer des Sponsors: NEO3-06. Navidea Biopharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911326>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

29. ClinicalTrialsGOV 2014. Gefitinib in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery and/or Radiation Therapy for Locally Advanced or Recurrent Squamous Cell Skin Cancer: NCT00126555. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-02893 2004-0204. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126555>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

30. ClinicalTrialsGOV 2014. Nanocytology Test to Evaluate Skin Cancer in High Risk Patients: NCT01905891. Studiennummer des Sponsors: JG05012013. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905891>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

31. ClinicalTrialsGOV 2014. Phase I/II Study of Postoperative Adjuvant Chemoradiation for Advanced-Stage Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCCHN): NCT01465815. Studiennummer des Sponsors: 6901 (5466) NCI-2011-01225. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465815>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

32. ClinicalTrialsGOV 2014. TUMORAPA 1: Efficacy of Rapamycin in Secondary Prevention of Skin Cancers in Kidney Transplant Recipients: NCT00133887. Studiennummer des Sponsors: 2003.333. Hospices Civils de Lyon (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00133887>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

33. ClinicalTrialsGOV 2015. Dasatinib in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Squamous Cell Skin Cancer or RAI Stage 0-I Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT00563290. Studiennummer des Sponsors: NCI-2009-00226 CDR0000576527 OSU-07070 OSU 07070 7813 P30CA016058 N01CM00070. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563290>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
34. ClinicalTrialsGOV 2015. Effect of Solar-Simulated Ultraviolet Radiation on Gene Expression in Unprotected and Sunscreen-Protected Skin of Healthy Adults With Fitzpatrick Skin Type II: NCT00099112. Studiennummer des Sponsors: CDR0000357437 NCI-04-C-0120. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00099112>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
35. ClinicalTrialsGOV 2015. Eflornithine to Prevent Skin Cancer in Patients With Previously Treated Early Stage Skin Cancer: NCT00005884. Studiennummer des Sponsors: CDR0000067928 U01CA077158 WCCC-CO-9737 NCI-P00-0155. University of Wisconsin, Madison (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005884>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
36. ClinicalTrialsGOV 2015. Investigation of a Behavioral Substitute for Sunbathing: NCT00403377. Studiennummer des Sponsors: CDR0000499830 R21CA109670 UMASS-MCC-H-12102 UMASS-MCC-H-11924. University of Massachusetts, Worcester (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00403377>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
37. ClinicalTrialsGOV 2015. Isolated Limb Perfusion With Melphalan in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma or Sarcoma: NCT02507076. Studiennummer des Sponsors: 11-12-411 NCI-2013-01218 11-103 P30CA013330. Albert Einstein College of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02507076>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
38. ClinicalTrialsGOV 2015. Multi-Wavelength and Coherence Confocal Reflectance Microscopy of Pigmented and Non-Pigmented Lesions on the Skin In-Vivo: NCT00574392. Studiennummer des Sponsors: 06-136. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00574392>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
39. ClinicalTrialsGOV 2015. Safety Study of a Fluorescent Marker to Visualize Cancer Cells: NCT02097875. Studiennummer des Sponsors: BB-001 ACTRN12614000115639. Blaze Bioscience Australia Pty Ltd (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097875>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
40. ClinicalTrialsGOV 2015. Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Cutaneous Squamous Cell Carcinoma In Situ: NCT00329121. Studiennummer des Sponsors: PEP005-008. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00329121>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

41. ClinicalTrialsGOV 2015. T4N5 Liposomal Lotion in Preventing The Recurrence of Nonmelanoma Skin Cancer in Patients Who Have Undergone a Kidney Transplant: NCT00089180. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-02619 UAB-0323 CDR0000378098 N01CN15136. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089180>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

42. ClinicalTrialsGOV 2015. ZD1839 (Iressa) for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT00054691. Studiennummer des Sponsors: ID02-282. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054691>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

43. ClinicalTrialsGOV 2016. Acitretin in Preventing Skin Cancers in Patients With Previously Treated Skin Cancers Who Have Undergone Organ Transplantation: NCT00003611. Studiennummer des Sponsors: NCCTG-969251 CDR0000066688 NCI-P98-0137. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003611>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

44. ClinicalTrialsGOV 2016. An Appearance-Based Intervention to Reduce Teen Skin Cancer Risk: NCT01508013. Studiennummer des Sponsors: 1R01CA134891-01A2. East Tennessee State University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01508013>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

45. ClinicalTrialsGOV 2016. CSCC_ASC Therapy in Patients With Severe Heart Failure: NCT02387723. Studiennummer des Sponsors: CSCC_ASC1. JKastrup (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387723>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

46. ClinicalTrialsGOV 2016. Efficacy and Safety of Dacomitinib in the Treatment of Skin Squamous Cell Cancer: NCT02268747. Studiennummer des Sponsors: DACOMINT14 92/14. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02268747>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

47. ClinicalTrialsGOV 2016. Establishing a Repository of Blood and DNA Samples From People With Sickle Cell Disease (Comprehensive Sickle Cell Centers Collaborative Genotype-Phenotype Database and Sample Repository): NCT00528203. Studiennummer des Sponsors: 517 U54HL070587. National Heart, Lung, and Blood Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528203>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

48. ClinicalTrialsGOV 2016. Investigation of Desmoplastic Squamous Cell Carcinoma: NCT02717936. Studiennummer des Sponsors: DESMOPEK1. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717936>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

49. ClinicalTrialsGOV 2016. New Strategies Against Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02672254. Studiennummer des Sponsors: FPT-2016.11. Corporacion Parc Tauli (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672254>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
50. ClinicalTrialsGOV 2016. Optical Imaging for Preoperative Delineation of Nonmelanoma Skin Cancers: NCT02666833. Studiennummer des Sponsors: 2015P002339. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666833>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
51. ClinicalTrialsGOV 2016. OX-40 Protein Expression in the Sentinel Lymph Nodes of Patients With Cancer: NCT00900302. Studiennummer des Sponsors: CDR0000443230 P30CA069533 OHSU-1085 OHSU-SOL-05045-L. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900302>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
52. ClinicalTrialsGOV 2016. Phase II Study of Skin Toxicity Dosing of IRESSA (Gefitinib) in Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT00519077. Studiennummer des Sponsors: 13503A. University of Chicago (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00519077>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
53. ClinicalTrialsGOV 2016. Prevention of UV-induced Carcinogenic Skin Alterations in Immunosuppressed Solid Organ Transplanted Patients: NCT01532453. Studiennummer des Sponsors: SP 488/2009. Spirig Pharma Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01532453>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
54. ClinicalTrialsGOV 2016. Safety, Tolerability and Performance of SmartMatrix Dermal Replacement Scaffold: NCT02059252. Studiennummer des Sponsors: SML001/13. Smart Matrix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02059252>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
55. ClinicalTrialsGOV 2017. A Trial of Erlotinib + Radiotherapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT00369512. Studiennummer des Sponsors: F060106002. University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00369512>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
56. ClinicalTrialsGOV 2017. Comparison of Elective Lymph Node Treatment Versus Clinical Observation in the Absence of Palpable Lymph Nodes for High Risk Skin Squamous Cell Carcinoma (SCC): NCT01252329. Studiennummer des Sponsors: PRO10030462. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252329>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
57. ClinicalTrialsGOV 2017. EktoTherix™ Regenerative Tissue Scaffold for Repair of Surgical Excision Wounds: NCT02409628. Studiennummer des Sponsors: EKT01. Neotherix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409628>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

58. ClinicalTrialsGOV 2017. Electronic Brachytherapy for the Treatment of NMSC: NCT01016899. Studiennummer des Sponsors: CTPR-0002. Xofig, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01016899>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

59. ClinicalTrialsGOV 2017. Optical Biopsy of Human Skin in Conjunction With Laser Treatment: NCT00540566. Studiennummer des Sponsors: NIH-LAMPP-1996-200. University of California, Irvine (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00540566>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

60. ClinicalTrialsGOV 2017. Oral Rigosertib for Squamous Cell Carcinoma: NCT01807546. Studiennummer des Sponsors: Onconova 09-09 COMIRB 13-0116. Onconova Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807546>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

61. ClinicalTrialsGOV 2017. Phase II Trial of Erlotinib, Prior to Surgery or Radiation in Patients With Squamous Cell Cancers (SCC) of the Skin: NCT01059305. Studiennummer des Sponsors: 2009-0723 NCI-2011-00252. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059305>, abgerufen am:

27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

62. ClinicalTrialsGOV 2017. Photodynamic Therapy for Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Situ: NCT03025724. Studiennummer des Sponsors: 897494. Rhode Island Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03025724>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

63. ClinicalTrialsGOV 2017. Recombinant Interleukin-15 in Treating Patients With Advanced Melanoma, Kidney Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Squamous Cell Head and Neck Cancer: NCT01727076. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-02205 CITN11-02 U01CA154967. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01727076>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

64. ClinicalTrialsGOV 2017. Recurrence in Buccinator Muscle Excision With the Skin Versus Without the Skin in Buccal Squamous Cell Carcinoma: NCT03364166. Studiennummer des Sponsors: NCT. Cairo University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364166>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

65. ClinicalTrialsGOV 2017. Same-day Versus Separate-day Preoperative Consultation for Mohs Surgery: NCT02321982. Studiennummer des Sponsors: D15025. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02321982>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

66. ClinicalTrialsGOV 2017. Strategies to Promote Skin Health: NCT03237013.
Studiennummer des Sponsors: 2253101. San Diego State University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237013>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
67. ClinicalTrialsGOV 2017. Study for Treatment of Patients With Recurrent or Metastatic SCCHN or SCCS: NCT02449681. Studiennummer des Sponsors: TH-CR-602. Threshold Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02449681>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
68. ClinicalTrialsGOV 2017. Topical Aminolevulinic Acid in Patients With Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00663910. Studiennummer des Sponsors: CASE-9Z07-CC417 P30CA043703 P01CA084203 CC417. The Cleveland Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00663910>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
69. ClinicalTrialsGOV 2017. Treatment With Nab-paclitaxel in Cutaneous SCC: NCT02076243. Studiennummer des Sponsors: GCO 12-1697. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076243>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
70. ClinicalTrialsGOV 2018. A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT03590054. Studiennummer des Sponsors: 18956 NCI-2018-01395. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03590054>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
71. ClinicalTrialsGOV 2018. A Trial to Compare the Incidence of SCC and Other Skin Neoplasia on Skin Areas Treated With Ingenol Disoxate Gel or Vehicle Gel for Actinic Keratosis on Face and Chest or Scalp: NCT03115476 / 2017-000228-85. Studiennummer des Sponsors: LP0084-1369. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115476>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
72. ClinicalTrialsGOV 2018. Acitretin Plasma Levels Under Hemodialysis: NCT00488384. Studiennummer des Sponsors: 2007DR2065 EK674. Günther Hofbauer (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00488384>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
73. ClinicalTrialsGOV 2018. Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Squamous Cell Carcinoma: NCT03015883. Studiennummer des Sponsors: CTP-SCC-00. Alpha Tau Medical LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015883>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
74. ClinicalTrialsGOV 2018. Capecitabine in Treating Patients With Advanced or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT01823679. Studiennummer des Sponsors: IRB-26699 NCI-2013-00710 SKIN0016. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01823679>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

75. ClinicalTrialsGOV 2018. Cemiplimab in Treating Participants With Recurrent Stage III-IV Head and Neck Squamous Cell Cancer Before Surgery: NCT03565783.

Studiennummer des Sponsors: 2017-0332 NCI-2018-01313 P30CA016672. M.D.

Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03565783>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

76. ClinicalTrialsGOV 2018. Cetuximab Before Surgery in Treating Patients With Aggressive Locally Advanced Skin Cancer: NCT02324608. Studiennummer des Sponsors: 091303 NCI-2014-02027 P30CA072720. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324608>, abgerufen am:

27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

77. ClinicalTrialsGOV 2018. Confocal Reflectance Microscopy of Shave-Biopsy Sites on Skin in Vivo: NCT00601185. Studiennummer des Sponsors: 06-009 NIH R01 EB0027-15, R44 CA093106-02c. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601185>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

78. ClinicalTrialsGOV 2018. Diagnosing Melanoma, Squamous Cell Carcinoma and Basal Cell Carcinoma Using the Spectra-Scope: NCT03069846. Studiennummer des Sponsors: Specclipse-2016-10. Sung Hyun Pyun (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069846>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

79. ClinicalTrialsGOV 2018. Eflornithine With or Without Triamcinolone in Preventing Nonmelanoma Skin Cancer in Patients With Actinic Keratosis: NCT00021294. Studiennummer des Sponsors: CDR0000068767 P01CA027502 UARIZ-HSC-0072 NCI-H01-0075. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021294>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

80. ClinicalTrialsGOV 2018. Elucid Labs AIDA™ - Labelled Image Acquisition Protocol: NCT03621462. Studiennummer des Sponsors: AIDA-PRO-001. Elucid Labs Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03621462>, abgerufen am:

27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

81. ClinicalTrialsGOV 2018. Expanded Access Protocol for Cemiplimab in Metastatic or Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03492489. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-17103. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492489>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

82. ClinicalTrialsGOV 2018. Green Tea Extract in Treating Patients With Actinic Keratosis: NCT00005097. Studiennummer des Sponsors: UCI 98-31 CDR0000067798 UCIRVINE-N01-CN-85182 NCI-P00-0142 UCI 98-31 1998-420. Frank Meyskens (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005097>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

83. ClinicalTrialsGOV 2018. Harmonics-based in Vivo Optical Virtual Biopsy: NCT01980264. Studiennummer des Sponsors: 200903064D. National Taiwan University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01980264>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
84. ClinicalTrialsGOV 2018. How Microbes and Metabolism May Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes: NCT03370861. Studiennummer des Sponsors: MINING. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370861>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
85. ClinicalTrialsGOV 2018. Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance: NCT03666325. Studiennummer des Sponsors: I-Tackle. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666325>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
86. ClinicalTrialsGOV 2018. Metastases of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. The "SCOPE-ITSCC Metastases Study": NCT01976468. Studiennummer des Sponsors: SCOPE-ITSCC metastases. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976468>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
87. ClinicalTrialsGOV 2018. Pembrolizumab Combined With Cetuximab for Treatment of Recurrent/Metastatic Head & Neck Squamous Cell Carcinoma: NCT03082534. Studiennummer des Sponsors: 160621 MISP 52211. Assuntina G. Sacco (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03082534>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
88. ClinicalTrialsGOV 2018. Post-operative Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Post-operative Radiotherapy for Cancer of the Head and Neck: NCT00193895. Studiennummer des Sponsors: TROG 05.01. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00193895>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
89. ClinicalTrialsGOV 2018. Post-operative Radiation With Cetuximab for Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT01979211. Studiennummer des Sponsors: UCHN-12-001. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01979211>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
90. ClinicalTrialsGOV 2018. Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung Cancer: NCT02318771. Studiennummer des Sponsors: 14P.524 2014-085. Sidney Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02318771>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.

91. ClinicalTrialsGOV 2018. Safety, Tolerability, and Efficacy Study of CLL442 in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Situ (SCCis): NCT03333694. Studiennummer des Sponsors: CCLL442X2201. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03333694>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
92. ClinicalTrialsGOV 2018. Sirolimus in Kidney Transplant Patients With Squamous Cell Skin Carcinoma: NCT01764607. Studiennummer des Sponsors: 514-2012 00086505. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01764607>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
93. ClinicalTrialsGOV 2018. Standard-Dose or High-Dose Erlotinib Hydrochloride Before Surgery in Treating Patients With Head and Neck Cancer: NCT00954226. Studiennummer des Sponsors: 2008-0137 NCI-2012-01639 NCI-2010-01142 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00954226>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
94. ClinicalTrialsGOV 2018. Study Assessing the Safety and Performance of Smart Matrix®: NCT03742726. Studiennummer des Sponsors: SML002/18. Smart Matrix Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03742726>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
95. ClinicalTrialsGOV 2018. Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT02883556 / 2016-002076-28. Studiennummer des Sponsors: P151202. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883556>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
96. ClinicalTrialsGOV 2018. Study of TVEC in Patients With Cutaneous Squamous Cell Cancer: NCT03714828. Studiennummer des Sponsors: 1807738975 29088. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03714828>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
97. ClinicalTrialsGOV 2018. Treatment of Solid Tumors With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC): NCT01984892. Studiennummer des Sponsors: GCO 13-1687 BB-43984. Nina Bhardwaj (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01984892>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
98. ClinicalTrialsGOV 2018. Trigriluzole With Nivolumab and Pembrolizumab in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Malignancies or Lymphoma: NCT03229278. Studiennummer des Sponsors: 051707 NCI-2017-01155 Pro20170000453 P30CA072720. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03229278>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.

