

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trametinib (Spexotras®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 4B

*Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit **HGG** mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	21
4.2.3 Informationsbeschaffung	22
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	22
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	22
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	23
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	25
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	26
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	26
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	28
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	28
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	29
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	30
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	31
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	32
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	34
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	34
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	34
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	34
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	36
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	37
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	38
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	40
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	42
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	43
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	43
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	48
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	50

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	50
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	50
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	50
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	51
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	51
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	54
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	54
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	54
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	55
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	57
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	58
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	60
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	61
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	61
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	61
4.4.2.1	Einführung	62
4.4.2.2	Fragestellung.....	65
4.4.2.3	Zulassungsbegründende Studie.....	66
4.4.2.4	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	67
4.4.2.5	Studien aus der Suche in Studienregistern.....	69
4.4.2.6	Charakteristika der Zulassungsstudie CDRB436G2201 (pHGG-Kohorte)...	70
4.4.2.6.1	Studiendesign und Studienpopulationen	70
4.4.2.6.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	84
4.4.2.6.3	Berücksichtigte Endpunkte	85
4.4.2.6.3.1	Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz	86
4.4.2.6.3.2	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene.....	92
4.4.2.6.4	Ergebnisse zum Zusatznutzen (Zulassungsstudie CDRB436G2201).....	93
4.4.2.6.4.1	Gesamtüberleben	93
4.4.2.6.4.2	Tumoransprechen nach RANO-HGG	95
4.4.2.6.4.3	Progressionsfreies Überleben	103
4.4.2.6.4.4	Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse	107
4.4.2.6.4.5	Zusammenfassung der Studienergebnisse	112

4.4.2.7	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.....	115
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	120
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	121
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	121
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	121
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	121
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	121
4.6	Referenzliste.....	123
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		130
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		135
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		144
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		150
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		363
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		377

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib	12
Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Trametinib + Dabrafenib.....	19
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	39
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	46
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	49
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	49
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	51
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	52
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	52
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	53

Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	53
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	55
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	56
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	56
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	59
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	59
Tabelle 4-29: Ergebnis der Literaturrecherche zur Wirksamkeit einer Zweitlinien-Therapie beim rezidivierenden oder refraktären pHGG	64
Tabelle 4-30: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib	67
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studie G2201 (pHGG-Kohorte).....	70
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen	73
Tabelle 4-33: Analysesets der Studie G2201 (pHGG-Kohorte)	76
Tabelle 4-34: Angaben zur Patientendisposition der Studie G2201	77
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie G2201	78
Tabelle 4-36: Behandlungsdauer in der Studie G2201	82
Tabelle 4-37: Begleitmedikation (bei ≥ 10 % der Patienten) in der Studie G2201	82
Tabelle 4-38: Antineoplastische Folgetherapien in der Studie G2201 (pHGG-Kohorte).....	84
Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene	85
Tabelle 4-40: Matrix der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte – G2201 (pHGG-Kohorte)	86
Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“	93
Tabelle 4-42: Operationalisierung und Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OS)	94
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Tumoransprechen“	95
Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ORR, CBR)	97
Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen).....	98
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Ansprechen)	99
Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dauer des Ansprechens).....	101
Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“	103

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie G2201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel	105
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit – Weitere Untersuchungen (G2201)	107
Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie G2201– „unerwünschter Ereignisse“, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ (Sicherheitspopulation)	109
Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie G2201 – „unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse“	111
Tabelle 4-53: Ausmaß des Zusatznutzens: Trametinib + Dabrafenib	119
Tabelle 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens	120
Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CDRB436G2201 (HGG-Kohorte) nach TREND ^a	363
Tabelle 4-56 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie CDRB436G2201	376
Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>	378

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Patientenpopulation	69
Abbildung 4-3: Design der Zulassungsstudie G2201 (HGG-Kohorte).....	74
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023)	94
Abbildung 4-5: Swimmer-Plot für die „Zeit bis zum Ansprechen“ und die „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)	100
Abbildung 4-6: Swimmer-Plot für die „Zeit bis zum Ansprechen“ und die „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023).....	100
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)	102
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023)	103
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28. April 2023)	106
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28. April 2023)	106
Abbildung 4-11: Flowchart zum Patientenfluss in der Studie CDRB436G2201 (pHGG-Kohorte; finaler Datenschnitt vom 28. April 2023)	375

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	Adverse Event of Special Interest (UE von besonderem Interesse)
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
BSC	Best Supportive Care
CBR	Clinical Benefit Rate (klinische Nutzenrate)
cfDNA	cell-free DNA
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CR	Complete Response (vollständiges Ansprechen)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DOR	Duration of Response (Dauer des Ansprechens)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
HGG	High-grade glioma (hochgradig malignes Gliom)
IPD	Pseudo-individuelle Teilnehmerdaten
ITT	Intention To Treat
KG	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LGG	Low-grade Glioma (niedriggradig malignes Gliom)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Mg	Milligramm
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.b.	Nicht berechenbar
n.e.	Nicht erreicht
NOS	Not Otherwise Specified (nicht weiter spezifiziert)
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)

Abkürzung	Bedeutung
ORR	Overall Response Rate (Gesamtansprechen)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
pHGG	Pediatric high-grade glioma (pädiatrische hochgradig maligne Gliome)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partiellles Ansprechen)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RANO	Response Assessment in Neuro-Oncology
RANO-HGG	RANO-Kriterien für hochgradig maligne Gliome
RCT	Randomized Controlled Trial
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTR	Time To Response (Zeit bis zum Ansprechen)
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

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 4.1)
- 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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem hochgradig malignen Gliom (high-grade glioma, HGG) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben, auf Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studie. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“ und „Verträglichkeit“ erfolgen.

Datenquellen

Die Bewertung wurde auf Grundlage der pivotalen Zulassungsstudie CDRB436G2201 (G2201) sowie des Bewertungsberichts der Zulassungsbehörde vorgenommen. Daten zu pHGG-Patienten mit BRAF-V600E-Mutation für einen historischen Vergleich sind nicht verfügbar. Ergänzend wurden deshalb die in der Literatur identifizierten Ergebnisse von Patienten mit refraktärem oder rezidiviertem pHGG unabhängig von einer BRAF-Mutation unter der im Anwendungsgebiet eingesetzten und zugelassenen Chemotherapie mit Temozolomid (als Monotherapie bzw. in Kombination mit anderen Wirkstoffen) dargestellt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 10 SGB V hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzen auf der Grundlage der Zulassungsstudien erfolgt. Der Bewertung wurden daher die Zulassungsstudie von Trametinib + Dabrafenib sowie die Feststellungen der Zulassungsbehörde zugrunde gelegt.

Da es sich bei der pHGG-Kohorte in der Zulassungsstudie für Trametinib + Dabrafenib um den einarmigen Teil der Studie ohne Vergleichsarm handelt, erfolgte eine bibliographische Literaturrecherche sowie eine Recherche in Studienregistern nach Studien für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich. Die bibliografische Literaturrecherche wurde mit den in Tabelle 4-1 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien in den Datenbanken MEDLINE (inklusive Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily), EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Datenbanken wurden über die Suchoberfläche Ovid abgefragt. Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit rezidivierendem oder refraktärem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Trametinib + Dabrafenib in Kombination	Dabrafenib bzw. Trametinib in Monotherapie
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ Progressionsfreies Überleben ○ Gesamtansprechrate • Verträglichkeit 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte. Keine separate Auswertung für die relevante Population
5	Studientyp	Interventionsstudien, Register oder retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Dosisfindungsstudien, tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Einzelfallberichte (Case Reports), Kostenanalysen
6	Studiendauer	Studiendauer beträgt mindestens 6 Monate	Studiendauer kürzer als 6 Monate
7	Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Andere Dokumententypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letters to the editor, Note, Short Survey, unsystematische Reviews), Sekundärpublikation ohne neue Daten
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium			

Für die Studienregistersuche wurde in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der World Health Organization (WHO) gesucht, jeweils mit Suchbegriffen und Synonymen zur Patientenpopulation mit pHGG. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet.

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

Bei der pHGG-Kohorte handelt es sich um den einarmigen Teil der internationalen, multizentrischen, offenen Phase-II Studie G2201. Die Studie ist nach § 5, Abs. 6 des fünften Kapitels der Verfo des G-BA der Evidenzstufe IV (Fallserien und andere nicht vergleichende Studien) der Evidenzklassifizierung zuzuordnen [1]. Die Studie wurde adäquat geplant, durchgeführt und ausgewertet. Alle berücksichtigten Endpunkte sind etabliert und patientenrelevant; sie wurden valide erhoben und adäquat operationalisiert.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die Bewertung beruht auf dem einarmigen Teil der offenen, multizentrischen Phase-II-Studie G2201, in der der Behandlungseffekt von Trametinib + Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren mit einem rezidierten oder refraktären, BRAF-V600-Mutation-positivem HGG untersucht wurden. Für die patientenrelevanten Endpunkte lassen sich die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen (Tabelle 4-2):

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 17 Patienten (41,5 %) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben [95 %-KI] wurde nach einer medianen Nachbeobachtung von 45,2 Monaten nicht erreicht [19,8; n.b.]. Das 2- bzw. 4-Jahres-OS [95 %-KI] betrug 61,0 % [43,8; 74,4] bzw. 55,1 % [37,9; 69,4]. Das in der Literatur beschriebene mediane OS für diese Patientenpopulation beträgt lediglich 4,7 bis 22,5 Monate unter einer Behandlung mit Temozolomid [2-4].

Gesamtansprechrates und klinische Nutzenrate

Mit einer Gesamtansprechrates von 56,1 % [39,7; 71,5] (23 Patienten) zum finalen Datenschnitt basierend auf der Bewertung durch zentrales unabhängiges Review, wurde der primäre Endpunkt erreicht. Damit weist die Therapie mit Trametinib + Dabrafenib eine klinisch relevante Wirksamkeit auf. Bei 14 Patienten (34,1 %) wurde ein vollständiges Ansprechen und bei 9 Patienten (22,0 %) ein partielles Ansprechen erreicht. Bei der Bewertung durch den Prüfarzt betrug die Gesamtansprechrates 61,0 % [44,5; 75,8] mit 12 Patienten (29,3 %), die ein vollständiges Ansprechen zeigten und 13 Patienten (31,7 %) mit einem partiellen Ansprechen. Die klinische Nutzenrate lag bei 65,9 % [49,4; 79,9] (27 Patienten) bei Bewertung durch ein zentrales unabhängiges Review und bei 75,6 % [59,7; 87,6] (31 Patienten) bei Bewertung durch den Prüfarzt.

Die Ergebnisse der gemäß Studienprotokoll [5] präspezifizierten Supportiv- und Sensitivitätsanalysen unterstützen die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse zum Tumorsprechen [6, 7]. So lag die Gesamtansprechrates (ORR) unabhängig vom Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bei Bewertung durch unabhängiges Review bei 56,1 % [95 %-KI: 39,7; 71,5] (23 Patienten). Die Auswertung auf Basis der Evaluable Set-Population, die Patienten mit zentral bestätigter messbarer Erkrankung sowie BRAF-V600-Mutation und

adäquater Tumorevaluation zu Baseline sowie 8 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung umfasste, ergab eine ORR von 63 % [95 %-KI: 42,4; 80,6] (17 Patienten).