99. ClinicalTrialsGOV 2018. T-VEC in Non-melanoma Skin Cancer: NCT03458117. Studiennummer des Sponsors: 20139157. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458117>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
100. ClinicalTrialsGOV 2018. Utility of the Skin Cancer Quality of Life Impact Tool: NCT02580916. Studiennummer des Sponsors: 11054. Oxford University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580916>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
101. ClinicalTrialsGOV 2019. A Trial of Intratumoral Injections of SD-101 in Combination With Pembrolizumab in Patients With Metastatic Melanoma or Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: NCT02521870. Studiennummer des Sponsors: DV3-MEL-01 Keynote 184 SYNERGY-001. Dynavax Technologies Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02521870>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
102. ClinicalTrialsGOV 2019. ACCEPTABILITY AND WRITING FREQUENCY OF ADVANCED DIRECTIVES IN ONCO-DERMATOLOGY PATIENTS: NCT03822988. Studiennummer des Sponsors: PSS-2018/PADAONCODERM. Central Hospital, Nancy, France (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03822988>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
103. ClinicalTrialsGOV 2019. Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Squamous Cell Carcinoma (DaRT): NCT03353077. Studiennummer des Sponsors: CTP-SCC-000. Alpha Tau Medical LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03353077>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
104. ClinicalTrialsGOV 2019. An Open-Label Safety Study of API 31510 in a Topical Cream for in Situ Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (SCCIS): NCT00652080. Studiennummer des Sponsors: CTL0408. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00652080>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
105. ClinicalTrialsGOV 2019. AS-OCT Guided Treatment of Diffuse CSCC: NCT03515954. Studiennummer des Sponsors: Benha19992. Benha University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03515954>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
106. ClinicalTrialsGOV 2019. Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer: NCT03944941. Studiennummer des Sponsors: A091802 NCI-2018-02652 U10CA180821. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03944941>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
107. ClinicalTrialsGOV 2019. Cancer Risk in Carriers of the Gene for Xeroderma Pigmentosum: NCT00046189. Studiennummer des Sponsors: 020313 02-C-0313.

National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00046189>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

108. ClinicalTrialsGOV 2019. Capecitabine or 5-FU With Pegylated Interferon Alpha-2b in Unresectable/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02218164.

Studiennummer des Sponsors: MCC-17759. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02218164>,

abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

109. ClinicalTrialsGOV 2019. CemiplimAb Survivorship Epidemiology: NCT03836105.

Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1806. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.).

Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03836105>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

110. ClinicalTrialsGOV 2019. Cetuximab for Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - A National Retrospective Study: NCT03325738. Studiennummer des

Sponsors: 2017/05. Centre Antoine Lacassagne (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03325738>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

111. ClinicalTrialsGOV 2019. CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer: NCT02955290. Studiennummer des Sponsors: I 286816 NCI-2016-01467

P30CA016056. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955290>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

112. ClinicalTrialsGOV 2019. Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors: NCT03108131. Studiennummer des Sponsors: 2016-0869 NCI-2018-01399. M.D.

Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03108131>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

113. ClinicalTrialsGOV 2019. Electronic Skin Surface Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma: NCT02131805. Studiennummer des Sponsors: 14-001. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02131805>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

114. ClinicalTrialsGOV 2019. Erlotinib in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Skin Squamous Cell Carcinoma: NCT01198028. Studiennummer des Sponsors: 2009-0888 NCI-2018-01834 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar

unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01198028>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

115. ClinicalTrialsGOV 2019. Gabapentin, Methadone, and Oxycodone With or Without Venlafaxine Hydrochloride in Managing Pain in Participants With Stage II-IV Squamous Cell Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation Therapy: NCT03574792.

Studiennummer des Sponsors: I 61117 NCI-2018-01055 P30CA016056. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574792>,

abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

116. ClinicalTrialsGOV 2019. High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-I7: NCT03901573. Studiennummer des Sponsors: NIT-106 ION-02. NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03901573>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
117. ClinicalTrialsGOV 2019. Home Sleep Apnea Machine in Evaluating Obstructive Sleep Apnea in Patients With Stage III-IV Head and Neck Cancer: NCT03875053. Studiennummer des Sponsors: 2017-135. Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03875053>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
118. ClinicalTrialsGOV 2019. Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT03684785. Studiennummer des Sponsors: AST-008-102. Exicure, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03684785>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
119. ClinicalTrialsGOV 2019. Magnetic Resonance (MR) Imaging & Blood Biomarkers for Head and Neck Cancer: NCT03491176. Studiennummer des Sponsors: PA16-1041 NCI-2018-02631 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03491176>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
120. ClinicalTrialsGOV 2019. MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03773744. Studiennummer des Sponsors: Ad/MG1-MAGEA3-003. Turnstone Biologics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03773744>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
121. ClinicalTrialsGOV 2019. Molecular Characterization of Cutaneous Tumors: NCT03092830. Studiennummer des Sponsors: 0515-15-RMC. Rabin Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092830>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
122. ClinicalTrialsGOV 2019. Nivolumab in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03834233. Studiennummer des Sponsors: 1258/18. Instituto do Cancer do Estado de São Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834233>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
123. ClinicalTrialsGOV 2019. Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer: NCT02964559. Studiennummer des Sponsors: IRB00087412 NCI-2016-00831 Winship3185-16. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02964559>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.

124. ClinicalTrialsGOV 2019. Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic: NCT02721732. Studiennummer des Sponsors: 2015-0948 NCI-2016-00545 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02721732>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
125. ClinicalTrialsGOV 2019. Pembrolizumab Versus Placebo Following Surgery and Radiation in Participants With Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630): NCT03833167 / 2018-001974-76. Studiennummer des Sponsors: 3475-630 MK-3475-630 KEYNOTE-630. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03833167>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
126. ClinicalTrialsGOV 2019. Phase 1 Study of CK-301 (Cosibelimab) as a Single Agent in Subjects With Advanced Cancers: NCT03212404. Studiennummer des Sponsors: CK-301-101. Checkpoint Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212404>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
127. ClinicalTrialsGOV 2019. Photodynamic Therapy Using Silicon Phthalocyanine 4 in Treating Patients With Actinic Keratosis, Bowen's Disease, Skin Cancer, or Stage I or Stage II Mycosis Fungoides: NCT00103246. Studiennummer des Sponsors: CASE1Y04 P30CA043703 CASE-CWRU-1Y04 10-03-01. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00103246>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
128. ClinicalTrialsGOV 2019. Pre-Operative Cemiplimab Administered Intralesionally for Patients With Recurrent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03889912. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1787. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03889912>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
129. ClinicalTrialsGOV 2019. Preventing Squamous Cell Skin Cancer: NCT02347813. Studiennummer des Sponsors: URochester RSRB 00052209. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02347813>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
130. ClinicalTrialsGOV 2019. Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: NCT01926496 / 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01926496>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
131. ClinicalTrialsGOV 2019. Satisfaction and Quality of Life Comparison Between Patients Using Cicaplast Baume B5 Versus Dexeryl for the Management of Cutaneous Toxicities Induced by Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors (iEGFR): NCT03421912. Studiennummer des Sponsors: ET17-011 (CICAFIX). Centre Leon Berard

(Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03421912>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

132. ClinicalTrialsGOV 2019. Skin Cancer Prevention With Nicotinamide in Transplant Recipients - Pilot Trial: NCT03769285. Studiennummer des Sponsors: SPRINTR-Pilot. Women's College Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03769285>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

133. ClinicalTrialsGOV 2019. Skin Cancer Screening Education Study: NCT02352428. Studiennummer des Sponsors: LEO-SCSES_1013. Association of Dermatological Prevention, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02352428>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

134. ClinicalTrialsGOV 2019. SL-279252 (PD1-Fc-OX40L) in Subjects With Advanced Solid Tumors or Lymphomas: NCT03894618. Studiennummer des Sponsors: SL01-DEL-101. Shattuck Labs, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03894618>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

135. ClinicalTrialsGOV 2019. Study of HF10 in Patients With Refractory Head and Neck Cancer or Solid Tumors With Cutaneous and/or Superficial Lesions: NCT01017185. Studiennummer des Sponsors: M06-10083. Takara Bio Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01017185>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

136. ClinicalTrialsGOV 2019. Study of Intratumoral CV8102 in cMEL, cSCC, hnSCC, and ACC: NCT03291002. Studiennummer des Sponsors: CV-8102-008. CureVac AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291002>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

137. ClinicalTrialsGOV 2019. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) or Locally Advanced Unresectable cSCC (MK-3475-629/KEYNOTE-629): NCT03284424 / 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: 3475-629 MK-3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284424>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

138. ClinicalTrialsGOV 2019. Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers: NCT03816332. Studiennummer des Sponsors: NCI-2019-00239 ETCTN10214 10214 UM1CA186691. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03816332>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

139. ClinicalTrialsGOV 2019. Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers: NCT02978625. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01804 CINJ #091701 10057 UM1CA186716. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02978625>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

140. ClinicalTrialsGOV 2019. Tele-dermatology of Skin Cancer in a Cohort of Local Health Authority Employees in the Province of Bergamo: NCT02902822. Studiennummer des Sponsors: CLICCAILNEO_2. Centro Studi Gised (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02902822>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

141. ClinicalTrialsGOV 2019. Testing Lenvatinib and Cetuximab in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03524326. Studiennummer des Sponsors: 17-635. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03524326>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

142. ClinicalTrialsGOV 2019. The Addition of Pembrolizumab to Postoperative Radiotherapy in Cutaneous Squamous Cell Cancer of the Head and Neck: NCT03057613. Studiennummer des Sponsors: CASE6316. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057613>, abgerufen am:

27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

143. ClinicalTrialsGOV 2019. The UNSCARRed Study: UNresectable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy: NCT03737721. Studiennummer des Sponsors: UNSCARRed: IIT-0004. AHS Cancer Control Alberta (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03737721>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

144. ClinicalTrialsGOV 2019. Using MC1R Genotype to Impact Melanoma Risk Behavior: NCT03509467. Studiennummer des Sponsors: MCC-17984 MCC-19461. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:

<https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03509467>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

145. EU-Clinical Trials Register 0. A Multicenter, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study of Darbepoetin alfa for the Treatment of Anaemic Subjects with Low or Intermediate-1 Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): 2009-016522-14. Studiennummer des Sponsors: 20090160. Amgen Inc (Hrsg.). Verfügbar unter:

https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016522-14, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

146. EU-Clinical Trials Register 0. A Multi-Centre Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of HDP 99.0006 in Patients with Actinic Keratosis: 2006-005525-33. Studiennummer des Sponsors: HDP 606. Heidelberg Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005525-33, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

147. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 1/2, Open-Label, Multi-Arm Trial to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Biological, and Clinical Activity of

AGEN1884 in Combination with AGEN2034 in Subjects with Metas: 2018-000120-33. Studiennummer des Sponsors: C-550-01. Agenus Inc., (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000120-33, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

148. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 1/2 Dose-escalation of USL311 as Single Agent and in Combination with Lomustine (CCNU) in Subjects with Advanced Solid Tumors, with Subsequent Single Agent and Combination Phase 2 Cohorts f: 2015-004214-14. Studiennummer des Sponsors: P311-201. Upsher-Smith Laboratories, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004214-14, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

149. EU-Clinical Trials Register 0. (A Phase 2) STUDY TO DETERMINE THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE AND LOW-DOSE DEXAMETHASONE (Rd) FOLLOWED BY RITUXIMAB, AUTOGRAFT AND LENALIDOMIDE MAINTENANCE IN NEWLY DIAGNOSED WALDESTROM MA: 2010-020868-38. Studiennummer des Sponsors: RV-WM-PI-0548. U.O.C. EMATOLOGIA - OSP. S. EUGENIO - ASL RM C (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020868-38, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

150. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC): 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: 3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000594-37, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

151. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE 2, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, ACTIVE- CONTROL, PARALLEL-GROUP STUDY TO DETERMINE THE SAFETY OF AND TO SELECT A TREATMENT REGIMEN OF CC-4047 EITHER AS SINGLE-AGENT O: 2006-004553-17. Studiennummer des Sponsors: CC-4047-MMM-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004553-17, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

152. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tasquinimod in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer: 2010-021870-12. Studiennummer des Sponsors: 10TASQ10. Active Biotech AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021870-12, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

153. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE 3 STUDY OF SAFETY AND EFFICACY OF KARENITECIN VERSUS TOPOTECAN ADMINISTERED FOR 5 CONSECUTIVE DAYS EVERY 3 WEEKS IN PATIENTS WITH ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER: 2006-006950-81. Studiennummer des Sponsors:

KTN32313R. BioNumerik Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006950-81, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

154. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Adv: 2018-001974-76. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-630. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001974-76, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

155. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE 3B, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, BLIND EVALUATOR (PROBE) STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF (LMW) HEPARIN/EDOXABAN VERSUS DALTEPARIN IN VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED W: 2014-004708-30. Studiennummer des Sponsors: DU176b-D-U311. Daiichi Sankyo , Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004708-30, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

156. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase I Open Label Study Evaluating the Safety and Feasibility of Allogeneic Mesenchymal stem cells for radiation-induced hyposalivation and xerostomia in previous oropharyngeal patients: 2018-003856-19. Studiennummer des Sponsors: CVB2018-2. Department of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery and Audiology. Rigshospitalet, University Hospital of Cph, DK (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003856-19, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

157. EU-Clinical Trials Register 0. A phase I/II multicenter, open-label Study of DKN-01 to investigate the anti-tumor activity and safety of DKN-01 in Patients with Hepatocellular Carcinoma and WNT signaling Alterations: 2017-002468-41. Studiennummer des Sponsors: Dial-1. University Medical Center of the Johannes Gutenberg- University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002468-41, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

158. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase I/II Study of Lenalidomide in Patients with Chronic Myelomonocytic Leukemia: 2009-017147-33. Studiennummer des Sponsors: AGMT_CMML1. AGMT gemeinnützige GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017147-33, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

159. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase I/II trial of lenalidomide combined with cyclophosphamide and intermediate dose dexamethasone in patients with primary (AL) systemic amyloidosis: 2006-007082-36. Studiennummer des Sponsors: RV178. Hellenic Oncology Cooperative Group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-007082-36

007082-36, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

160. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Of YM155 Plus Rituximab In Previously Treated Subjects With CD20-Positive B Cell Non-Hodgkin's Lymphoma Who Are Ineligible For Or Have Previously Received: 2009-010777-20. Studiennummer des Sponsors: 155-CL-031. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010777-20, abgerufen am: 27.05.2019. Ausschlussgrund: A1.
161. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase II, Multicenter, Open-Label Study Of YM155 Plus Docetaxel in Subjects with Stage III (Unresectable) or Stage IV Melanoma: 2009-015738-31. Studiennummer des Sponsors: 155-CL-034. Astellas Pharma Global Development, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015738-31, abgerufen am: 27.05.2019. Ausschlussgrund: A1.
162. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE II MULTI-CENTRE, RANDOMIZED, OPEN LABEL STUDY OF PROLONGED THERAPY WITH SUBCUTANEOUS BORTEZOMIB TWICE MONTHLY ASSOCIATED WITH DEXAMETHASONE, IN RELAPSED AND REFRACTORY MULTIPLE MYELOMA PAT: 2013-000432-10. Studiennummer des Sponsors: 26866138MMY2084. DUTCH BELGIAN COOPERATIVE GROUP FOR HEMATOLOGY ONCOLOGY - HOVON (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000432-10, abgerufen am: 27.05.2019. Ausschlussgrund: A1.
163. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase II Single Arm Study of the use of CODOX-M/IVAC with Rituximab (R-CODOX-M/IVAC) in the treatment of patients with Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL) or Burkitt's Lymphoma (BL) of Internat: 2005-003479-19. Studiennummer des Sponsors: UCL/05/134. University College London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003479-19, abgerufen am: 27.05.2019. Ausschlussgrund: A1.
164. EU-Clinical Trials Register 0. A phase II study of ruxolitinib (INCB018424) to evaluate efficacy and safety in Patients with Proliferative Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML): 2013-004370-10. Studiennummer des Sponsors: RUXO_LMMC-PRO_1401. Grupo Español de Síndromes Mielodisplásicos (GESMD) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004370-10, abgerufen am: 27.05.2019. Ausschlussgrund: A1.
165. EU-Clinical Trials Register 0. A PHASE II STUDY, COMPARING A DOSE-TITRATION REGIMEN OF FULVESTRANT WITH THE APPROVED DOSING REGIMEN IN POSTMENOPAUSAL PATIENTS WITH HORMONE-RESPONSIVE ADVANCED BREAST CANCER (ABC): 2008-004988-19. Studiennummer des Sponsors: Fides. ISTITUTI FISIOTERAPICI OSPITALIERI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004988-19, abgerufen am: 27.05.2019. Ausschlussgrund: A1.