Aus der Literaturrecherche ergaben sich für Patienten mit refraktären oder rezidivierenden pHGG unter Behandlung mit zugelassenen Therapieoptionen Ansprechraten zwischen 0 % und 15,8 % sowie keine Hinweise auf Spontanremissionen [2, 8-11]. Die Gesamtansprechraten von 56,1 % bei Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review kann somit direkt der Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib zugeordnet werden und wurde auch vom CHMP als herausragend im Vergleich zu dem, was mit bestehenden Therapiemöglichkeiten erreicht werden kann bezeichnet [12, 13].

Zeit bis zum Ansprechen (ergänzend)

Zum finalen Datenschnitt betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 8,5 Monate [2,0; n.b.] bei Bewertung durch unabhängiges Review sowie 3,4 Monate [1,8; n.b.] bei Bewertung durch den Prüfarzt.

Dauer des Ansprechens (ergänzend)

Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 27,4 Monaten [9,2; n.b.] bei Bewertung durch unabhängiges Review. Bei Bewertung durch den Prüfarzt betrug die mediane Dauer des Ansprechens 32,7 Monate [14,9; n.b.].

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben betrug 9,0 Monate [5,3; 20,1] nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review bzw. 24 Monate [12,5; n.b.] nach Beurteilung durch den Prüfarzt. Das 1- bzw. 2-Jahres-PFS lag nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review bei 45,5 % [29,4; 60,3] bzw. 34,1 % [19,6; 49,3] und nach Beurteilung durch den Prüfarzt bei 67,8 % [51,1; 79,9] bzw. 52,31 % [19,6; 49,3].

Unerwünschte Ereignisse

Wie bei der fortgeschrittenen Therapiesituation zu erwarten, wurde bei allen Patienten ein UE (gesamt: 100 %; Grad ≥ 3 : 73,2 %) während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen nach SOC waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (85,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 70,7 %).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 28 Patienten (68,3 %) gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten SUE waren Kopfschmerzen und Fieber (jeweils 7,3 %). Die häufigsten unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) waren Hauttoxizitäten (85,4 %), Fieber (53,7 %), Blutungen (36,6 %) und Neutropenien (31,7 %).

Zu den typischen Nebenwirkungen der bisher gängigen Therapien beim refraktären oder rezidivierendem pHGG gehören neurovaskuläre Erkrankungen, kognitive Störungen, Endokrinopathien, Hörminderung, Augenerkrankungen, Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und Zweitkrebserkrankungen als Folge von teils irreversiblen Schädigungen von Strukturen in Gehirn, Rückenmark und in anderen Organen durch Strahlentherapien [14]. Eine Behandlung

mit einer systemischen Chemotherapie bringt akute systemische Nebenwirkungen wie u.a. Hämatotoxizität, Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hautausschlag, Alopezie oder Fatigue mit sich [15].

Insgesamt zeigte die Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib bei Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem pHGG ein in Anbetracht des schwerkranken Patientenkollektivs günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Zusammenfassung

Wie die Ergebnisse der G2201-Studie zeigen, führt Trametinib + Dabrafenib bei pädiatrischen Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären BRAF-V600-Mutation-positivem HGG zu klinisch relevanten und stabilen Ansprechraten bei einem, in Anbetracht des schwerkranken Patientenkollektivs, günstigem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Trametinib + Dabrafenib ist zugelassen zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben [16, 17]. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem pHGG mit BRAF-V600E-Mutation wurde in der pivotalen Zulassungsstudie G2201 gezeigt. Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem pHGG gehören einer Patientenpopulation an, für die vor der Zulassung von Trametinib + Dabrafenib keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen. Bereits in der Erstlinie wird vor Therapiebeginn entschieden, ob überhaupt eine Behandlung des Patienten erfolgen soll und wenn ja, ob diese kurativ oder palliativ ausgerichtet sein soll. Für beide Ansätze wird die Behandlung im Rahmen einer Studie empfohlen. Dementsprechend wird der Großteil der Patienten mit pHGG in Deutschland im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt [14]. Mehr als 80 % der Patienten mit pHGG erleiden ein Rezidiv, die meisten davon innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung [14]. Angesichts der geringen Überlebenschancen sowie der sehr belastenden und teils irreversiblen Nebenwirkungen wird eine Rezidiv- bzw. Zweitlinienbehandlung sehr sorgsam bedacht [15]. Die Behandlungskonzepte für Patienten mit pHGG in der Rezidivsituation oder bei Therapierefraktärität verfolgen deshalb das Ziel der Erhaltung einer möglichst guten Lebensqualität, meist im palliativen Setting.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der pivotalen Zulassungsstudie G2201, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib + Dabrafenib bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns für die pHGG-Kohorte der Studie G2201, wurde eine Literaturrecherche zu Studien mit Ergebnissen in der Zielpopulation refraktäres oder rezidivierendes pHGG durchgeführt. Diese identifizierte keine weiteren relevanten Studien in der Patientenpopulation mit BRAF-V600E-Mutation. Die Nutzenbewertung wurde deshalb primär auf den Endpunkt „Tumoransprechen“ abgestellt, dessen Ergebnisse aufgrund des fehlenden Auftretens von Spontanremissionen direkt dem

Therapieeffekt von Trametinib + Dabrafenib zugeordnet und somit unabhängig vom Vorliegen einer Kontrollgruppe interpretiert werden können.