166. EU-Clinical Trials Register 0. A phase III, randomized, open label, multicenter, controlled trial of niraparib versus physician's choice in previously-treated, HER2 negative, germline BRCA mutation-positive breast cancer patients: 2013-000684-85. Studiennummer des Sponsors: PR-30-5010-C. TESARO UK Limited, (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000684-85, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
167. EU-Clinical Trials Register 0. A Phase III, Multi-center, Randomized, Controlled Study to Compare the Efficacy and Safety of Gemcitabine Alone vs. ON 01910.Na Combined with Gemcitabine in Patients with Previously Untreated Metas: 2012-003547-29. Studiennummer des Sponsors: 04-22. Onconova Therapeutics Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003547-29, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
168. EU-Clinical Trials Register 0. A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking therapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma: 2009-011020-65. Studiennummer des Sponsors: EORTC21081. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011020-65, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
169. EU-Clinical Trials Register 0. A randomised, prospective, open-label, multi-centre study comparing the efficacy and safety of conversion to Sirolimus in stable renal transplant recipients with a cutaneous squamous cell carcinoma: 2005-004372-20. Studiennummer des Sponsors: 1.1(UK). Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004372-20, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
170. EU-Clinical Trials Register 0. A randomised comparison of daily 25 mg versus 5 mg lenalidomide as maintenance therapy after high-dose therapy and autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: 2007-003945-33. Studiennummer des Sponsors: RV-MM-PI-280. Gesellschaft für Medizinische Innovation -Hämatologie und Onkologie mbH (GMIHO) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003945-33, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
171. EU-Clinical Trials Register 0. A randomised controlled, open label, phase II pilot study comparing the toxicity of rituximab plus CHOP chemotherapy with rituximab plus CHOP chemotherapy and bortezomib in adults with newly diagno: 2006-003333-33. Studiennummer des Sponsors: JJ0606. Cardiff and Vale NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003333-33, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
172. EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre phase II study to evaluate efficacy and tolerability of ODX (Osteodex) in Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (CRPC): 2014-002054-39. Studiennummer des

Sponsors: ODX-002. DexTech Medical AB (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002054-39, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

173. EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, Investigator-and patient-blind, placebo-controlled, parallel group first in human and proof of concept study to evaluate the safety, tolerability, and efficacy of CLL442 in patients w: 2017-003495-31. Studiennummer des Sponsors: CCLL442X2201. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003495-31, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

174. EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, multicentre, phase III study of Erlotinib versus observation in patients with no evidence of disease progression after first line, platinum-based chemotherapy for high-risk Stage I an: 2004-004333-34. Studiennummer des Sponsors: EORTC 55041. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004333-34, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

175. EU-Clinical Trials Register 0. A randomized, double-blind, dose finding, repeat dose Phase II multicentre study of ODX for the treatment of patients with castration resistant prostate cancer (CRPC) and skeletal metastases: 2015-005666-37. Studiennummer des Sponsors: ODX-003. DexTech Medical AB (Hrsg.). Verfügbar unter:
https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005666-37, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

176. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Open Label, Phase III Study of Overall Survival Comparing Pembrolizumab (MK-3475) versus Platinum Based Chemotherapy in Treatment Naïve Subjects with PD-L1 Positive Advanced or Metast: 2014-001473-14. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-042. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001473-14, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

177. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 2 Study with and without Enzastaurin in Combination with Docetaxel and Prednisone, Followed by Enzastaurin Maintenance as First-Line Treatment: 2008-004451-30. Studiennummer des Sponsors: H6Q-MC-S032. Eli Lilly and Company (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004451-30, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

178. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Study of Adjuvant Lapatinib in Women with Early-Stage ErbB2 Overexpressing Breast Cancer: 2005-005186-10. Studiennummer des Sponsors: EGF105485. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005186-10, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

179. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized Open-Label Phase III Trial of MK-3475 versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: 2014-000323-25. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-024. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000323-25, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
180. EU-Clinical Trials Register 0. A Randomized Trial with factorial Design comparing Fulvestrant ± Lapatinib ± Aromatase Inhibitor in metastatic breast cancer progressing after Aromatase Inhibitor therapy: 2007-006031-30. Studiennummer des Sponsors: GIM8 OVER. CONSORZIO ONCOTECH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006031-30, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
181. EU-Clinical Trials Register 0. A single arm phase II, open-label, multicenter trial to investigate the clinical activity and safety of avelumab in combination with cetuximab in subjects with unresectable stage III or stage IV cu: 2018-001708-12. Studiennummer des Sponsors: 4518000. Alcedis GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001708-12, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
182. EU-Clinical Trials Register 0. A Single-Arm Multi-Center Trial of Bendamustine given with Ofatumumab (BendOfa) in Patients With Refractory or Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL): 2009-017663-42. Studiennummer des Sponsors: GIMEMACLL0809. G.I.M.E.M.A. GRUPPO ITALIANO MALATTIE EMATOLOGICHE DELL'ADULTO (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017663-42, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
183. EU-Clinical Trials Register 0. A THREE MONTH PROSPECTIVE OPEN LABEL STUDY OF THERAPY WITH FRAGMIN(r) (DALTEPARIN SODIUM INJECTION) IN CHILDREN WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH OR WITHOUT MALIGNANCIES: 2016-000394-21. Studiennummer des Sponsors: A6301094. Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000394-21, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
184. EU-Clinical Trials Register 0. Allogeneic adipose tissue-derived stromal/stem cell therapy in patients with ischemic heart disease and heart failure: 2015-001560-19. Studiennummer des Sponsors: CSCC-ASC2. Department of Cardiology, Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001560-19, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
185. EU-Clinical Trials Register 0. An open label multicentric phase II study of Panitumumab (Vectibix(r)) in cutaneous squamous cell carcinoma (SCC): 2009-015237-76. Studiennummer des Sponsors: LUC 09-002. Centre du Cancer des Cliniques Universitaires Saint-Luc (Hrsg.). Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr->

search/search?query=eudract_number:2009-015237-76, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

186. EU-Clinical Trials Register 0. An open, multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line therapy for patients with relapsed or refracto: 2010-022253-42. Studiennummer des Sponsors: CTU10.041/BRd. Kantonsspital St. Gallen (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022253-42, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
187. EU-Clinical Trials Register 0. An open, randomized clinical phase I/II trial to investigate maximum tolerated dose, efficacy, and safety of lenalidomide/low-dose dexamethasone in combination with continuous oral cyclophosphamide: 2008-003829-16. Studiennummer des Sponsors: RV-MM-DSMM-0279. GMIHO - Gesellschaft für medizinische Innovation Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003829-16, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
188. EU-Clinical Trials Register 0. An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage: 2011-000874-67. Studiennummer des Sponsors: NO25390. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000874-67, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
189. EU-Clinical Trials Register 0. AN OPEN-LABEL, DOSE-FINDING AND PROOF OF CONCEPT STUDY OF THE PD-L1 PROBODY(tm) THERAPEUTIC, CX-072, AS MONOTHERAPY AND IN COMBINATION WITH YERVOY(r) (IPILIMUMAB) OR WITH ZELBORAF(r) (VEMURAFENIB) IN SUBJ: 2016-002490-36. Studiennummer des Sponsors: CTMX-M-072-001. CytomX Therapeutics, Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002490-36, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
190. EU-Clinical Trials Register 0. An open-label study to investigate the pharmacodynamics of a repeat dose regimen of bevacizumab (10mg/kg q2w) and escalating repeat doses of pazopanib in renal cell carcinoma: 2008-005053-38. Studiennummer des Sponsors: VDF111687. GlaxoSmithKline Research & Development Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005053-38, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
191. EU-Clinical Trials Register 0. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a prospective randomized open blinded end point (PROBE) study- the CARAVAGGIO study: 2016-003093-40. Studiennummer des Sponsors: FADOI_032016. FONDAZIONE FADOI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003093-40, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

192. EU-Clinical Trials Register 0. Apixaban for treatment of venous thrombosis in patients with cancer: 2014-005439-15. Studiennummer des Sponsors: CAP. Akershus University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005439-15, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
193. EU-Clinical Trials Register 0. Bendamustine, Bortezomib and Dexamethasone (BVD) in the treatment of relapsed or refractory Multiple Myeloma: 2010-020072-33. Studiennummer des Sponsors: BVD-CLEM 01-10. AZIENDA OSPEDALIERO UNIVERSITARIA OSPEDALI RIUNITI UMBERTO I - G.M.LANCISI - G.SALESI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020072-33, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
194. EU-Clinical Trials Register 0. Dalteparin Sodium Injection (Fragmin(r)), Multicenter, Open Label, Single-arm, Long Term (52 weeks) Study for Understanding Safety and Efficacy in Subjects with Malignancies and Symptomatic Venous Th: 2008-005236-32. Studiennummer des Sponsors: FRAG-A001-401. Eisai Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005236-32, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
195. EU-Clinical Trials Register 0. Dose-finding study of lenalidomide as maintenance therapy in multiple myeloma after allogeneic stem cell transplantation: 2007-003784-42. Studiennummer des Sponsors: RV-MM-PI-278. University Medical Center Hamburg-Eppendorf (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003784-42, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
196. EU-Clinical Trials Register 0. Effect of infliximab on inflammatory and fibrous lesions in patients with intestinal Crohn's disease: 2006-004784-58. Studiennummer des Sponsors: MRI-0143. University of Leuven (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004784-58, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
197. EU-Clinical Trials Register 0. Efficacy and safety of single agent pan-HER inhibitor Dacomitinib in the treatment of locally advanced unresectable or metastatic squamous cell cancer of the skin or with clinical contraindication: 2014-002175-28. Studiennummer des Sponsors: DACOMINT14. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002175-28, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
198. EU-Clinical Trials Register 0. Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma: 2010-019260-37. Studiennummer des Sponsors: CCRC_2010/001. Cork Cancer Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019260-37, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

199. EU-Clinical Trials Register 0. Extended schedule, escalated dose Temozolomide versus Dacarbazine in Stage IV Metastatic Melanoma: A Randomized Phase III Study of the EORTC Melanoma Group: 2004-000654-23. Studiennummer des Sponsors: EORTC 18032. EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000654-23, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
200. EU-Clinical Trials Register 0. Feasibility study of R-CHOP plus bevacizumab in patients with diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): 2006-003844-41. Studiennummer des Sponsors: 2719. Royal Marsden NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003844-41, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
201. EU-Clinical Trials Register 0. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group: 2004-002245-12. Studiennummer des Sponsors: EORTC 18021. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002245-12, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
202. EU-Clinical Trials Register 0. Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: 2014-002749-23. Studiennummer des Sponsors: AGMT_MM-1/EMN-13. AGMT gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002749-23, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
203. EU-Clinical Trials Register 0. Lenalidomide and Dexamethasone for treatment of patients with acute myeloma (light chain)-induced renal failure: 2008-006497-15. Studiennummer des Sponsors: LD. Wilhelminen Krebsforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006497-15, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
204. EU-Clinical Trials Register 0. Lenalidomide maintenance following tandem autologous stem cell and non myeloablative allogeneic transplantation for patients with multiple myeloma <= 66 years who have been treated in or according: 2005-003891-39. Studiennummer des Sponsors: HOVON 76 MM. HOVON Foundation (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003891-39, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
205. EU-Clinical Trials Register 0. Lenalidomide maintenance therapy in patients with MDS or AML with cytogenetic abnormalities involving monosomy 5 or del5q after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): 2007-002433-37. Studiennummer des Sponsors: TUD-LENAMA-022. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002433-37, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

206. EU-Clinical Trials Register 0. Lenalidomide (Revlimid(r)), Adriamycin and Dexamethasone (RAD) as an Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by a Risk-Defined Transplant Strategy and Lenalidomide Maintenance: 2008-000007-28. Studiennummer des Sponsors: DSMMXII. Universitaetsklinikum Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000007-28, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
207. EU-Clinical Trials Register 0. Multicenter, pilot study to assess the safety and efficacy of Lenalidomide and Ofatumumab combination (Lenofa) in chronic lymphocytic leukemia (CLL) patients relapsed or refractory after fludarab: 2012-000634-20. Studiennummer des Sponsors: LENOFA01. A.O. UNIVERSITARIA INTEGRATA DI VERONA (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000634-20, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
208. EU-Clinical Trials Register 0. Multicenter Phase II Study: Bendamustine plus Bortezomib plus Dexamethasone in the treatment of stage II/III relapsed or refractory multiple myeloma: 2008-006421-13. Studiennummer des Sponsors: BBD. Wilhelminen Krebsforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006421-13, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
209. EU-Clinical Trials Register 0. Multicenter Phase II Study of Bendamustine, Velcade (Bortezomib) and Dexamethasone (BVD) in the treatment of elderly patients (> or =65 years) with multiple myeloma in 1st relapse or refractory to: 2009-012359-91. Studiennummer des Sponsors: IFM 2009-01. Intergroupe Francophone du Myélome (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012359-91, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
210. EU-Clinical Trials Register 0. OFATUMUMAB-BENDAMUSTINE FOR RELAPSED/REFRACTORY INDOLENT LYMPHOMA: A MULTICENTER PHASE 2 TRIAL: 2012-005338-13. Studiennummer des Sponsors: ONC-2011-004. Istituto Clinico Humanitas - Humanitas Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005338-13, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
211. EU-Clinical Trials Register 0. Optimising Renal outcome in Myeloma renal failure A pilot study of Thalidomide, Bendamustine, and Dexamethasone (TBD) vs Bortezomib, Bendamustine, and Dexamethasone (BBD) in patients with renal fa: 2012-003947-31. Oxford University Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003947-31, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
212. EU-Clinical Trials Register 0. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta(tm)) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer: 2008-001032-12. Studiennummer des Sponsors: PANTHERA. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-

001032-12, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

213. EU-Clinical Trials Register 0. Phase I (II) study of the combination of lenalidomide and alemtuzumab in patients with chemotherapy refractory chronic lymphocytic leukemia (CLL): 2007-007434-20. Studiennummer des Sponsors: RV0272. Department of Hematology, Karolinska University Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007434-20, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

214. EU-Clinical Trials Register 0. Phase II Lap/Epi: Phase II evaluation of the combination of epirubicin and lapatinib in Her-2 positive, Topoisomerase II alpha positive, metastatic breast cancer: 2011-005002-30. Studiennummer des Sponsors: ICORG09-13. ICORG-the All Ireland co-operative Oncology Research group (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005002-30, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

215. EU-Clinical Trials Register 0. Phase II Randomized Double Blind Placebo-Controlled Study to Determine the Efficacy of ABR-215050 in Asymptomatic Patients with Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer. Final Protocol dated 2: 2007-003470-26. Studiennummer des Sponsors: 07TASQ08. Active Biotech Research AB (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003470-26, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

216. EU-Clinical Trials Register 0. Phase II Study of Nivolumab in Patients with Locally Advanced/ Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: 2016-002811-16. Studiennummer des Sponsors: CA209-587. Universitätsklinik für Dermatologie Paracelsus Medizinische Privatuniversität (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002811-16, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

217. EU-Clinical Trials Register 0. Phase II Study of Pembrolizumab (MK-3475) as First Line Single Drug Therapy in Patients with unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin: 2016-002076-28. Studiennummer des Sponsors: P151202. ASSISTANCE PUBLIQUE - HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002076-28, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

218. EU-Clinical Trials Register 0. PHASE II STUDY ON PEMETREXED IN ADVANCED AND/OR RECURRENT CERVICAL CANCER: 2006-005626-24. Studiennummer des Sponsors: 1247. POLICLINICO UNIVERSITARIO AGOSTINO GEMELLI (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005626-24, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

219. EU-Clinical Trials Register 0. Prospective multicenter phase I-II pilot trial to evaluate efficacy and safety of treatment with Lenalidomide plus R-CHOP21 (LR-CHOP21) for

elderly patients with untreated Diffuse Large B-Cell Lymph: 2007-003560-21.
Studiennummer des Sponsors: REAL 07 CC5013 STUDY ID LR-CHOP21. GIMURELL (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003560-21, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

220. EU-Clinical Trials Register 0. Prospectively randomized phase III study of an individualized sensitivity-directed combination chemotherapy versus DTIC as first-line treatment in stage IV metastatic melanoma: 2008-001686-28. Studiennummer des Sponsors: 101.321-13/07. Universität Würzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001686-28, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

221. EU-Clinical Trials Register 0. Randomised controlled multicentre study of albumin replacement therapy in septic shock: 2018-001874-89. Studiennummer des Sponsors: ZKSJ0112_ARISS. Friedrich-Schiller-Universität Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001874-89, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

222. EU-Clinical Trials Register 0. Randomized, multicenter, double-blind, phase 3 trial of Tavocept versus Placebo in patients with newly diagnosed or relapsed advanced (stage IIIB/IV) primary adenocarcinoma of the lung treated with: 2009-012983-14. Studiennummer des Sponsors: DMS32212R. BioNumerik Pharmaceuticals, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012983-14, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

223. EU-Clinical Trials Register 0. Randomized phase II study of brostallicin (PNU-166196A) versus doxorubicin as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: 2006-001861-40. Studiennummer des Sponsors: BRTA-0100-015 (EORTC 62061). SYSTEMS MEDICINE, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001861-40, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

224. EU-Clinical Trials Register 0. Randomized phase III trial on Trabectedin (ET-743) vs clinician's choice chemotherapy in recurrent ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancers of BRCA mutated or BRCAness phenotype patients: 2015-004472-30. Studiennummer des Sponsors: MITO23. FONDAZIONE IRCCS "ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI" (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004472-30, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

225. EU-Clinical Trials Register 0. Randomized three arm phase III trial on induction treatment with a fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and bevacizumab-based chemotherapy for 24 weeks followed by maintenance treatment with a fluoropyr: 2008-007974-39. Studiennummer des Sponsors: AIO-KRK-0207. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007974-39.

007974-39, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

226. EU-Clinical Trials Register 0. Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated with Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003112-31, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

227. EU-Clinical Trials Register 0. Safety and preliminary efficacy study of infusing mesenchymal stem cells derived from bone marrow for treating Recessive Dystrophic Epidermolysis Bullosa: 2017-000606-37. Studiennummer des Sponsors: MesenSistem-EB. Fundación para la Investigación Biomédica Hospital Universitario La Paz (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000606-37, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

228. EU-Clinical Trials Register 0. SALVAGE TREATMENT WITH LENALIDOMIDE AND DEXAMETHASONE (LEN-DEX) IN PATIENTS WITH RELAPSED/REFRACTORY MANTLE CELL LYMPHOMA (MCL): 2008-000044-14. Studiennummer des Sponsors: LEN DEX MCL 07. IIL INTERGRUPPO ITALIANO LINFOMI ONLUS (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000044-14, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

229. EU-Clinical Trials Register 0. Squamous cell carcinoma prevention in organ transplant recipients using topical treatments: a feasibility study (SPOT): 2013-000893-32. Studiennummer des Sponsors: 008171BLT. Queen Mary University of London (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000893-32, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

230. EU-Clinical Trials Register 0. Stem Cell therapy in IschEmic Non-treatable Cardiac disease - SCIENCE: 2015-002929-19. Studiennummer des Sponsors: SCIENCE. Department of Cardiology, Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002929-19, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

231. EU-Clinical Trials Register 0. The ARRIVE Study (Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) - A Randomized, Double-Blind, Placebo Controlled, Multicenter, Parallel Group Study to Assess the Efficacy (Reduction of Cardio: 2006-003622-29. Studiennummer des Sponsors: BAYe4465/IMPACT12198. Bayer AG (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003622-29, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

232. EU-Clinical Trials Register 0. The combination of Lenalidomide and Dexamethasone with or without intensification by high-dose Melphalan in the treatment of multiple myeloma: 2008-004083-39. Studiennummer des Sponsors: DSMM_XIII. GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004083-39, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

233. EU-Clinical Trials Register 0. THE EFFICACY AND SAFETY OF LENALIDOMIDE (Revlimid(r)) MONOTHERAPY IN RED BLOOD CELL TRANSFUSION DEPENDENT SUBJECTS WITH MYELOYDYSPLASTIC SYNDROME ASSOCIATED WITH A DEL (5q) CYTOGENETIC ABNORMALITY: 2004-005101-29. Studiennummer des Sponsors: KCH-MDS-04-1.0. King's College Hospital NHS Foundation Trust (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005101-29, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

234. EU-Clinical Trials Register 0. TRastuzumab in HER2-negative Early breast cancer as Adjuvant Treatment for Circulating Tumor Cells (CTC) ("Treat CTC" trial): 2009-017485-23. Studiennummer des Sponsors: EORTC90091-10093. EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017485-23, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

235. EU-Clinical Trials Register 0. Treatment with Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplantation or Conventional Chemotherapy OSHO: 2008-001885-96. Studiennummer des Sponsors: RBP-01/08. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001885-96, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

236. PharmnetBund 0. A Phase 2, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (R/M cSCC): 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: 3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

237. PharmnetBund 0. A PHASE 2, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, MULTICENTER, DOUBLE-BLIND, ACTIVE- CONTROL, PARALLEL-GROUP STUDY TO DETERMINE THE SAFETY OF AND TO SELECT A TREATMENT REGIMEN OF CC-4047 EITHER AS SINGLE-AGENT OR IN COMBINATION WITH PREDNISONE TO STUDY FURTHER IN SUBJECTS WITH MYELOFIBROSIS WITH MYELOID METAPLASIA: 2006-004553-17. Studiennummer des Sponsors: CC-4047-MMM-001. Celgene Corporation (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

238. PharmnetBund 0. A Phase 3 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Tasquinimod in Men with Metastatic Castrate Resistant Prostate Cancer: 2010-021870-12. Studiennummer des Sponsors: 10TASQ10. Active Biotech, A.B. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

239. PharmnetBund 0. A Phase 3, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy Following Surgery and Radiation in Participants with High-risk Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (LA cSCC) (KEYNOTE-630): 2018-001974-76. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-630. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
240. PharmnetBund 0. A PHASE 3B, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, OPEN-LABEL, BLIND EVALUATOR (PROBE) STUDY EVALUATING THE EFFICACY AND SAFETY OF (LMW) HEPARIN/EDOXABAN VERSUS DALTEPARIN IN VENOUS THROMBOEMBOLISM ASSOCIATED WITH CANCER: 2014-004708-30. Studiennummer des Sponsors: DU176b-D-U311. Daiichi Sankyo, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
241. PharmnetBund 0. A phase I/II multicenter, open-label Study of DKN-01 to investigate the anti-tumor activity and safety of DKN-01 in Patients with Hepatocellular Carcinoma and WNT signaling Alterations: 2017-002468-41. Studiennummer des Sponsors: Dial-1. University Medical Center of the Johannes Gutenberg- University Mainz (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
242. PharmnetBund 0. A Phase III, Multicentre, Randomised, Double-Blind, Comparative Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Ceftaroline Fosamil (600mg every 8 hours) Versus Vancomycin Plus Aztreonam in the Treatment of Patients With Complicated Bacterial Skin and soft Tissue Infections With Evidence of Systemic Inflammatory Response or Underlying Comorbidities: 2011-004013-16. Studiennummer des Sponsors: D3720C00001. AstraZeneca, A.B. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
243. PharmnetBund 0. A phase III study of lenalidomide maintenance after debulking therapy in patients with advanced cutaneous T-cell lymphoma: 2009-011020-65. Studiennummer des Sponsors: EORTC21081. European Organisation for Research and Treatment of Cancer (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
244. PharmnetBund 0. A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Study of Adjuvant Lapatinib in Women with Early-Stage ErbB2 Overexpressing Breast Cancer: 2005-005186-10. Studiennummer des Sponsors: EGF105485. GlaxoSmithKline Research & Development Limited (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
245. PharmnetBund 0. A Randomized Open-Label Phase III Trial of Pembrolizumab versus Platinum based Chemotherapy in 1L Subjects with PD-L1 Strong Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: 2014-000323-25. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-024. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

246. PharmnetBund 0. A THREE MONTH PROSPECTIVE OPEN LABEL STUDY OF THERAPY WITH FRAGMIN(r) (DALTEPARIN SODIUM INJECTION) IN CHILDREN WITH VENOUS THROMBOEMBOLISM WITH OR WITHOUT MALIGNANCIES: 2016-000394-21. Studiennummer des Sponsors: FRAG-A001-201(A6301094). Pfizer Inc (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
247. PharmnetBund 0. An open, multicentric phase II trial to evaluate the efficacy and safety of Bendamustine, Lenalidomide (Revlimid(r)) and Dexamethasone (BRd) as 2nd-line therapy for patients with relapsed or refractory multiple myeloma: 2010-022253-42. Studiennummer des Sponsors: CTU10.041/BRd. Kantonsspital St. Gallen (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
248. PharmnetBund 0. An open, randomized clinical phase I/II trial to investigate maximum tolerated dose, efficacy, and safety of lenalidomide/low-dose dexamethasone in combination with continuous oral cyclophosphamide compared to lenalidomide/low-dose dexamethasone combined with single cyclophosphamide doses IV in patients with relapsed/refractory multiple myeloma: 2008-003829-16. Studiennummer des Sponsors: RV-MM-DSMM-0279. GMIHO - Gesellschaft für medizinische Innovation Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
249. PharmnetBund 0. An open-label, multicenter, single-arm, Phase I dose-escalation with efficacy tail extension study of vemurafenib (RO5185426) in pediatric patients with surgically incurable and unresectable Stage IIIC or Stage IV melanoma harboring BRAFV600 mutations: 2011-000874-67. Studiennummer des Sponsors: NO25390. F. Hoffman-La Roche Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
250. PharmnetBund 0. Einarmige, offene, multizentrische Phase II Studie zur Untersuchung der klinischen Aktivität und Sicherheit von Avelumab in Kombination mit Cetuximab bei Studienteilnehmern mit nicht resezierbarem Plattenepithelkarzinom im Stadium III oder IV: 2018-001708-12. Studiennummer des Sponsors: 4518000. Alcedis GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
251. PharmnetBund 0. Incidence of squamous cell carcinoma and other skin neoplasia in subjects with actinic keratosis treated with ingenol disoxate gel 0.018% or 0.037%, or vehicleA phase 3 trial to compare the incidence of SCC and other skin neoplasia on skin areas treated with ingenol disoxate gel or vehicle gel for actinic keratosis on face and chest or scalp: 2017-000228-85. Studiennummer des Sponsors: LP0084-1369. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
252. PharmnetBund 0. Intravenous versus intra-arterial fotemustine chemotherapy in patients with liver metastases from uveal melanoma: a randomized phase III study of the EORTC Melanoma Group: 2004-002245-12. Studiennummer des Sponsors: EORTC 18021. European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (Hrsg.).

Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

253. PharmnetBund 0. Ixazomib in combination to thalidomide - dexamethasone for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: 2014-002749-23.

Studiennummer des Sponsors: AGMT_MM-1/EMN-13. AGMT gGmbH (Hrsg.).

Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

254. PharmnetBund 0. Lenalidomide and Dexamethasone for treatment of patients with acute myeloma (light chain)-induced renal failure: 2008-006497-15. Studiennummer des Sponsors: LD. Wilhelminen Krebsforschung GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter:

WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

255. PharmnetBund 0. Lenalidomide maintenance therapy in patients with MDS or AML with cytogenetic abnormalities involving monosomy 5 or del5q after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT): 2007-002433-37. Studiennummer des Sponsors: TUD-LENAMA-022. Technische Universität Dresden (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

256. PharmnetBund 0. Lenalidomide (Revlimid(r)), Adriamycin and Dexamethasone (RAD) as an Induction Therapy in Newly Diagnosed Multiple Myeloma Followed by a Risk-Defined Transplant Strategy and Lenalidomide Maintenance - A Multicenter Phase II Trial by Deutsche Studiengruppe Multiples Myelom: 2008-000007-28. Studiennummer des Sponsors: DSMMXII. Universitaetsklinikum Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

257. PharmnetBund 0. Phase 2 trial of pemetrexed (Alimta(TM)) combined with paclitaxel in patients with recurrent/advanced follicular, papillary or anaplastic thyroid cancer: 2008-001032-12. Studiennummer des Sponsors: PANTHERA. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

258. PharmnetBund 0. Prospective multicenter dose finding phase II pilot trial to evaluate efficacy and safety of treatment with Lenalidomide puls R-CHOP21 (LR-CHOP21) for elderly patients with untreated Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL): 2007-003560-21. Studiennummer des Sponsors: LR-CHOP21. Gruppo Italiano Multiregionale per lo studio dei Linfomi e delle Leucemie Onlus (GIMURELL) (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

259. PharmnetBund 0. Prospectively randomized phase III study of an individualized sensitivity-directed combination chemotherapy versus DTIC as first-line treatment in stage IV metastatic melanoma: 2008-001686-28. Studiennummer des Sponsors: 101.321-13/07. Universität Wuerzburg (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

260. PharmnetBund 0. Randomized phase II study of brostallicin (PNU-166196A) versus doxorubicin as first line chemotherapy in patients with advanced or metastatic soft tissue sarcoma: 2006-001861-40. Studiennummer des Sponsors: BRTA-0100-015 (EORTC 62061). SYSTEMS MEDICINE, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
261. PharmnetBund 0. Randomized three arm phase III trial on induction treatment with a fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and bevacizumab-based chemotherapy for 24 weeks followed by maintenance treatment with a fluoropyrimidine and bevacizumab vs. bevacizumab alone vs. no maintenance treatment and reinduction in case of progression for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: 2008-007974-39. Studiennummer des Sponsors: AIO-KRK-0207. AIO-Studien-gGmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
262. PharmnetBund 0. Stammzelltherapie bei ischämischer, nicht behandelbarer Herzerkrankung - SCIENCE: 2015-002929-19. Studiennummer des Sponsors: SCIENCE. Department of Cardiology, Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
263. PharmnetBund 0. The combination of Lenalidomide and Dexamethasone with or without intensification by high-dose Melphalan in the treatment of multiple myeloma: 2008-004083-39. Studiennummer des Sponsors: DSMM_XIII. GMIHO Gesellschaft für Medizinische Innovation - Hämatologie und Onkologie mbH (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
264. PharmnetBund 0. TRastuzumab in HER2-negative Early breast cancer as Adjuvant Treatment for Circulating Tumor Cells (CTC) ("Treat CTC" trial): 2009-017485-23. Studiennummer des Sponsors: EORTC90091-10093. EORTC (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
265. PharmnetBund 0. Treatment with Lenalidomide, Bendamustine and Prednisone (RBP) in Patients with Relapsed or Refractory Multiple Myeloma after Autologous Stem Cell Transplantation or Conventional Chemotherapy OSHO #077: 2008-001885-96. Studiennummer des Sponsors: RBP-01/08. University of Leipzig (Hrsg.). Verfügbar unter: WWW.PHARMNET-BUND.DE, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
266. WHO ICTRP 2012. A Multi-Centre Double-Blind Randomised Placebo-Controlled Phase II Study of HDP 99.0006 in Patients with Actinic Keratosis: 2006-005525-33. Studiennummer des Sponsors: HDP606 HDP 606. Heidelberg Pharma GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2006-005525-33-DE>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
267. WHO ICTRP 2012. A randomised, prospective, open-label, multi-centre study comparing the efficacy and safety of conversion to Sirolimus in stable renal transplant recipients with a cutaneous squamous cell carcinoma. - RESCUE: 2005-004372-20.

Studiennummer des Sponsors: 1.1(UK) 98226084. Oxford Radcliffe Hospitals NHS Trust (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-004372-20-GB>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

268. WHO ICTRP 2012. A randomised, double-blinded parallel group study to compare efficacy and tolerability of topically applied Baceca and Tazarotene against placebo and Tazarotene in patients with basal cell carcinoma - N/A: 2005-001474-27. Studiennummer des Sponsors: Baceca-030-BCC. TopoTarget A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2005-001474-27-DK>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

269. WHO ICTRP 2012. Electrochemotherapy versus conventional surgery in treatment of basal cell carcinoma: 2010-019260-37. Studiennummer des Sponsors: CCRC_2010/001. Cork Cancer Research Centre (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-019260-37-IE>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

270. WHO ICTRP 2013. A prospective pilot trial of sentinel node biopsy for high risk non melanoma skin cancer. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12611000712909 no secondary ID. Charities/Societies/Foundations Sydney Head and Neck Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611000712909>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

271. WHO ICTRP 2013. Risk of Skin Cancer on Skin Areas Treated with Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma A/S (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003112-31-GB>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

272. WHO ICTRP 2014. Immunosuppression dose reduction to prevent development of aggressive skin cancer after kidney transplantation. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12614000864628 no secondary ID. Individual Robert Peter Carroll (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12614000864628>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

273. WHO ICTRP 2014. Skin cancer prevention in people who have had organ transplants by the use of treatment creams to get rid of actinic keratosis skin lesions (cancer precursors)- does this work?: 2013-000893-32. Studiennummer des Sponsors: 008171BLT SK2007. Queen Mary University of London (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000893-32-GB>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

274. WHO ICTRP 2014. Surgery without radiotherapy as treatment for low risk cutaneous head and neck squamous cell carcinoma. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12611001159943 no secondary ID. Charities/Societies/Foundations Sydney Head and Neck Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12611001159943>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
275. WHO ICTRP 2015. A Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Mesenchymal Stem Cells in Liver Cirrhosis: NCT01877759. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BM/2013/LS/01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01877759>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
276. WHO ICTRP 2015. An Open-Label Safety Study of API 31510 in a Topical Cream for in Situ Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (SCCIS): NCT00652080. Studiennummer des Sponsors: CTL0408. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00652080>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
277. WHO ICTRP 2015. Clinical Study Assessment of SR-T100 Topical Gel Against Actinic Keratosis: NCT02085395. Studiennummer des Sponsors: MCCD06003A. G&E Herbal Biotechnology Co., LTD (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02085395>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
278. WHO ICTRP 2015. Clinical Study to Evaluate the Safety and Efficacy BMMNC in Cerebellar Ataxia: NCT01958177. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BMCA/2013//01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01958177>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
279. WHO ICTRP 2015. Clinical Study to Evaluate Safety and Efficacy of BMMNC in Retinitis Pigmentosa: NCT01914913. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BMRP/2013//01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01914913>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
280. WHO ICTRP 2015. Comparison of Two Schemes of Cryosurgery and Imiquimod Combination Treatment for Basal Cell Carcinoma: NCT01212549. Studiennummer des Sponsors: 524270910. University of Ioannina (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01212549>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
281. WHO ICTRP 2015. Determine the Efficacy of Topical Tretinoin Cream for the Prevention of Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00007631. Studiennummer des Sponsors:

402. Department of Veterans Affairs (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00007631>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

282. WHO ICTRP 2015. Dose-Ranging Safety and Efficacy Study of Topical Creams Containing API 31510 for the Treatment of in Situ Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT00605709. Studiennummer des Sponsors: CTL0208. Berg, LLC (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00605709>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

283. WHO ICTRP 2015. Effect of Sorafenib or Regorafenib on P63 Expression and Keratinocyte Differentiation in Human Skin: NCT01466504. Studiennummer des Sponsors: D11004. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01466504>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

284. WHO ICTRP 2015. Efficacy and safety of topical SR-T100® gel in the treatment of human cutaneous squamous cell carcinoma in situ (actinic keratosis and Bowen's disease). Studiennummer des Sponsors: ISRCTN30540872 MCCD06003A. G&E Herbal Biotech (Taiwan) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN30540872>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

285. WHO ICTRP 2015. Gefitinib and PEG-Interferon Alfa-2a in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Skin Cancer: NCT00423397. Studiennummer des Sponsors: UCSD-051205 ZENECA-IRUSIRES0488 CDR0000521454 CDR0000521454 UCSD-051205 ZENECA-IRUSIRES0488. University of California, San Diego (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00423397>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

286. WHO ICTRP 2015. Hypofractionated Radiotherapy for Nonmelanoma Skin Cancer: NCT02080962. Studiennummer des Sponsors: 399/2010. Barretos Cancer Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02080962>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

287. WHO ICTRP 2015. Improving Sun-Protective Behaviors and Skin Self-Examinations Among African Americans: NCT02417948. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-00481 CASE1615 P30CA043703. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02417948>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

288. WHO ICTRP 2015. Indium In 111 Pentetreotide in Treating Patients With Refractory Cancer: NCT00002947. Studiennummer des Sponsors: YALE-HIC-9041 NCI-G97-1154 CDR0000065414 CDR0000065414 NCI-G97-1154 YALE-HIC-9041. Yale University

(Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00002947>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

289. WHO ICTRP 2015. Irinotecan in Treating Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors: NCT00004922. Studiennummer des Sponsors: CDR0000067605 NCI-G00-1683 99-041 99-041 CDR0000067605 NCI-G00-1683. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00004922>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