Ergänzend wurden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse für die Patientenpopulation refraktäres oder rezidivierendes pHGG unabhängig von einer BRAF-V600E-Mutation berichteten. Unter den zugelassenen Chemotherapeutika werden beim pHGG in der Zweitliniensituation am häufigsten Temozolomid und Lomustin (Synonym Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, CCNU) als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt [14, 18]. Dementsprechend wurden überwiegend Studien identifiziert, die Ansprechraten auf eine Temozolomid-Monotherapie oder Temozolomid-basierte Kombinationstherapie berichteten. Die gezeigten Ansprechraten von 0 % bis 15,8 % in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation sind sehr schlecht [2, 8-11, 19]. Weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf Spontanremissionen. Das Fehlen wirksamer Therapieoptionen in der vorliegenden Patientenpopulation spiegelt sich auch in den Ausführungen des CHMP im Rahmen des Zulassungsverfahrens wider, nach denen für die HGG-Kohorte keine relevanten Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, in die Patienten hätten randomisiert werden können [12, 13].

Der einarmige Studienteil für die pHGG-Kohorte in der Studie G2201 ist von hoher Qualität, da die Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen wurden, das Studienziel a-priori geplant war, das statistische Design adäquat war, ein durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten bestanden sowie die Endpunkte durch unabhängiges zentrales Review bewertet wurden. Die Erhebung von Tumoransprechen und PFS erfolgte standardisiert basierend auf den klar definierten RANO-Kriterien [20, 21]. Anhand der Studie G2201 können demnach valide Aussagen zur Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Patientenpopulation getroffen werden. Alle dargestellten Endpunkte sind zudem in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant und die Erfassung der jeweiligen Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren, weshalb auch auf Endpunktebene von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen ist. Weitere endpunktspezifische Verzerrungsaspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen nicht vor. Darüber hinaus können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da die Mehrzahl der Patienten in einem Mitgliedsland der Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) behandelt wurden, deren medizinische Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Auf Grundlage der erbrachten Nachweise ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib gegenüber den vor der Zulassung von Trametinib + Dabrafenib zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika bzw. BSC im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit dabei wie folgt einzustufen (Tabelle 4-2):

Mortalität

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 28. April 2023 waren 17 Patienten (41,5 %) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben [95 %-KI] wurde nach einer medianen Nachbeobachtung von

45,2 Monaten nicht erreicht [19,8; n.b.]. Das 2- bzw. 4-Jahres-OS [95 %-KI] betrug 61,0 % [43,8; 74,4] bzw. 55,1 % [37,9; 69,4].

Trametinib + Dabrafenib ist aktuell die einzige zielgerichtete Therapie, die zur Behandlung von Patienten mit rezidivierten oder refraktären pHGG, die eine BRAF-V600E-Mutation aufweisen, zugelassen ist. Bisher stand dieser Patientenpopulation keine wirksame Therapieoption zur Verfügung bzw. wurden die Patienten, sofern der BRAF-Mutationsstatus bekannt war, *off-label* mit BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib, bevorzugt in Kombination mit MEK-Inhibitoren wie Trametinib, behandelt [18]. Da kein Therapiestandard vorliegt bzw. die Wirkung eingesetzter Therapiestrategien wie eine wiederholte Chemotherapie oder BSC in der vorliegenden Patientenpopulation auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

In der Literaturrecherche, die durchgeführt wurde, um publizierte Evidenz zur Wirksamkeit zugelassener medikamentöser Behandlungsoptionen beim rezidivierenden oder refraktären pHGG zu identifizieren, wurden lediglich zwei Publikationen identifiziert, die ein medianes Gesamtüberleben unter Temozolomid von 4,7 bis 22,5 Monaten berichteten [2, 4, 22]. Das Ergebnis der Studie G2201 zeigt, dass beim BRAF-V600E-mutierten pHGG eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit unter Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib im deskriptiven Vergleich mit Temozolomid in der Rezidivsituation oder bei Therapierefraktärität von Patienten mit unbekanntem BRAF-Mutationsstatus erreicht werden kann.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Gesamtüberlebens kann aufgrund des einarmigen Studiendesigns allerdings **nicht quantifiziert** werden.

Morbidität

Tumoransprechen nach RANO-HGG

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie G2201 belegen für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem pHGG mit BRAF-V600E-Mutation für Trametinib + Dabrafenib eine klinisch relevante Wirksamkeit. Mit einer Gesamtansprechrates von 56,1 % [95 %-KI: 39,7; 71,5] (23 Patienten) bei Bewertung durch zentrales unabhängiges Review hat die Studie G2201 ihren primären Endpunkt für die pHGG-Kohorte erreicht. So war die untere Grenze des 95 %-KI für die Therapie mit Trametinib + Dabrafenib mit 39,7 % doppelt so groß wie die gemäß Studienprotokoll [5] festgelegten Erfolgskriterien für die pHGG-Kohorte von 20 %.

Aus der Literaturrecherche ergaben sich für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem pH unter Behandlung mit zugelassenen Chemotherapeutika Ansprechraten zwischen 0 % und 15,8 % sowie keine Hinweise auf Spontanremissionen [2, 8-11, 19]. Aus der Differenz resultiert eine Verbesserung der Gesamtansprechrates von 40,3 bis 56,1 % durch die Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib. Gegenüber der höchsten in der Literatur berichteten Ansprechrates von 15,8 % in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation wurde mit Trametinib + Dabrafenib eine beinahe 4-fach höhere Gesamtansprechrates erreicht. In der seltenen Indikation rezidivierendes oder refraktäres pHGG mit BRAF-V600E-Mutation stellt der große

Behandlungseffekt für den Endpunkt Gesamtansprechrates (Bewertung durch zentrales unabhängiges Review) im Vergleich zu BSC eine bisher nicht erreichte Verbesserung dar, die gleichzeitig patientenrelevant ist.

Auch das CHMP erörterte, dass angesichts der schlechten Prognose von pädiatrischen Patienten mit pHGG und des schlechten Ansprechens mit den derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen die Gesamtansprechrates von 56,1 % unter Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib als überragend angesehen werden kann [12, 13]. Daher erwartet das CHMP, dass die Wirksamkeit hinsichtlich der Gesamtansprechrates zusammen mit der Dauer des Ansprechens einen wichtigen klinischen Nutzen mit sich bringt [12, 13].

Insgesamt ist für den Endpunkt Tumoransprechen ein vollständiges Ansprechen ohne wirksame Behandlung – d. h. eine Spontanremission – unabhängig von den demografischen oder klinischen Merkmalen des Patienten nicht bekannt. Deshalb ist unter Berücksichtigung der im vorliegenden Dossier dargestellten Effekte, des hohen medizinischen Bedarfs und fehlender Therapiealternativen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Trametinib + Dabrafenib abzuleiten.

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 28. April 2023 betrug das mediane progressionsfreie Überleben 9,0 Monate [5,3; 20,1] nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review bzw. 24 Monate [12,5; n.b.] nach Beurteilung durch den Prüfarzt. Das 1- bzw. 2-Jahres-PFS lag nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review bei 45,5 % [29,4; 60,3] bzw. 34,1 % [19,6; 49,3] und nach Beurteilung durch den Prüfarzt bei 67,8 % [51,1; 79,9] bzw. 52,3 % [19,6; 49,3].

Da kein Therapiestandard vorliegt bzw. die Wirkung eingesetzter Therapiestrategien wie eine wiederholte Chemotherapie, experimentelle Therapien oder BSC in der vorliegenden Patientenpopulation auf den Endpunkt PFS unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des PFS kann aufgrund des einarmigen Studiendesigns **nicht quantifiziert** werden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse für die pHGG-Kohorte der Studie G2201 zeigen, waren die am häufigsten gemeldeten UE nach SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (85,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 70,7 %). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 28 Patienten (68,3 %) gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten SUE waren Kopfschmerzen und Fieber (jeweils 7,3 %). Die häufigsten AESI waren Hauttoxizitäten (85,4 %), Fieber (53,7 %), Blutungen (36,6 %) und Neutropenien (31,7 %). Zusätzlich belegen die Ergebnisse der LGG-Kohorte in Anwendungsgebiet A einen geringeren Schaden von Trametinib + Dabrafenib gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin, wobei unter Trametinib + Dabrafenib

insbesondere die sehr belastenden und häufig schweren Nebenwirkungen einer Chemotherapie (u.a. Myelosuppression und gastrointestinale Toxizität) vermieden werden [6, 7].

Bei pHGG handelt es sich um schwerwiegende Erkrankungen und die aktuell eingesetzten, erforderlichen Therapiemaßnahmen wie die Strahlen-/ Chemotherapie sind sowohl in der Situation der Erstlinie als auch in der Folgelinie eingreifend und sehr belastend für den Patienten und können zu vorübergehenden und anhaltenden Gesundheitsstörungen führen [14]. Dazu gehören u. a. Fatigue, erhöhter intrakranieller Druck, Myelosuppression, Neurotoxizität, Alopezie sowie unangenehme Geruchs- oder Lichtempfindungen [14]. Unter Trametinib + Dabrafenib kann das Auftreten dieser schweren UE vermieden werden. Zudem sind die unter Trametinib + Dabrafenib aufgetretenen UE gut behandelbar.

Für die vorliegende Patientenpopulation kann das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Sicherheit aufgrund des einarmigen Studiendesigns allerdings **nicht quantifiziert** werden.

Fazit

Der Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib bei der Therapie von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem pHGG mit BRAF-V600E-Mutation ergibt sich aus der durch zentrales unabhängiges Review bewerteten klinisch relevanten Gesamtansprechrates von 56,1 % [39,7; 71,5] (23 Patienten) in einer Patientenpopulation, für die ein hoher medizinischer Bedarf besteht und Therapiealternativen fehlen. Ein vollständiges Ansprechen ohne wirksame Behandlung – d. h. eine Spontanremission – unabhängig von den demografischen oder klinischen Merkmalen des Patienten ist nicht bekannt. Deshalb kann der Behandlungseffekt direkt der Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib zugeordnet werden. Gestützt wird der beträchtliche Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib bei der Morbidität außerdem durch positive Effekte bei Mortalität und Verträglichkeit, die jedoch nicht quantifizierbar sind, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Deshalb ist unter Berücksichtigung der im vorliegenden Dossier dargestellten Effekte, des hohen medizinischen Bedarfs und fehlender Therapiealternativen der Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib für die vorliegende Zielpopulation als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-2: Ausmaß des Zusatznutzens: Trametinib + Dabrafenib