290. WHO ICTRP 2015. Isolated Limb Perfusion With Melphalan in Treating Patients With Stage IIIB-IV Melanoma or Sarcoma: NCT02507076. Studiennummer des Sponsors: NCI-2013-01218 11-103 11-12-411 P30CA013330. Albert Einstein College of Medicine of Yeshiva University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02507076>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

291. WHO ICTRP 2015. Microarray Analysis of microRNA Expression Profiles in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT01500954. Studiennummer des Sponsors: MicroRNA7. Ruhr University of Bochum (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01500954>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

292. WHO ICTRP 2015. Nelfinavir in Treating Patients With Metastatic, Refractory, or Recurrent Solid Tumors: NCT00436735. Studiennummer des Sponsors: NCI-07-C-0047 NCI-P6880 070047,CDR0000529905. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00436735>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

293. WHO ICTRP 2015. Oblimersen in Treating Patients With Merkel Cell Carcinoma: NCT00079131. Studiennummer des Sponsors: 03-105 CDR0000354418 NCI-5907 MSKCC-03105 N01CM62207 N01CM62206 NCI-2012-01446 03-105 CDR0000354418 MSKCC-03105 N01CM62206 N01CM62207 NCI-2012-01446 NCI-5907. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00079131>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

294. WHO ICTRP 2015. Panitumumab (Vectibix®) in Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (SCC): NCT01129154. Studiennummer des Sponsors: Luc09-002. Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01129154>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

295. WHO ICTRP 2015. Phase I/II Study of Postoperative Adjuvant Chemoradiation for Advanced-Stage Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck (cSCCHN): NCT01465815. Studiennummer des Sponsors: NCI-2011-01225 6901(5466). OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01465815>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
296. WHO ICTRP 2015. Photodynamic Therapy Using Aminolevulinic Acid in Treating Patients With Skin Cancer: NCT00747903. Studiennummer des Sponsors: DUSA-PDT-BCC-06 CDR0000613601. Laser and Skin Surgery Center of New York (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00747903>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
297. WHO ICTRP 2015. Photodynamic Therapy Using Methyl-5-Aminolevulinate Hydrochloride Cream in Determining Pain Threshold in Patients With Skin Cancer: NCT01292668. Studiennummer des Sponsors: NCI-2010-02319 I175410. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01292668>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
298. WHO ICTRP 2015. Quality of Life in Patients With Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00518037. Studiennummer des Sponsors: 1253-006. Northwestern University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00518037>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
299. WHO ICTRP 2015. Role of microRNA in the Development of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT01143311. Studiennummer des Sponsors: 09-PP-05. Centre Hospitalier Universitaire de Nice (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01143311>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
300. WHO ICTRP 2015. S0331: Imatinib Mesylate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Merkel Cell Cancer: NCT00068783. Studiennummer des Sponsors: S0331 U10CA032102 CDR0000328120 NCI-2012-03182 CDR0000328120 NCI-2012-03182 S0331 U10CA032102. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00068783>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
301. WHO ICTRP 2015. S9716: Combination Chemotherapy in Treating Patients With Merkel Cell Cancer: NCT00003549. Studiennummer des Sponsors: U10CA032102 S9716 CDR0000066606 CDR0000066606 S9716 U10CA032102. Southwest Oncology Group (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00003549>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

302. WHO ICTRP 2015. Safety and Efficacy of BMMNC in Patients With Chronic Renal Failure: NCT01876017. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BMCRF/2013//01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01876017>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
303. WHO ICTRP 2015. Safety and Efficacy of BMMNC in Multiple Sclerosis (MS): NCT01883661. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BM/2013/MS/01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01883661>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
304. WHO ICTRP 2015. Safety and Efficacy of BMMNC in Patients With Mental Retardation: NCT01908400. Studiennummer des Sponsors: CSCC/BMMR/2013//01. Chaitanya Hospital, Pune (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01908400>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
305. WHO ICTRP 2015. Stem cell therapy in heart failure: 2015-001560-19. Studiennummer des Sponsors: CSCC-ASC2. Department of Cardiology, Rigshospitalet (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001560-19-DK>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
306. WHO ICTRP 2015. Study of Cetuximab in Squamous Cell Carcinoma of the Skin Expressing EGFR: NCT00240682 / 2005-001098-82. Centre Hospitalier of Chartres (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00240682>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
307. WHO ICTRP 2015. Study of HF10 in Patients With Refractory Head and Neck Cancer or Solid Tumors With Cutaneous and/or Superficial Lesions: NCT01017185. Studiennummer des Sponsors: M06-10083. Takara Bio Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01017185>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
308. WHO ICTRP 2015. Study to Determine the Safety of Two Applications of PEP005 Topical Gel to Cutaneous Squamous Cell Carcinoma In Situ: NCT00329121. Studiennummer des Sponsors: PEP005-008. Peplin (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00329121>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
309. WHO ICTRP 2015. T4N5 Liposomal Lotion in Preventing The Recurrence of Nonmelanoma Skin Cancer in Patients Who Have Undergone a Kidney Transplant: NCT00089180. Studiennummer des Sponsors: UAB-0323 CDR0000378098

N01CN15136 NCI-2012-02619. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00089180>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

310. WHO ICTRP 2015. Tissue Engineered Nasal Cartilage for Reconstruction of the Alar Lobule: NCT01242618. Studiennummer des Sponsors: TpP-I-2010-002. University Hospital, Basel, Switzerland (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01242618>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

311. WHO ICTRP 2015. Two Studies to Determine if Verteporfin PDT is Effective & Safe in Treating Multiple Basal Cell Carcinoma of the Skin: NCT00049959. Studiennummer des Sponsors: VFIMBCC01andVFIMBCC02 VFI MBCC 01 and VFI MBCC 02. QLT Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00049959>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

312. WHO ICTRP 2016. A Prospective Study Investigating the Impact of Definitive Chemoradiation in Locally and/or Regionally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Skin. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12607000534482 no secondary ID. Michelle Nottage (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12607000534482>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

313. WHO ICTRP 2016. Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on nonmelanoma skin cancer incidence and actinic keratoses in renal transplant recipients: a randomised controlled trial. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12612000628842 no secondary ID. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000628842>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

314. WHO ICTRP 2016. Establishing a Repository of Blood and DNA Samples From People With Sickle Cell Disease (Comprehensive Sickle Cell Centers Collaborative Genotype-Phenotype Database and Sample Repository): NCT00528203. Studiennummer des Sponsors: U54HL070587 517. National Heart, Lung, and Blood Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00528203>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

315. WHO ICTRP 2016. Investigation of Desmoplastic Squamous Cell Carcinoma: NCT02717936. Studiennummer des Sponsors: DESMOPEK1. University Hospital Tuebingen (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02717936>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

316. WHO ICTRP 2016. New Strategies Against Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02672254. Studiennummer des Sponsors: FPT-2016.11. Corporacion Parc Tauli (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02672254>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
317. WHO ICTRP 2016. ONTRAC: Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on incidence of nonmelanoma skin cancer and actinic keratoses: a randomised controlled trial (Oral Nicotinamide To Reduce Actinic Cancer). Studiennummer des Sponsors: ACTRN12612000625875 no secondary ID. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12612000625875>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
318. WHO ICTRP 2016. Photodynamic Therapy Using Blue Light or Red Light in Treating Basal Cell Carcinoma in Patients With Basal Cell Nevus Syndrome: NCT02258243. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02037 CASE2614 CASE2614 P30CA043703. Case Comprehensive Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02258243>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
319. WHO ICTRP 2016. Temsirolimus and Vinorelbine Ditartrate in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Solid Tumors: NCT01155258. Studiennummer des Sponsors: NCI-2010-01382 OC-09-6. University of Southern California (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01155258>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
320. WHO ICTRP 2016. Treatment of Solid Tumors With Intratumoral Hiltonol® (Poly-ICLC): NCT01984892. Studiennummer des Sponsors: BB-43984 GCO13-1687. Nina Bhardwaj (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01984892>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
321. WHO ICTRP 2017. A clinical study on the treatment for invasive skin carcinoma by Mohs surgery. Studiennummer des Sponsors: ChiCTR-ONRC-13003627 no secondary ID. Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONRC-13003627>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
322. WHO ICTRP 2017. A Phase II, Open-Labeled, Single Arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000594-37-ES>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.

323. WHO ICTRP 2017. A Trial of Erlotinib + Radiotherapy for Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT00369512. Studiennummer des Sponsors: F060106002. University of Alabama at Birmingham (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00369512>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
324. WHO ICTRP 2017. An open label multicentric phase II study of Panitumumab (Vectibix®) in cutaneous squamous cell carcinoma (SCC): 2009-015237-76. Studiennummer des Sponsors: LUC09-002 notapplicable. Centre du Cancer des Cliniques Universitaires Saint-Luc (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-015237-76-BE>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
325. WHO ICTRP 2017. Clinical efficacy and safety of photodynamic therapy on skin squamous cell carcinoma in situ and superficial basal cell carcinoma. Studiennummer des Sponsors: ChiCTR-ONC-13003625 no secondary ID. Institute of Dermatology, Chinese Academy of Medical Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR-ONC-13003625>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
326. WHO ICTRP 2017. Comparison of Elective Lymph Node Treatment Versus Clinical Observation in the Absence of Palpable Lymph Nodes for High Risk Skin Squamous Cell Carcinoma (SCC): NCT01252329. Studiennummer des Sponsors: PRO10030462. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01252329>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
327. WHO ICTRP 2017. Correlation Between Skin Carotenoid Levels and Previous History of Skin Cancer: NCT00836342. Studiennummer des Sponsors: 2008-P-002240. Massachusetts General Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00836342>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
328. WHO ICTRP 2017. Dasatinib in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Squamous Cell Skin Cancer or RAI Stage 0-I Chronic Lymphocytic Leukemia: NCT00563290. Studiennummer des Sponsors: NCI-2009-00226 CDR0000576527 OSU-07070 OSU07070 7813 P30CA016058 N01CM00070. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00563290>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
329. WHO ICTRP 2017. Electronic Brachytherapy (eBx)-Mohs Matched Pair - Cohort Study A Multi-Center Retrospective-Prospective Matched Pairs Cohort Study to Assess Long-term Clinical Outcomes of Non-melanoma Skin Cancer Patients Treated With eBx Compared to Non-melanoma Skin Cancer Patients Treated With Mohs Surgery: NCT03024866. Studiennummer des Sponsors: CTPR-0014. Xofig, Inc. (Hrsg.). Verfügbar

unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03024866>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

330. WHO ICTRP 2017. Evaluation Of The Importance Of Risk-Factor Adjustment For Assessing The Relationship Between Voriconazole Utilization And The Development Of Non-Melanoma Skin Cancer Among Lung And Heart/Lung Transplant Patients, 2002-2009g: NCT01480219. Studiennummer des Sponsors: A1501098. Pfizer (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01480219>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

331. WHO ICTRP 2017. Gefitinib in Treating Patients Who Are Undergoing Surgery and/or Radiation Therapy for Locally Advanced or Recurrent Squamous Cell Skin Cancer: NCT00126555. Studiennummer des Sponsors: 2004-0204 NCI-2012-02893. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00126555>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

332. WHO ICTRP 2017. Itch and Pain Characteristics in Skin Carcinomas: NCT03290989. Studiennummer des Sponsors: PRURITCC. University Hospital, Brest (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03290989>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

333. WHO ICTRP 2017. Merkel Positron Emission Tomography (PET) Protocol: NCT01013779. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12610000480088 TROG09.03. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01013779>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

334. WHO ICTRP 2017. Oral Rigosertib for Squamous Cell Carcinoma: NCT01807546. Studiennummer des Sponsors: COMIRB13-0116 Onconova09-09. Onconova Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01807546>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

335. WHO ICTRP 2017. Photodynamic Therapy for Treatment of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Situ: NCT03025724. Studiennummer des Sponsors: 897494. Rhode Island Hospital (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03025724>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

336. WHO ICTRP 2017. Photon/Proton Radiation Therapy for Carcinoma of the Skin of the Head and Neck: NCT00797043. Studiennummer des Sponsors: UFPTI0606-SK01. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00797043>, abgerufen am:

27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

337. WHO ICTRP 2017. Recombinant Interleukin-15 in Treating Patients With Advanced Melanoma, Kidney Cancer, Non-small Cell Lung Cancer, or Squamous Cell Head and Neck Cancer: NCT01727076. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-02205 CITN11-02 U01CA154967. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01727076>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

338. WHO ICTRP 2017. Safety and Efficacy of Oral Midazolam for Perioperative Anxiety Relief of Patients Undergoing Mohs Micrographic Surgery: NCT00578214. Studiennummer des Sponsors: 07-000848. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00578214>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

339. WHO ICTRP 2017. Same-day Versus Separate-day Preoperative Consultation for Mohs Surgery: NCT02321982. Studiennummer des Sponsors: D15025. Dartmouth-Hitchcock Medical Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02321982>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

340. WHO ICTRP 2017. The Impact of Total Body Skin Examination on Skin Cancer Detection: NCT00765193. Studiennummer des Sponsors: 19-175ex07/08. Medical University of Graz (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00765193>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

341. WHO ICTRP 2017. Topical Aminolevulinic Acid in Patients With Nonmelanoma Skin Cancer: NCT00663910. Studiennummer des Sponsors: P30CA043703 P01CA084203 CC417 CASE-9Z07-CC417. The Cleveland Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00663910>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

342. WHO ICTRP 2017. Topical Tazarotene in Treating Patients With Basal Cell Skin Cancer and Basal Cell Nevus Syndrome on the Chest and Back: NCT00783965. Studiennummer des Sponsors: 5R01CA109584-05 U19CA081888 CDR0000618240. Children's Hospital & Research Center Oakland (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00783965>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

343. WHO ICTRP 2017. Treatment With Nab-paclitaxel in Cutaneous SCC: NCT02076243. Studiennummer des Sponsors: GCO12-1697. Icahn School of Medicine at Mount Sinai (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02076243>, abgerufen am:

27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

344. WHO ICTRP 2017. Vismodegib in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma (BCC): NCT01631331. Studiennummer des Sponsors: NCI-2012-01055 SKIN0012 IRB-24313. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01631331>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

345. WHO ICTRP 2017. ZD1839 (Iressa) for Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT00054691. Studiennummer des Sponsors: ID02-282. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00054691>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

346. WHO ICTRP 2018. A Phase 1b Dose Escalation/Expansion Study of Abexinostat in Combination With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumor Malignancies: NCT03590054. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01395 18956. Rahul Aggarwal (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03590054>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

347. WHO ICTRP 2018. A Trial to Compare the Incidence of SCC and Other Skin Neoplasia on Skin Areas Treated With Ingenol Disoxate Gel or Vehicle Gel for Actinic Keratosis on Face and Chest or Scalp: NCT03115476 / 2017-000228-85. Studiennummer des Sponsors: LP0084-1369. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03115476>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

348. WHO ICTRP 2018. Arsenic Trioxide in Treating Patients With Basal Cell Carcinoma: NCT01791894. Studiennummer des Sponsors: SKIN0015 IRB-26400. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01791894>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

349. WHO ICTRP 2018. Capecitabine in Treating Patients With Advanced or Recurrent Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT01823679. Studiennummer des Sponsors: NCI-2013-00710 SKIN0016 IRB-26699. Stanford University (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01823679>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

350. WHO ICTRP 2018. Cemiplimab in Treating Participants With Recurrent Stage III-IV Head and Neck Squamous Cell Cancer Before Surgery: NCT03565783. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01313 2017-0332 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03565783>, abgerufen am:

27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

351. WHO ICTRP 2018. Cetuximab Before Surgery in Treating Patients With Aggressive Locally Advanced Skin Cancer: NCT02324608. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-02027 091303 P30CA072720. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02324608>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

352. WHO ICTRP 2018. Chemoradiation and immunotherapy for unresectable skin squamous cell carcinoma. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12618001573246 no secondary ID. Metro North Hospital and Health Service (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12618001573246>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

353. WHO ICTRP 2018. Confocal Reflectance Microscopy of Shave-Biopsy Sites on Skin in Vivo: NCT00601185. Studiennummer des Sponsors: NIHR01EB0027-15, R44CA093106-02c 06-009. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00601185>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

354. WHO ICTRP 2018. CSP #562 - The VA Keratinocyte Carcinoma Chemoprevention Trial: NCT00847912. Studiennummer des Sponsors: 562. VA Office of Research and Development (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00847912>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

355. WHO ICTRP 2018. Effect of oral nicotinamide (vitamin B3) on skin cancer incidence and actinic keratoses in kidney, liver, heart and lung transplant recipients: a randomised controlled Phase 3 trial. Studiennummer des Sponsors: ACTRN12617000599370 no secondary ID. University of Sydney (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12617000599370>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

356. WHO ICTRP 2018. Eflornithine With or Without Triamcinolone in Preventing Nonmelanoma Skin Cancer in Patients With Actinic Keratosis: NCT00021294. Studiennummer des Sponsors: P01CA027502 UARIZ-HSC-0072 NCI-H01-0075 CDR0000068767. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00021294>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

357. WHO ICTRP 2018. Elucid Labs AIDA™ - Labelled Image Acquisition Protocol: NCT03621462. Studiennummer des Sponsors: AIDA-PRO-001. Elucid Labs Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03621462>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

358. WHO ICTRP 2018. Everolimus and Vatalanib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors: NCT00655655. Studiennummer des Sponsors: NCI-2009-01200 MC0414 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00655655>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
359. WHO ICTRP 2018. Expanded Access Protocol for Cemiplimab in Metastatic or Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03492489. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-17103. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492489>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
360. WHO ICTRP 2018. Fluorescence for Sentinel Lymph Node Identification in Cancer Surgery: NCT02997553. Studiennummer des Sponsors: 2016-A00799-42. Institut de Cancérologie de Lorraine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02997553>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
361. WHO ICTRP 2018. How Microbes and Metabolism.05.Predict Skin Cancer Immunotherapy Outcomes: NCT03370861. Studiennummer des Sponsors: MINING. Washington University School of Medicine (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03370861>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
362. WHO ICTRP 2018. Immunotherapy +/- EGFR Inhibitor In Advanced/Metastatic cSCC: Tackling Primary And Secondary Resistance: NCT03666325. Studiennummer des Sponsors: I-Tackle. Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03666325>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
363. WHO ICTRP 2018. KeraStat Skin Therapy in Treating Radiation Dermatitis in Patients With Newly Diagnosed Stage 0-IIIa Breast Cancer: NCT02168179. Studiennummer des Sponsors: NCI-2014-01274 CCCWFU98114 P30CA012197 IRB00028009. Wake Forest University Health Sciences (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02168179>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
364. WHO ICTRP 2018. Metastases of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Organ Transplant Recipients. The "SCOPE-ITSCC Metastases Study": NCT01976468. Studiennummer des Sponsors: SCOPE-ITSCCmetastases. University of Zurich (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01976468>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
365. WHO ICTRP 2018. MoleMapper, Visiomed, and Confocal Microscopy in Screening Participants for Melanoma: NCT03699995. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-

01152 STUDY00018408 P30CA069533. OHSU Knight Cancer Institute (Hrsg.).
Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03699995>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

366. WHO ICTRP 2018. Nambour Community-based Skin Cancer Prevention Trial.
Studiennummer des Sponsors: ACTRN12610000086066 no secondary ID. Prof Adele
Green (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12610000086066>, abgerufen
am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

367. WHO ICTRP 2018. Pembrolizumab Combined With Cetuximab for Treatment of
Recurrent/Metastatic Head & Neck Squamous Cell Carcinoma: NCT03082534.
Studiennummer des Sponsors: MISP52211 160621. Assuntina G. Sacco (Hrsg.).
Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03082534>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

368. WHO ICTRP 2018. Phase II Study of Nivolumab in Patients with Locally Advanced/
Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Skin: 2016-002811-16. Studiennummer des
Sponsors: CA209-587. Universitätsklinik für Dermatologie Paracelsus Medizinische
Privatuniversität (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002811-16-AT>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

369. WHO ICTRP 2018. Photodynamic Therapy for Prevention of Nonmelanoma Skin
Cancer in Organ Transplant Recipients: NCT02751151. Studiennummer des Sponsors:
15-1845. Inova Health Care Services (Hrsg.). Verfügbar unter:
<http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02751151>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

370. WHO ICTRP 2018. Post-operative Concurrent Chemo-radiotherapy Versus Post-
operative Radiotherapy for Cancer of the Head and Neck: NCT00193895. Studiennummer
des Sponsors: TROG05.01. Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) (Hrsg.).
Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00193895>,
abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

371. WHO ICTRP 2018. Post-operative Radiation With Cetuximab for Locally Advanced
Cutaneous Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: NCT01979211.
Studiennummer des Sponsors: UCHN-12-001. University of Cincinnati (Hrsg.). Verfügbar
unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01979211>, abgerufen am:
27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

372. WHO ICTRP 2018. Radiation Therapy and MK-3475 for Patients With
Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer, Renal Cell Cancer, Melanoma, and Lung
Cancer: NCT02318771. Studiennummer des Sponsors: 2014-085 14P.524. Sidney
Kimmel Cancer Center at Thomas Jefferson University (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02318771>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

373. WHO ICTRP 2018. Safety, Tolerability, and Efficacy Study of CLL442 in Patients With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in Situ (SCCis): NCT03333694.

Studiennummer des Sponsors: No secondary ID. Novartis Pharmaceuticals (Hrsg.).

Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03333694>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

374. WHO ICTRP 2018. Safety, tolerability and efficacy study of CLL442 in patients with Cutaneous Squamous Cell Carcinoma in situ (SCCis): 2017-003495-31. Studiennummer des Sponsors: CCLL442X2201. Novartis Pharma AG (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-003495-31-BE>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

375. WHO ICTRP 2018. Sirolimus in Kidney Transplant Patients With Squamous Cell Skin Carcinoma: NCT01764607. Studiennummer des Sponsors: 00086505 514-2012. University of Florida (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01764607>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

376. WHO ICTRP 2018. SMART Project in Preventing Skin Cancer: NCT03177057.

Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-02089 IRB12846 P30CA006927. Fox Chase Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03177057>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

377. WHO ICTRP 2018. Study of Pembrolizumab as First Line Therapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Carcinoma of the Skin: NCT02883556 / 2016-002076-28.

Studiennummer des Sponsors: P151202. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02883556>,

abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

378. WHO ICTRP 2018. Study of TVEC in Patients With Cutaneous Squamous Cell Cancer: NCT03714828. Studiennummer des Sponsors: 29088 1807738975. University of Arizona (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03714828>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

379. WHO ICTRP 2019. A clinical trial to study the safety and efficacy of Bone marrow derived Autologous cells for the treatment of stroke. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2013/10/004105 CSCC/BMS/2011/01. Arivind Bagul (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004105>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

380. WHO ICTRP 2019. A clinical trial to study the safety and efficacy of Bone marrow derived Autologous cells for the treatment of cerebral palsy in subjects below 15 years. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2013/10/004098 CSCC/BMCP2/2011/01. Arvind Bagul (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004098>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
381. WHO ICTRP 2019. A clinical trial to study the safety and efficacy of Bone marrow derived Autologous cells for the treatment of Chronic Paraplegia. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2013/10/004109 CSCC/BMC.P/2011/01. Arvind Bagul (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004109>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
382. WHO ICTRP 2019. A clinical trial to study the safety and efficacy of Bone marrow derived autologous cells for the treatment of Acute Paraplegia. Studiennummer des Sponsors: CTRI/2013/10/004099 CSCC/BMAP/2011/01. Chaitanya Vaidyakiya seva sanstha (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2013/10/004099>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
383. WHO ICTRP 2019. A Phase I Study of iPS Cell Generation From Patients With COPD: NCT01860898. Studiennummer des Sponsors: 09-005334. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01860898>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
384. WHO ICTRP 2019. A Phase II, Open-label, Single arm Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Participants with Recurrent or Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: 3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000594-37-DE>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
385. WHO ICTRP 2019. A study to test activity and safety of treatment with avelumab in combination with cetuximab in patients suffering from non-operable squamous cell skin cancer: 2018-001708-12. Studiennummer des Sponsors: 4518000. Alcedis GmbH (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-001708-12-DE>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
386. WHO ICTRP 2019. ACCEPTABILITY AND WRITING FREQUENCY OF ADVANCED DIRECTIVES IN ONCO-DERMATOLOGY PATIENTS: NCT03822988. Studiennummer des Sponsors: PSS-2018/PADAONCODERM. Central Hospital, Nancy, France (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03822988>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

387. WHO ICTRP 2019. Acceptance and Commitment Therapy in Improving Well-Being in Patients With Stage III-IV Cancer and Their Partners: NCT03112668. Studiennummer des Sponsors: NCI-2017-00445 Pro20170000115 131604 P30CA072720. Rutgers, The State University of New Jersey (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03112668>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
388. WHO ICTRP 2019. Adaptive BRAF-MEK Inhibitor Therapy for Advanced BRAF Mutant Melanoma: NCT03543969. Studiennummer des Sponsors: MCC-19441. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03543969>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
389. WHO ICTRP 2019. Alpha Radiation Emitters Device for the Treatment of Squamous Cell Carcinoma (DaRT): NCT03353077. Studiennummer des Sponsors: CTP-SCC-000. Alpha Tau Medical LTD. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03353077>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
390. WHO ICTRP 2019. An Observational Study to Determine the Clinical Cure Rate of Therapeutic up Front Shave Removal of Basal Cell Carcinoma of the Skin With Long Term Follow up to Evaluate Recurrence: NCT02296970. Studiennummer des Sponsors: PRO14020682. University of Pittsburgh (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02296970>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
391. WHO ICTRP 2019. Assessment of applicability of an advance directive in the ICU by treating physicians and relatives. Studiennummer des Sponsors: DRKS00005360 3732-03/13. Center for Sepsis Control and Care (CSCC)Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005360>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
392. WHO ICTRP 2019. Avelumab With or Without Cetuximab in Treating Patients With Advanced Skin Squamous Cell Cancer: NCT03944941. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-02652 U10CA180821 A091802. Alliance for Clinical Trials in Oncology (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03944941>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
393. WHO ICTRP 2019. Cabozantinib in Recurrent/Metastatic Merkel Cell Carcinoma: NCT02036476. Studiennummer des Sponsors: 13-490. Dana-Farber Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02036476>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

394. WHO ICTRP 2019. Cancer Risk in Carriers of the Gene for Xeroderma Pigmentosum: NCT00046189. Studiennummer des Sponsors: 02-C-0313 020313. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00046189>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
395. WHO ICTRP 2019. Capecitabine or 5-FU With Pegylated Interferon Alpha-2b in Unresectable/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT02218164. Studiennummer des Sponsors: MCC-17759. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02218164>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
396. WHO ICTRP 2019. CemiplimAb Survivorship Epidemiology: NCT03836105. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1806. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03836105>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
397. WHO ICTRP 2019. Cetuximab for Unresectable Cutaneous Squamous Cell Carcinoma - A National Retrospective Study: NCT03325738. Studiennummer des Sponsors: 2017/05. Centre Antoine Lacassagne (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03325738>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A5.
398. WHO ICTRP 2019. CIMAvax Vaccine, Nivolumab, and Pembrolizumab in Treating Patients With Advanced Non-small Cell Lung Cancer or Squamous Head and Neck Cancer: NCT02955290. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01467 I286816 P30CA016056. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02955290>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
399. WHO ICTRP 2019. Cobimetinib and Atezolizumab in Advanced Rare Tumors: NCT03108131. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01399 2016-0869. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03108131>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
400. WHO ICTRP 2019. Daylight photodynamic therapy application in the treatment of a superficial skin carcinoma. Studiennummer des Sponsors: RBR-38zssz 53899316.1.0000.5327 160183 1.523.172. Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre, RS, Brazil (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=RBR-38zssz>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

401. WHO ICTRP 2019. Effectiveness of a Hospital-wide Programme for Infection Control to Reduce the Rate of Health-Care Associated Infections and related Sepsis. Studiennummer des Sponsors: DRKS00003166 DRKS00004159 3139-05/11. IFB Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003166>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
402. WHO ICTRP 2019. Efficacy of a sunscreen containing the anti-inflammatory piroxicam in the treatment of early skin cancer. Studiennummer des Sponsors: ISRCTN22070974 ACT-03-2016. Difa Cooper (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN22070974>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
403. WHO ICTRP 2019. Electronic Skin Surface Brachytherapy for Cutaneous Basal Cell and Squamous Cell Carcinoma: NCT02131805. Studiennummer des Sponsors: 14-001. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02131805>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
404. WHO ICTRP 2019. End-of-life Decision-making in Patients With Sepsis-related Organ Failure: NCT01247792. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000619 2964_11/10. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000619>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
405. WHO ICTRP 2019. Erlotinib in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Skin Squamous Cell Carcinoma: NCT01198028. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01834 2009-0888 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01198028>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
406. WHO ICTRP 2019. Gabapentin, Methadone, and Oxycodone With or Without Venlafaxine Hydrochloride in Managing Pain in Participants With Stage II-IV Squamous Cell Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiation Therapy: NCT03574792. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01055 I61117 P30CA016056. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03574792>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
407. WHO ICTRP 2019. High-Risk Skin Cancers With Atezolizumab Plus NT-I7: NCT03901573. Studiennummer des Sponsors: ION-02 NIT-106. NeoImmuneTech (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03901573>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.

408. WHO ICTRP 2019. Home Sleep Apnea Machine in Evaluating Obstructive Sleep Apnea in Patients With Stage III-IV Head and Neck Cancer: NCT03875053. Studiennummer des Sponsors: 2017-135. Barbara Ann Karmanos Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03875053>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
409. WHO ICTRP 2019. Incidence of nosocomial blood stream infections, antibiotic resistances and blood culture ordering and testing practices – a Thuringia-wide prospective population-based study. Studiennummer des Sponsors: DRKS00004825 3744-05/13. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Sepsis und Sepsisfolgen, Center for Sepsis Control and Care , Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00004825>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
410. WHO ICTRP 2019. Intratumoral AST-008 Combined With Pembrolizumab in Patients With Advanced Solid Tumors: NCT03684785. Studiennummer des Sponsors: AST-008-102. Exicure, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03684785>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A2.
411. WHO ICTRP 2019. Long-term Immunological Sequelae in Sepsis-Survivors. Studiennummer des Sponsors: DRKS00003579 2835-05/10. Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00003579>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
412. WHO ICTRP 2019. Long-term sequelae after severe sepsis: cognitive impairments and structural changes in the brain, an MRI study. Studiennummer des Sponsors: DRKS00005484 3853-08/13. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Sepsis und Sepsisfolgen: Center for Sepsis Control and Care (CSCC) Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00005484>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
413. WHO ICTRP 2019. Magnetic Resonance (MR) Imaging & Blood Biomarkers for Head and Neck Cancer: NCT03491176. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-02631 PA16-1041 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03491176>, abgerufen am: 27.05.2019.
Ausschlussgrund: A1.
414. WHO ICTRP 2019. MG1-MAGEA3 With Ad-MAGEA3 and Pembrolizumab in Patients With Previously Treated Metastatic Melanoma or Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03773744. Studiennummer des Sponsors: Ad/MG1-MAGEA3-003. Turnstone Biologics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03773744>, abgerufen am:

27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

415. WHO ICTRP 2019. Mid-German Sepsis Cohort. Studiennummer des Sponsors: DRKS00010050 4669-01/16. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) SepsisCenter for Sepsis Control and Care (CSCC) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010050>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

416. WHO ICTRP 2019. Multi-Center Phase II Study on Efficacy of High-Slip Skin Care Pad for Hand-Foot Skin Reaction Caused by Sorafenib in Patients with Renal Cell Carcinoma. Studiennummer des Sponsors: JPRN-UMIN000002016 no secondary ID. Japanese Society of Renal Cancer (JSRC) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000002016>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

417. WHO ICTRP 2019. Multidimensional mass-spectrometry for early detection of severe sepsis/septic shock in patients with neutropenic fever – a pilot study. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000647 FörderkennzeichenBMBF 2970-11/10. Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000647>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

418. WHO ICTRP 2019. Neurological sequelae and changes in nociception after severe sepsis or septic shock. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000735 2969-11/10. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum (IFB) Sepsis und Sepsisfolgen: Center for Sepsis Control and Care (CSCC) Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000735>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

419. WHO ICTRP 2019. Neurological Sequelae of Sepsis: Investigation of impairment of small somatic and autonomic nerve fibres in patients with sepsis. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000642 2771-02/10. CSCC Jena (Center for Sepsis Control and Care) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000642>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

420. WHO ICTRP 2019. "Neurological Sequelae of Sepsis" (NeuroSOS-CIP): Investigation of nerve and muscle in patients with critical illness polyneuropathy (CIP) using MRI. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000652 2770-02/10. CSCC Jena (Center for Sepsis Control and Care) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000652>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

421. WHO ICTRP 2019. Nivolumab in Patients With Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03834233. Studiennummer des Sponsors: 1258/18. Instituto do Cancer

do Estado de São Paulo (Hrsg.). Verfügbar unter:

<http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03834233>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

422. WHO ICTRP 2019. Obstructive sleep apnea (OSA) postoperative risk stratification trial. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000704 2900-08/10. Center for Sepsis Control and Care , University Hospital Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000704>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

423. WHO ICTRP 2019. Paclitaxel Albumin-Stabilized Nanoparticle Formulation and Bevacizumab in Treating Patients With Stage IV Melanoma That Cannot Be Removed by Surgery or Gynecological Cancers: NCT02020707. Studiennummer des Sponsors: NCI-2013-01782 MC1371 P30CA015083. Mayo Clinic (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02020707>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

424. WHO ICTRP 2019. Pembrolizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Skin Cancer: NCT02964559. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-00831 Winship3185-16 IRB00087412. Emory University (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02964559>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

425. WHO ICTRP 2019. Pembrolizumab in Treating Patients With Rare Tumors That Cannot Be Removed by Surgery or Are Metastatic: NCT02721732. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-00545 2015-0948 P30CA016672. M.D. Anderson Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02721732>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

426. WHO ICTRP 2019. Pembrolizumab Versus Placebo Following Surgery and Radiation in Participants With Locally Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (MK-3475-630/KEYNOTE-630): NCT03833167 / 2018-001974-76. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-630 KEYNOTE-630 3475-630. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03833167>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

427. WHO ICTRP 2019. Phase 1 Study of CK-301 (Cosibelimab) as a Single Agent in Subjects With Advanced Cancers: NCT03212404. Studiennummer des Sponsors: CK-301-101. Checkpoint Therapeutics, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212404>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

428. WHO ICTRP 2019. Photoacoustic Imaging in Diagnosing Changes in Tumors in Participants With Breast Cancer, Sarcoma, Skin Cancer, or Soft Tissue Malignancy and

Healthy Volunteers: NCT03630601. Studiennummer des Sponsors: NCI-2018-01424 I56617 P30CA016056 R01CA204636. Roswell Park Cancer Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03630601>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

429. WHO ICTRP 2019. Pre-Operative Cemiplimab Administered Intralesionally for Patients With Recurrent Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03889912. Studiennummer des Sponsors: R2810-ONC-1787. Regeneron Pharmaceuticals (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03889912>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