Endpunktkategorie Endpunkt	Trametinib + Dabrafenib Patienten mit Ereignis, n (%) bzw. Median in Monaten [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	17 (41,5) Median in Monaten [95 %-KI] n.e. [19,8; n.b.] 1-Jahres-OS [95 %-KI]: 77,0 [60,4; 87,3] 2-Jahres-OS [95 %-KI]: 61,0 [43,8; 74,4] 4-Jahres-OS [95 %-KI]: 55,1 % [37,9; 69,4]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Trametinib + Dabrafenib Patienten mit Ereignis, n (%) bzw. Median in Monaten [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität ^a		
Gesamtansprechrage (ORR)	23 (56,1) [39,7; 71,5]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Klinische Nutzenrate (CBR)	27 (65,9) [49,4; 79,9]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Zeit bis zum Ansprechen (TTR, ergänzend)	23 (56,1) Median in Monaten [95 %-KI] 8,5 [2,0; n.b.]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Dauer des Ansprechens (DOR, ergänzend)	N (gesamt): 23 (56,1) 11 (47,8) Median in Monaten [95 %-KI] 27,4 [9,2; n.b.]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Progressionsfreies Überleben (PFS)	27 (65,9) Median in Monaten [95 %-KI] 9,0 [5,3; 20,1] 1-Jahres-PFS [95 %-KI]: 45,5 [29,4; 60,3] 2-Jahres-PFS [95 %-KI]: 34,1 [19,6; 49,3]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Verträglichkeit		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	30 (73,2)	Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Schwerwiegende UE	28 (68,3)	Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Abbrüche wegen UE	2 (4,9)	Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
a Bewertet durch zentrales unabhängiges Review		
Abkürzungen: CBR, klinische Nutzenrate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR, Dauer des Ansprechens; HGG, high-grade glioma; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; PFS, progressionsfreies Überleben; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; TTR, Zeit bis zum Ansprechen; UE, unerwünschtes Ereignis		

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann

beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

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

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

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

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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen

Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß

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

Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

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.

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

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

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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

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

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

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

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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

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

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

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

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

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

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.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

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

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

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

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

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

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

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

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). [23-26] Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

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

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

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

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

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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

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

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in 0.

[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.

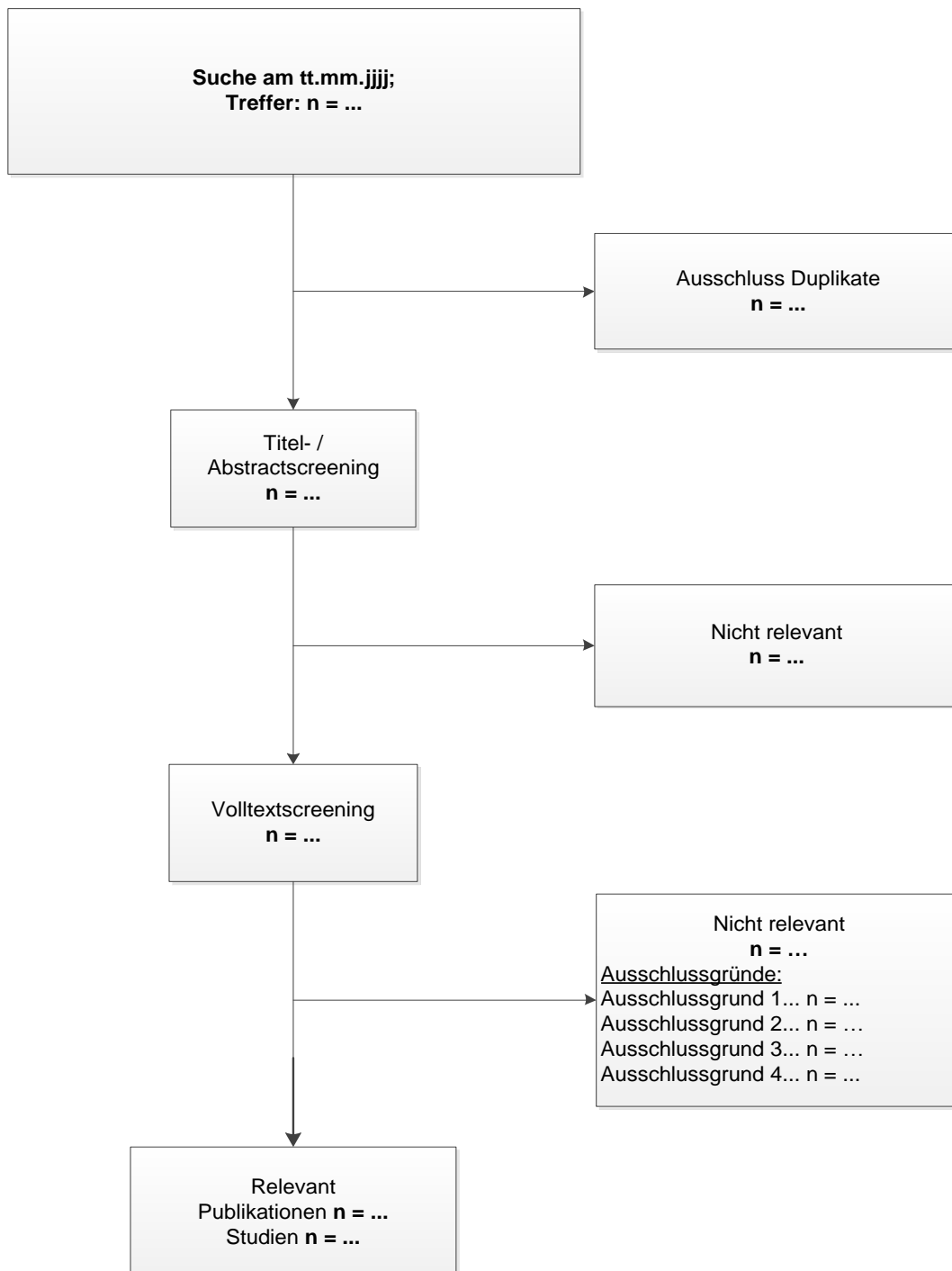


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche

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

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

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

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

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

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

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

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

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

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

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

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

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

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

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

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

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 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
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 4-12: 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 inkl. Angaben zur Häufigkeit von

und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

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

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

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

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird

davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

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

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
 - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
 - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen

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

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

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

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

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

Tabelle 4-13: 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 4-14: 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 4-15: 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 Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

¹⁶ unbesetzt

- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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

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

Tabelle 4 -4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Nicht zutreffend.