430. WHO ICTRP 2019. Preventing Squamous Cell Skin Cancer: NCT02347813. Studiennummer des Sponsors: URochesterRSRB00052209. University of Rochester (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347813>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

431. WHO ICTRP 2019. Prognostic and Diagnostic Relevance of Bacterial DNA Detection in Patients with Liver Cirrhosis and Ascites at Risk for Spontaneous Bacterial Peritonitis (ACTION) - a prospective multicenter Study. Studiennummer des Sponsors: DRKS00000631 2880-08/10. Universitätsklinikum Jena, (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00000631>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

432. WHO ICTRP 2019. Randomized Study of Nivolumab+Ipilimumab+/- SBRT for Metastatic Merkel Cell Carcinoma: NCT03071406. Studiennummer des Sponsors: CA209-737 MCC-18786. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03071406>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

433. WHO ICTRP 2019. Recurrent cutaneous squamous cell carcinoma under rapamune. Studiennummer des Sponsors: NTR388 no secondary ID. Wyeth (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR388>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

434. WHO ICTRP 2019. Reducing posttraumatic stress after severe sepsis in patients and their spouses. Studiennummer des Sponsors: DRKS00010676 4777-04/16. Integriertes Forschungs- und Behandlungszentrum Sepsis und Sepsisfolgen, Center for Sepsis Control and Care (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00010676>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

435. WHO ICTRP 2019. Reflectance Confocal Microscopy to Diagnose BCC: NCT03509415. Studiennummer des Sponsors: HS-MAV-003. Skin Care Network Ltd. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/clinicaltrials/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509415>, abgerufen am:

27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

436. WHO ICTRP 2019. Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%. A Phase 4 Trial Comparing the Cumulative Incidence of SCC After Treatment With Ingenol Mebutate and Imiquimod for Multiple Actinic Keratoses on Face and Scalp. A Multi-centre, Randomised, Two-arm, Open Label, Active-controlled, Parallel Group, 36-month Trial: NCT01926496 / 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: DRKS00006728 LP0041-63. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006728>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

437. WHO ICTRP 2019. Risk of Squamous Cell Carcinoma on Skin Areas Treated With Ingenol Mebutate Gel, 0.015% and Imiquimod Cream, 5%: NCT01926496 / 2012-003112-31. Studiennummer des Sponsors: LP0041-63. LEO Pharma (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01926496>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

438. WHO ICTRP 2019. Skin Cancer Screening Education Study: NCT02352428. Studiennummer des Sponsors: LEO-SCSES_1013. Association of Dermatological Prevention, Germany (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02352428>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

439. WHO ICTRP 2019. SKINCATCH Trial: Skin cancer and tumor health care. Studiennummer des Sponsors: NTR5746 no secondary ID. Erasmus MC Rotterdam (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NTR5746>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

440. WHO ICTRP 2019. SL-279252 (PD1-Fc-OX40L) in Subjects With Advanced Solid Tumors or Lymphomas: NCT03894618. Studiennummer des Sponsors: SL01-DEL-101. Shattuck Labs, Inc. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03894618>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

441. WHO ICTRP 2019. Spectroscopic differentiation of leukocytes and their activation patterns as a rapid diagnostic tool of systemic inflammation and sepsis. Studiennummer des Sponsors: DRKS00006265 4004-02/14. IFB Sepsis und Sepsisfolgen (CSCC)Universitätsklinikum Jena (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00006265>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

442. WHO ICTRP 2019. Study of Intratumoral CV8102 in cMEL, cSCC, hnSCC, and ACC: NCT03291002. Studiennummer des Sponsors: CV-8102-008. CureVac AG (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03291002>,

abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

443. WHO ICTRP 2019. Study of Pembrolizumab (MK-3475) in Adults With Recurrent/Metastatic Cutaneous Squamous Cell Carcinoma (cSCC) or Locally Advanced Unresectable cSCC (MK-3475-629/KEYNOTE-629): NCT03284424 / 2017-000594-37. Studiennummer des Sponsors: MK-3475-629 3475-629. Merck Sharp & Dohme Corp. (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03284424>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A5.

444. WHO ICTRP 2019. Tacrolimus, Nivolumab, and Ipilimumab in Treating Kidney Transplant Recipients With Selected Unresectable or Metastatic Cancers: NCT03816332. Studiennummer des Sponsors: NCI-2019-00239 ETCTN10214 10214 UM1CA186691. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03816332>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

445. WHO ICTRP 2019. Talimogene Laherparepvec and Nivolumab in Treating Patients With Refractory Lymphomas or Advanced or Refractory Non-melanoma Skin Cancers: NCT02978625. Studiennummer des Sponsors: NCI-2016-01804 CINJ#091701 10057 UM1CA186716. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02978625>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

446. WHO ICTRP 2019. Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial): NCT02465060. Studiennummer des Sponsors: NCI-2015-00054 EAY131 U10CA180820 U24CA196172. National Cancer Institute (NCI) (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02465060>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

447. WHO ICTRP 2019. Testing Lenvatinib and Cetuximab in Patients With Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Cutaneous Squamous Cell Carcinoma: NCT03524326. Studiennummer des Sponsors: 17-635. Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03524326>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A2.

448. WHO ICTRP 2019. The UNSCARRed Study: UNresctable Squamous Cell Carcinoma Treated With Avelumab and Radical Radiotherapy: NCT03737721. Studiennummer des Sponsors: UNSCARRed:IIT-0004. AHS Cancer Control Alberta (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03737721>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

449. WHO ICTRP 2019. Using MC1R Genotype to Impact Melanoma Risk Behavior: NCT03509467. Studiennummer des Sponsors: MCC-19461 MCC-17984. H. Lee Moffitt Cancer Center and Research Institute (Hrsg.). Verfügbar unter: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03509467>, abgerufen am: 27.05.2019.

Ausschlussgrund: A1.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-124 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 4-124 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-124 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie R2810-ONC-1540

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
1	Titel und Zusammenfassung	A Phase 2 Study of REGN2810, a Fully Human Monoclonal Antibody to Programmed Death-1 (PD-1), in Patients with Advanced Cutaneous Squamous Cell Carcinoma R2810-ONC-1540 ist eine nicht-randomisierte, multizentrische offene Phase-2-Studie zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von REGN2810 (Cemiplimab) in Monotherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem kutanem Plattenepithelkarzinom (cSCC). Das Prüfpräparat wird entweder alle zwei Wochen in einer Dosierung von 3 mg/kg (Gruppen 1 und 2) oder alle drei Wochen in einer konstanten Dosierung von 350 mg (Gruppe 3) intravenös (i.v.) verabreicht. Studiensponsor ist Regeneron Pharmaceuticals, Inc., USA.
2	Einleitung Hintergrund	Das cSCC ist die zweithäufigste Malignität in den USA mit einer jährlichen Inzidenz von circa 186.000 bis 420.000 Personen. Im Fokus des klinischen Behandlungsansatzes steht die chirurgische Entfernung des Tumors unter Vermeidung einer operationsbedingten kosmetischen Entstellung des betroffenen Patienten. Für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, bei denen eine kurative Operation nicht möglich ist, standen bisher lediglich palliative systemische Therapiekonzepte zur Verfügung. Bei anderen soliden Tumoren im fortgeschrittenen Stadium, z. B. Melanom, Nierenzellkarzinom oder nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, konnte ein gutes klinisches Ansprechen auf die Blockade des Immun-Checkpoints <i>programmed cell death protein-1</i> (PD-1) gezeigt werden. Die klinischen und molekularen Charakteristika des cSCC deuten darauf hin, dass eine PD-1-Blockade auch bei dieser Erkrankung ein wirksamer therapeutischer Ansatz sein könnte. Cemiplimab ist ein rekombinanter humaner Immunglobulin-G4 (IgG4) monoklonaler Antikörper, der an den PD-1-Rezeptor bindet, dessen Interaktion mit seinen Liganden PD-L1 und PD-L2 blockiert und auf diese Weise die antitumorale Immunantwort stimuliert.
Methoden		
3	Teilnehmer (z. B. Einschlusskriterien, sampling method, Rekrutierungsaufbau)	Die Studie wird an bis zu 35 Zentren in Australien, Deutschland und den USA durchgeführt.

		Einschlusskriterien: • Histologisch gesicherte Diagnose eines invasiven cSCC • Mindestens eine entsprechend der Studienkriterien messbare Läsion - Wenn eine zuvor bestrahlte Läsion als Zielläsion verfolgt wird, muss der Verlauf nach der Strahlentherapie durch eine Biopsie bestätigt werden. Zuvor bestrahlte Läsionen können als Nicht-Zielläsionen verfolgt werden, wenn es mindestens eine weitere messbare Zielläsion gibt. - Gruppe 1 und Gruppe 3: Es muss mindestens eine messbare Läsion ≥ 10 mm zu Beginn der Studie mit maximalem Durchmesser (1,5 cm für Lymphknoten) gemäß den Kriterien für die Response-Bewertungskriterien in soliden Tumoren (RECIST) 1.1 vorliegen. - Gruppe 2: Es muss mindestens eine messbare Läsion zu Beginn der Studie vorliegen, bei der der längste Durchmesser (LD) sowie der senkrechte Durchmesser ≥ 10 mm ist, falls eine digitale medizinische Fotografie folgt. Eine nicht-messbare Erkrankung für Gruppe 2 ist definiert als entweder eindimensional messbare Läsionen, Tumore mit nicht klar definierten Rändern, oder Läsionen mit maximalen senkrechten Durchmessern von weniger als 10 mm. Patienten ohne messbare Krankheit zu Beginn der Studie sind für die Studie nicht geeignet. • Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) ≤ 1 • Alter ≥ 18 Jahre • Hepatische Funktion: - Gesamt-Bilirubinwert $\leq 1,5 \times$ obere Normgrenze (upper limit of normal, ULN; bei Lebermetastasen $\leq 3 \times$ ULN). Patienten, die an der Gilbert-Krankheit leiden und einen Gesamt-Bilirubinwert bis zu $3 \times$ ULN haben, können nach Genehmigung durch den medizinischen Monitor an der Studie teilnehmen. - Transaminasen $\leq 3 \times$ ULN (oder $\leq 5,0 \times$ ULN, bei Lebermetastasen) - Alkalische Phosphatase (ALP) $\leq 2,5 \times$ ULN (oder $\leq 5,0 \times$ ULN, bei Leber- oder Knochenmetastasen) • Nierenfunktion: Serumkreatinin $\leq 1,5 \times$ ULN oder geschätzte Kreatinin-Clearance (CrCl) > 30 ml/min • Knochenmarkfunktion: - Hämoglobin $\geq 9,0$ g/dl - Absolute Neutrophilenanzahl (absolute neutrophil count, ANC) $\geq 1,5 \times 10^9/L$ - Thrombozytenanzahl $\geq 75 \times 10^9/L$ • Fähigkeit, die Einverständniserklärung zu unterzeichnen. • Fähigkeit und Bereitschaft, geplante Besuche, Behandlungsablauf, Labortests und andere studienbezogene Prozeduren einzuhalten. • Voraussichtliche Lebenserwartung > 12 Wochen • Nur für Gruppe 2: Kontraindikation gegen die Mohs-Chirurgie aus Sicht eines Facharztes für Dermatochirurgie, Kopf-Halschirurgie oder plastische Chirurgie. Eine Kopie des Konsultationsvermerks des Chirurgen von einer klinischen Visite innerhalb von 60 Tagen vor Studienbeginn muss vorliegen. Akzeptable Kontraindikationen im Vermerk des Chirurgen beinhalten:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- cSCC, das nach zwei oder mehr chirurgischen Eingriffen an derselben Stelle erneut aufgetreten ist, und eine kurative Resektion gilt als unwahrscheinlich. - cSCC mit ausgeprägter Lokalinvasion, die eine Komplettresektion ausschließt. - cSCCs an anatomisch anspruchsvollen Stellen, bei denen eine Operation zu schweren Entstellungen oder Funktionsstörungen führen kann (z. B. Entfernen der gesamten oder eines Teils der Gesichtsstruktur, wie Nase, Ohr oder Auge, oder Notwendigkeit einer Gliedmaßenamputation) - Andere Bedingungen, die für eine Operation als kontraindiziert gelten, müssen vor der Aufnahme des Patienten in die Studie mit dem medizinischen Monitor besprochen werden. • Nur für Gruppe 2: Patienten müssen für eine Strahlentherapie als ungeeignet gelten. Dabei ist mindestens eines der folgenden Kriterien zu erfüllen: - Ein Patient erhielt zuvor eine Strahlentherapie für cSCC, sodass eine weitere Strahlentherapie die Schwelle einer akzeptablen kumulativen Dosis nach Meinung des Radioonkologen überschreiten würde. Eine Kopie des Konsultationsvermerks des Radioonkologen von einer klinischen Visite innerhalb von 60 Tagen vor Studienbeginn muss vorliegen. - Beurteilung des Radioonkologen, dass der Tumor wahrscheinlich nicht auf die Therapie anspricht. Eine Kopie des Konsultationsvermerks des Radioonkologen von einer klinischen Visite innerhalb von 60 Tagen vor Studienbeginn muss vorliegen. - Klinikvermerk des Prüfers, dass eine individualisierte Nutzen-Risiko-Beurteilung durch ein multidisziplinäres Team (mindestens bestehend aus einem Radioonkologen UND ENTWEDER einem medizinischen Onkologen mit Erfahrung im Bereich maligner Hauttumoren ODER einem Dermato-Onkologen ODER einem Kopf- und Halschirurgen) innerhalb von 60 Tagen vor Studienbeginn erfolgte und die Strahlentherapie als kontraindiziert angesehen wurde. Akzeptable Kontraindikationen gegen eine Strahlentherapie im Vermerk des Prüfers bei Patienten ohne vorherige Bestrahlung beinhalten: - cSCC an anatomisch anspruchsvollen Stellen, bei denen nach Meinung des multidisziplinären Teams eine Strahlentherapie mit einem inakzeptablen Toxizitätsrisiko für den Patienten verbunden wäre (z. B. ein Halstumor, bei dem eine Strahlentherapie möglicherweise einen Bedarf für eine perkutane endoskopische Gastrostomie zur Folge hätte). Eine Kopie des Konsultationsvermerks des Prüfarztes mit der multidisziplinären Beurteilung muss vorliegen. - Andere Bedingungen, die für die Strahlentherapie als kontraindiziert gelten, müssen vor der Aufnahme des Patienten in die Studie mit dem medizinischen Monitor besprochen werden. • Alle Patienten aus jeder Gruppe müssen zustimmen, archiviertes oder neu entnommenes Tumormaterial (entweder formalin-fixierter, in Paraffin eingebetteter [paraffin-embedded, FFPE] Block oder 10 ungefärbte oder gefärbte Objektträger) für die zentrale pathologische Diagnosebestätigung des cSCC bereitzustellen. Der Erhalt dieses Materials muss vom Zentrallabor vor Aufnahme des Patienten in die Studie bestätigt werden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nur Gruppe 2: Patienten müssen zustimmen, Biopsien von extern sichtbaren cSCC-Läsionen zu Beginn der Studie, an Tag 29 des ersten Zyklus ($\pm$ 3 Werktage), zum Zeitpunkt der Tumorprogression und zu anderen Zeitpunkten, die nach Meinung des Prüfers klinisch angezeigt sind, durchführen zu lassen. - Nur Gruppe 2: Ein Vermerk des Prüfers, der besagt, dass der natürliche Verlauf des fortgeschrittenen cSCC des Patienten innerhalb von drei Jahren mit derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen außerhalb einer klinischen Studie wahrscheinlich lebensbedrohlich wäre. Ausschlusskriterien: - Laufende oder neue (innerhalb von fünf Jahren) Evidenz für eine signifikante Autoimmunerkrankung, die eine Versorgung mit systemischen immunsuppressiven Behandlungen erfordert und ein Risiko für immunbedingte unerwünschte Ereignisse (irAEs) bergen. Folgende Erkrankungen führen zu keinem Ausschluss: Vitiligo, ausgeheiltes Asthma während der Kindheit, Typ-1-Diabetes, residuale, ausschließlich hormonersatzpflichtige, Hypothyreose, oder Psoriasis, die keine systemische Behandlung erfordert. - Vorbehandlung mit einem Wirkstoff, der den PD-1/ PD-L1-Signalweg blockiert. - Vorherige Behandlung mit anderen immunmodulierenden Wirkstoffen, die - innerhalb von weniger als vier Wochen vor der ersten Injektion von Cemiplimab erfolgte oder - im Zusammenhang mit immunvermittelten unerwünschten Ereignissen $\geq$ Grad 1 innerhalb von 90 Tagen vor der ersten Injektion von Cemiplimab stand oder - mit einer Toxizität einherging, die zum Abbruch des immunmodulierenden Wirkstoffs führte - Unbehandelte, aktive Hirnmetastasen. Patienten mit zuvor behandelten Hirnmetastasen können an der Studie teilnehmen, vorausgesetzt, dass - die Läsion(en) stabil ist (sind) (ohne Nachweis einer Progression in der Bildgebung über mindestens sechs Wochen während des Screenings), - es keine Hinweise auf neue oder sich vergrößernde Hirnmetastasen gibt und - der Patient keine immunsuppressiven systemischen Kortikosteroide zur Behandlung von Hirnmetastasen innerhalb von vier Wochen vor der ersten Injektion von Cemiplimab benötigt. - Immunsuppressive Kortikosteroiddosen ($>$ 10 mg Prednison täglich oder vergleichbar) innerhalb von vier Wochen vor der ersten Injektion von Cemiplimab. - Aktive therapiepflichtige Infektion, einschließlich Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus, oder aktive Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) oder dem Hepatitis-C-Virus (HCV). - Pneumonitis in den letzten 5 Jahren - Grad $\geq$ 3 Hyperkalzämie zum Zeitpunkt des Studienbeginns

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Jede systemische Krebstherapie (Chemotherapie, gezielte systemische Therapie, fotodynamische Therapie), studienspezifische Therapie oder Standardtherapie innerhalb von 30 Tagen vor der ersten Verabreichung von Cemiplimab oder innerhalb der Studienzeit geplant (Patienten, die Bisphosphonate oder Denosumab erhalten, sind nicht ausgeschlossen) • Strahlentherapie innerhalb von 14 Tagen vor der ersten Verabreichung von Cemiplimab oder während des Studienzeitraums geplant. • Anamnese dokumentierter allergischer Reaktionen oder akuter Überempfindlichkeitsreaktionen, die auf Antikörperbehandlungen zurückzuführen sind. • Patienten mit einer Allergie oder Überempfindlichkeit gegen Cemiplimab oder einen der Hilfsstoffe. Insbesondere wegen des Vorhandenseins von Spurenelementen in Cemiplimab sind Patienten mit Allergien oder Überempfindlichkeit gegen Doxycyclin oder Tetracyclin ausgeschlossen. • Stillen • Positiver Serum-Schwangerschaftstest (ein falsch-positiver Schwangerschaftstest, nachgewiesen durch serielle Messungen und negativen Ultraschall, führt nicht zum Ausschluss, wenn er vom medizinischen Monitor genehmigt wird). • Andere gleichzeitige Malignität als cSCC und/oder Anamnese anderer Malignität als cSCC innerhalb von drei Jahren vor der ersten geplanten Injektion von Cemiplimab, mit Ausnahme von Tumoren mit vernachlässigbarem Risiko für Metastasierung oder Tod, z. B. ausreichend behandeltes Basalzellkarzinom (BCC) der Haut, Karzinom in situ des Gebärmutterhalses oder duktales Karzinom in situ der Brust oder geringes Risiko im Frühstadium für Prostata-Adenokarzinom. Patienten mit hämatologischen Malignomen (z.B. chronische lymphatische Leukämie, CLL) sind ausgeschlossen. • Alle akuten oder chronischen psychiatrischen Probleme, die nach Ansicht des Prüfers die Teilnahme des Patienten unmöglich machen. • Anhaltende sexuelle Aktivität bei Männern oder Frauen im gebärfähigen Alter, die während der Studie und bis zu sechs Monate nach der letzten Injektion des Studienmedikaments keine hochwirksame Verhütung praktizieren wollen. • Patienten mit einer Organtransplantation in der Anamnese (Patienten mit vorheriger(n) Hornhauttransplantation(en) können nach Zustimmung des medizinischen Monitors an der Studie teilnehmen). • Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor • Jede medizinische Komorbidität, körperlicher Untersuchungsbefund, Stoffwechselstörung oder abnorme klinische Laborwerte, die nach Ansicht des Prüfers den Patienten aufgrund hoher Sicherheitsrisiken und/oder eines möglichen Einflusses auf die Interpretation der Ergebnisse von der Teilnahme an einer klinischen Studie ausschließen. • Nicht in der Lage, sich einer kontrastverstärkten radiologischen Beurteilung zu unterziehen. • Vorherige Behandlung mit Idelalisib.
4	Intervention	Prüfsubstanz: • Gruppen 1 und 2: Cemiplimab 3 mg/kg i.v., über 30 Minuten, alle 14 Tage über bis zu 96 Wochen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gruppe 3: Cemiplimab 350 mg i.v., über 30 Minuten, alle 21 Tage über bis zu 54 Wochen In die Gruppen 1 und 3 wurden Patienten mit metastasiertem cSCC (mcSCC), in Gruppe 2 Patienten mit inoperablem lokal fortgeschrittenem cSCC (lacSCC) aufgenommen. Die Patientenrekrutierung in Gruppe 3 begann, nachdem die Aufnahme in Gruppe 1 beendet war. Nach einer Screeningperiode von bis zu 28 Tagen erhielten die Patienten der Gruppen 1 und 2 bis zu 12 56-tägige Behandlungszyklen über bis zu 96 Wochen. Die Injektionen erfolgten an den Tagen 1, 15 ± 3, 29 ± 3 und 43 ± 3. Patienten der Gruppe 3 erhielten bis zu sechs 63-tägige Behandlungszyklen über bis zu 54 Wochen. Die Injektionen erfolgten an den Tagen 1, 22 ± 3 und 43 ± 3. Am Ende eines jeden Behandlungszyklus erfolgten bei allen Patienten Tumoruntersuchungen. Umfangreiche Sicherheitsbewertungen fanden bei allen Visiten statt. Die Behandlung mit Cemiplimab konnte frühzeitig beendet werden bei Fortschreiten der Erkrankung, inakzeptabler Toxizität, Entzug der Einwilligung oder bestätigtem komplettem Ansprechen (complete response, CR). Patienten der Gruppen 1 und 2 konnten die Behandlung bei einer bestätigten CR nach frühestens 48 Wochen beenden und mit den studienspezifischen Untersuchungen (z. B. Wirksamkeitsbewertungen) fortfahren. Patienten in allen Gruppen, die keine Krankheitsprogression (progressive disease, PD) aufwiesen, wurden bis zu sechs Monate, in denen alle acht Wochen die Aufnahme eines Kontroll-Scans erfolgte, nachbeobachtet.
5	Ziele	Primäres Ziel: - Bewertung des klinischen Nutzens der Cemiplimab-Monotherapie anhand der objektiven Ansprechrate (objective response rate, ORR) von einem unabhängigen zentralen Review-Komitee (ICRC). Sekundäre Ziele: - Bewertung der ORR, prüferbasierte Beurteilung - Bewertung der Dauer des Ansprechens (duration of response, DOR) und des progressionsfreien Überlebens (progression-free survival, PFS) mittels ICRC- und prüferbasierter Beurteilung, und Erfassung des Gesamtüberlebens (overall survival, OS) - Bewertung der CR durch das ICRC - Beurteilung der Nebenwirkungen von Cemiplimab - Beurteilung der Pharmakokinetik (PK) von Cemiplimab (nur in ausgewählten Zentren) - Beurteilung der Immunogenität von Cemiplimab - Beurteilung des Effekts von Cemiplimab auf die Lebensqualität mithilfe des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	Primärer Wirksamkeitsendpunkt: • ORR, Beurteilung durch das ICRC Die Bestimmung der ORR erfolgt für die Patienten mit mcSCC mittels bildgebender Verfahren nach den RECIST 1.1-Kriterien und für die Patienten inoperablem lacSCC mittels medizinischer Digitalfotografie nach den Kriterien der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO). Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte: • ORR, prüferbasierte Beurteilung • DOR • Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR) mittels ICRC- und prüferbasierter Beurteilung • PFS • OS • CR-Rate • Patientenberichtete Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 Sicherheitsendpunkte: • Unerwünschte Ereignisse (UE) • Laborparameter • Vitalparameter • 12-Kanal-Elektrokardiogramm • Körperliche Untersuchung • PK-Parameter • Anti-Cemiplimab-Antikörper
7	Fallzahlbestimmung (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien)	Die Fallzahlbestimmung basierte auf dem exakten Binomialtest anhand der nQuery Advisor Version 7.0. Für Gruppe 1 (mcSCC) wurde eine Fallzahl von 50 Patienten festgelegt, die auf folgenden Annahmen beruhte: • eine Power von mindestens 85 % • ein zweiseitiges alpha von ≤ 5 % • $H_0 = 15$ %, entspricht einer ORR unter der Nullhypothese • $H_1 = 34$ %, entspricht einer angenommenen ORR unter der alternativen Hypothese Für Gruppe 2 (lacSCC) wurde eine Fallzahl von 72 Patienten festgelegt, die auf folgenden Annahmen beruhte: • eine Power von mindestens 90 % • ein zweiseitiges alpha von ≤ 5 % • $H_0 = 25$ %, entspricht einer ORR unter der Nullhypothese • $H_1 = 44$ %, entspricht einer angenommenen ORR unter der alternativen Hypothese Die Fallzahl für jede Gruppe wurde so bestimmt, dass der untere Grenzwert des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI) der geschätzten ORR klinisch plausibel ist.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potentiellen Bias-Reduktion)	Die Patienten wurden nach dem Stadium ihrer Erkrankung in drei Gruppen eingeteilt: mcSCC (Gruppen 1 und 3) oder lacSCC (Gruppe 2). Die Rekrutierung der Patienten in die Gruppen 1 und 2 verlief parallel, die Aufnahme der Patienten in Gruppe 3 erfolgte nach Abschluss der Rekrutierung in Gruppe 1. Alle Patienten erhielten Cemiplimab.
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offene Studie).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Die kleinste Analyseeinheit ist der Patient. Jeder Patient wurde in den entsprechenden Analysesets erfasst und bewertet.
11	Statistische Methoden	Die statistische Wirksamkeitsanalyse erfolgte separat für jede Gruppe. Für kontinuierliche Variablen umschloss die deskriptive Zusammenfassung Anzahl der Patienten / Beobachtungen (n), Mittelwert, Standardabweichung (StD), Median, Minimum und Maximum sowie die 25. und 75. Perzentile. Für kategoriale oder ordinale Daten wurden Häufigkeiten und Prozentwerte angegeben. Für die Ereigniszeitanalyse wurden die mediane Ereigniszeit (einschließlich der Überlebensrate zu einem bestimmten Zeitpunkt) und ihre 95 %-KI nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst. <u>Analysesets:</u> • Das Full Analysis Set (FAS) umfasst alle eingeschlossenen Patienten. Es ist das primäre Analyseset für die Wirksamkeitsparameter. • Das Safety Analysis Set (SAF) umfasst alle Patienten, die wenigstens eine Injektion von Cemiplimab erhalten hatten. • Das Pharmacokinetic Analysis Set (PKA) umfasst alle mit Cemiplimab behandelten Patienten, für die wenigstens eine PK-Messung nach der ersten Injektion vorlag. • Das Anti-drug Antibody Analysis Set (ADA) umfasst alle mit Cemiplimab behandelten Patienten, die wenigstens ein ADA-Messergebnis nach der ersten Injektion hatten. <u>Subgruppenanalysen:</u> Es erfolgten exploratorische Subgruppenanalysen der Wirksamkeitsparameter für folgende Patientenmerkmale: • Geschlecht (männlich, weiblich) • Altersgruppe (< 65, ≥ 65 Jahre) • Ethnie (weiß, nicht weiß) • Geografische Region (Nordamerika, Europa, übrige Welt) • Anzahl der bisherigen systemischen Therapieregimes • ECOG (0, 1) • Vorherige systemische Krebstherapie (ja, nein) • Nur Gruppe 1: Art der Metastase/n (entfernt, nodal)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Resultate	
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Patientenfluss zum Datenschnitt am 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) bzw. 10. Oktober 2018 (Gruppe 2): • Gescreent: 270 • Behandelt: 193 ○ Gruppe 1: 59 ○ Gruppe 2: 78 ○ Gruppe 3: 56 • Anzahl der Patienten pro Analyseset: ○ FAS – Gruppe 1: 59, Gruppe 2: 78, Gruppe 3: 56 ○ SAF – Gruppe 1: 59, Gruppe 2: 78, Gruppe 3: 56 ○ PKA – Gruppe 1: 59, Gruppe 2: 76, Gruppe 3: 53 ○ ADA – Gruppe 1: 41, Gruppe 2: 60, Gruppe 3: 39 Zum Zeitpunkt des Datenschnitts waren 63 der 193 Patienten noch unter Behandlung, 22 hatten die Behandlung abgeschlossen, und 130 Patienten hatten die Behandlung abgebrochen. Das Flow-Chart ist in Abbildung 4-24 im Anschluss an diese Tabelle dargestellt.
13	Aufnahme/Rekrutierung	Die Studie ist noch nicht beendet. Der erste Patient erhielt seine erste Cemiplimab-Injektion am 11. Mai 2016. Datenschnitt für die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen war der 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) bzw. der 10. Oktober 2018 (Gruppe 2).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	Von den 193 behandelten Patienten mit fortgeschrittenem cSCC lag bei 115 Patienten ein metastasierter und bei 78 Patienten ein lokal fortgeschrittener Tumor vor.
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	Keine Angaben verfügbar.
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Alle 193 Patienten wurden in die Wirksamkeits- und Sicherheitsanalysen eingeschlossen.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3.
18	Zusätzliche Analysen	<u>Zwischenbericht und Zwischenanalyse:</u> Datenschnitt für Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten dieses Zwischenberichts war der 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) bzw. der 10. Oktober 2018 (Gruppe 2). Zu diesem Zeitpunkt hatten alle 193 Patienten wenigstens eine Infusion Cemiplimab erhalten, 137 in den Gruppen 1 oder 2 (3 mg/kg q2w) und 56 in Gruppe 3 (350 mg q3w).
19	Unerwünschte Wirkungen	Darstellung in Abschnitt 4.3.2.3.3
	Diskussion	
20	Interpretation (z. B. kausale Zusammenhänge, Genauigkeit der Anwendung)	Die Studienergebnisse zeigten zum Datenschnitt 20. September 2018 (Gruppen 1 und 3) bzw. 10. Oktober 2018 (Gruppe 2) ein sehr gutes Ansprechen der Patienten mit fortgeschrittenem cSCC auf die Behandlung mit Cemiplimab bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil.
21	Generalisierbarkeit (z. B. Compliance-Raten, spezifische Einstellungen)	Die Studie ist valide und auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Es liegen Daten aus Zentren bzw. von Patienten aus Deutschland vor.
22	Bewertung der Evidenz	Nicht zutreffend.
a: nach TREND 2004		

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

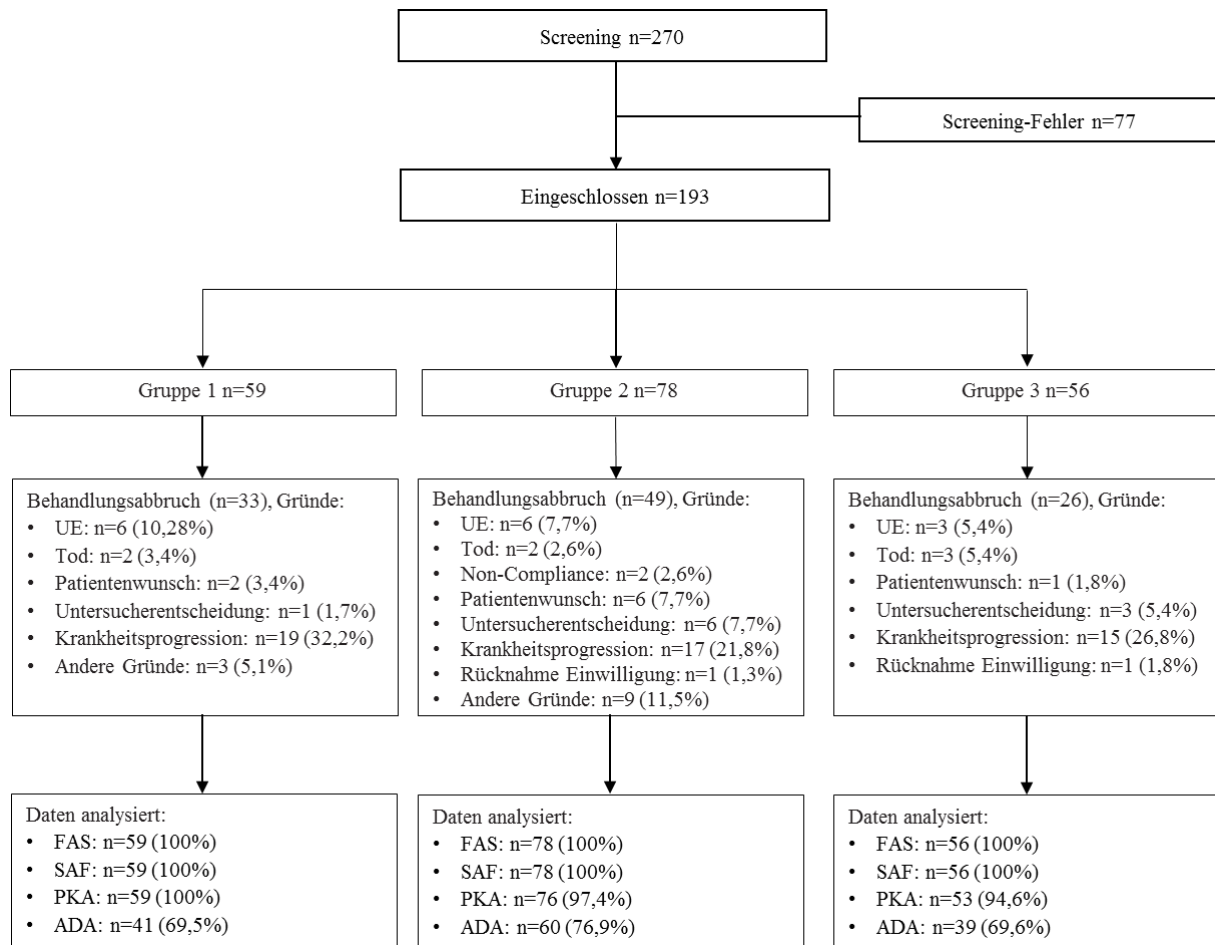


Abbildung 4-24: Flow Chart der Studie R2810-ONC-1540

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. Quellspezifische 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 4-125 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel

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:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

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:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber☐ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**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:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

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

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

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

z. B.

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

- ☐ **ja**
- ☐ **nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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