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
Studie						
Nicht zutreffend						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie

Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

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

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

Tabelle 4-19: 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 4-20: 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 4-21: 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 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers

- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-25: 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 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

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.

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1].

Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

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

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

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.

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

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

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Trametinib (Spexotras®) in Kombination mit Dabrafenib (Finlee®) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 [12, 13]. Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) sind deshalb nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 auszufüllen [1]. Dementsprechend sind alle für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Angaben in den Abschnitten 4.4.2 und 4.4.3 dargestellt.

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.

4.4.2.1 Einführung

Hochgradig maligne Gliome im Kindes- und Jugendalter

Hochgradig maligne Gliome (high-grade glioma, HGG) gehören zu den soliden Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) und entstehen infolge einer Entartung von Zellen des Gehirns oder Rückenmarks. Pädiatrische HGG (pHGG) machen etwa 15 bis 20 % aller ZNS-Tumoren im Kindes- und Jugendalter aus [14]. Der Terminus "hochgradig malignes Gliom" wird dabei als Sammelbegriff für eine sehr heterogene Gruppe glialer Hirntumoren verwendet, die gemäß der WHO-Klassifikation als Grad III bzw. Grad IV eingestuft werden [27]. Prinzipiell können pHGG alle Teile des ZNS betreffen, am häufigsten sind sie jedoch im Hirnstamm und in der Großhirnrinde zu finden. Sie wachsen meist aggressiv und lokal verdrängend. Das Risiko einer Metastasierung ist im Allgemeinen gering [14].

Die Prognose von Kindern und Jugendlichen mit einem pHGG ist außerordentlich ungünstig. Der knöcherne Schädel bietet nur begrenzt Raum für das schnell wachsende Gewebe, sodass die lokale Raumforderung lebenswichtige Hirnfunktionen behindern kann [28]. Lediglich 10 % bis 30 % der diagnostizierten Patienten überleben die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung [29-33]. Die Überlebenschance ist dabei stark abhängig von der Lage und Art des Tumors, dem Patientenalter und vom Ausmaß der Tumorentfernung. Mehr als 80 % der Kinder und Jugendlichen mit pHGG erleiden ein Rezidiv, die meisten davon innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung [14]. Für diese Patienten ist die Prognose noch ungünstiger als bei erstmaliger Erkrankung an einem pHGG.

Aufgrund der möglichen Lokalisation im gesamten ZNS rufen pHGG das vollständige Spektrum von ZNS-Symptomen hervor. Aufgrund des schnellen Tumorwachstums entwickeln sich die Symptome innerhalb weniger Wochen oder Monate. In Abhängigkeit von der Tumorklassifikation treten spezifische Krankheitszeichen auf, wie z. B. Gang- und Gleichgewichtsstörungen (bei Tumoren des Kleinhirns), epileptische Anfälle, Sprach- und Persönlichkeitsstörungen (bei Tumoren des Großhirns) oder Lähmungen bis hin zur Querschnittssymptomatik (bei Tumoren im Bereich des Rückenmarks). Dazu kommen unspezifische Symptome, die durch den erhöhten Druck im Schädelinneren bedingt sind wie z. B. Kopf- und/oder Rückenschmerzen, Schwindel, Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Wesensveränderungen und Entwicklungsverzögerungen [14].

Therapieoptionen

Das Ziel der Behandlung von Patienten mit pHGG ist in erster Linie, das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten zu verlängern, und zugleich Nebenwirkungen durch Tumor und Therapie so gering wie möglich zu halten. Die Standardtherapie-Empfehlung für Kinder und Jugendliche ab drei Jahren mit einem HGG ist eine Kombination aus Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie [14, 34]. Bisher existiert allerdings keine Behandlung, die sicher verhindern kann, dass der Tumor innerhalb kürzester Zeit erneut wächst [15]. Aufgrund

der häufig schlechten Behandlungsprognose besteht der wichtigste Schritt vor einer Behandlung daher zunächst darin, eine Entscheidung darüber zu fällen, ob überhaupt eine Behandlung des Patienten erfolgen soll und wenn ja, ob diese kurativ oder palliativ ausgerichtet sein soll [15].

Im ersten Behandlungsschritt erfolgt, sofern indiziert, die Tumorresektion. In Abhängigkeit von Lokalisation und Ausdehnung des Tumors und des damit verbundenen Risikos für neurologische Folgeschäden bzw. die Läsion vitaler Zentren ist eine Tumorresektion jedoch nicht immer vollständig möglich [14]. Im zweiten Schritt werden Temozolomid und ggf. eine zeitgleiche Strahlentherapie verabreicht, an die sich eine Temozolomid-Erhaltungstherapie anschließt. Eine Strahlentherapie wird üblicherweise nur bei Kindern ab drei Jahre durchgeführt, da jüngere Patienten zu strahlensensibel sind [35]. Nach der größtmöglichen Tumorentfernung erhalten Kleinkinder bis drei Jahren postoperativ üblicherweise eine Chemotherapie, unter anderem mit Cisplatin, Methotrexat, Vincristin, Cyclophosphamid und Carboplatin [36]. Allerdings sind sowohl die Tumorresektion als auch die Strahlen- und Chemotherapie mit teils erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Diese können von Müdigkeit und Schwäche bis hin zu Langzeitschäden des Gehirns und des Nervensystems reichen [14]. Best Supportive Care (BSC) ist deshalb ein weiterer, wesentlicher Bestandteil der Therapie des pHGG, welche die Erhaltung einer möglichst guten Lebensqualität zum Ziel hat.

Über 80 % der Patienten mit pHGG entwickeln ein Rezidiv innerhalb von zwei Jahren nach Diagnosestellung [15]. Für die Rezidivsituation oder bei Therapierefraktärität liegen für pHGG keine standardisierten Therapieoptionen vor. Die therapeutischen Möglichkeiten sind insgesamt stark begrenzt und viele Tumorzentren verfolgen unterschiedliche Behandlungsstrategien, die wiederum stark von der Tumorentität, dem molekularen Tumorprofil und dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten abhängen [18]. Häufig werden multimodale Behandlungsansätze gewählt, bestehend aus einer maximal sicheren Resektion, einer wiederholten Bestrahlung und/oder Chemotherapie oder ggf. einer zielgerichteten Therapie mit einem experimentellen Wirkstoff [14, 18]. In Ermangelung einer wirksamen Therapieoption wird der Großteil der Patienten mit einem pHGG in Deutschland im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt [14].

Unter den zugelassenen Chemotherapeutika werden bei pHGG in der Zweitliniensituation am häufigsten Temozolomid und Lomustin (Synonym Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, CCNU) eingesetzt [18]. Eine Literaturrecherche wurde durchgeführt, um publizierte Evidenz zur Wirksamkeit zugelassener Behandlungsoptionen bei rezidivierenden oder refraktären pHGG zu identifizieren [5, 37].

Die identifizierten Studien sowie die Ergebnisse der jeweiligen Wirksamkeitsendpunkte sind in Tabelle 4-29 zusammengefasst. Einbezogen wurden nur Studien, in denen mindestens fünf Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem pHGG mit einer im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Chemotherapie behandelt wurden. Studien, in denen keine Trennung zwischen pLGG und pHGG erfolgte, wurden ausgeschlossen.

Tabelle 4-29: Ergebnis der Literaturrecherche zur Wirksamkeit einer Zweitlinien-Therapie beim rezidivierenden oder refraktären pHGG

Autor (Jahr)	Wirkstoff	N	Ansprechrate (%)	Medianes PFS (Monate)	6-Monats-PFS (%)	Medianes OS (Monate)
Lashford (2002) [2]	Temozolomid	25	3 (12)	-	-	4,7
Verschuur (2004) [19]	Temozolomid	19	3 (15,8)	2 ^a	20 ^a	10 ^a
Nicholson (2007) [8]	Temozolomid	23	1 (4)	-	-	-
Ruggiero (2006) [9]	Temozolomid	24	0 (0)	3	-	-
Schlosser (2010) [3]	Temozolomid	21	-	-	-	Spanne: 1,53–20,4
Warren (2012) [10]	O6-Benzylguanin + Temozolomid	25	1 (4)	1,7	16 ± 6,6	-
Jung (2012) [4]	Temozolomid	13	-	6,8 ± 0,8	-	22,5 ± 7,1
Hummel (2013) [11]	Temozolomid + Vorinostat	7	0 (0)	-	-	-
Wood (2023) [22]	Temozolomid	11	-	-	-	12,4 ^b

^a In der Analyse wurden n=20 Patienten berücksichtigt, darunter 1 Patient mit pLGG.
^b OS vom Zeitpunkt des Rezidivs nach der Behandlung bis zum Tod.
Abkürzungen: n/N, Anzahl an Patienten; PFS, progression free survival; OS, overall survival

In den identifizierten Studien war das Ansprechen auf eine Temozolomid-Monotherapie oder Temozolomid-basierte Kombinationstherapie in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation mit Ansprechraten zwischen 0 % bis 15,8 % sehr schlecht [2, 8-11, 19]. Ebenso war das mediane Gesamtüberleben kurz und betrug 4,7 bis 22,5 Monate [2-4, 22]. Das mediane PFS lag zwischen 1,7 bis 6,8 Monaten [4, 9, 10] und das 6-Monats-PFS bei lediglich 16 % bis 20 % [10, 19].

Eine Rezidiv- bzw. Zweitlinienbehandlung sollte angesichts belastender Nebenwirkungen und der geringen Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten sehr sorgsam bedacht werden [15]. Ein operativer Eingriff, sofern indiziert, erreicht häufig eine Symptomverbesserung, kann aber je nach Lokalisation des Tumors bleibende Schäden mit massiven Einbußen an Lebensqualität zur Folge haben [14]. Das sich noch entwickelnde ZNS von Kindern und Jugendlichen ist hochempfindlich gegenüber ionisierender Strahlung. Zu den akuten, transienten Nebenwirkungen bei einer Bestrahlung des Gehirns gehören, in Abhängigkeit von Patientenalter und der Strahlendosis, Fatigue, akute Strahlendermatitis, erhöhter intrakranieller Druck, Übelkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Alopezie sowie unangenehme Geruchs- oder Lichtempfindungen [14]. Eine Strahlentherapie kann Strukturen in Gehirn, Rückenmark und in anderen Organen, die im Bestrahlungsfeld liegen oder ihm eng benachbart sind, langfristig schädigen. Zu den möglichen Spätfolgen einer Strahlentherapie gehören neurovaskuläre Erkrankungen, kognitive Störungen, Endokrinopathien, Hörminderung, Augenerkrankungen, Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und Zweitkrebskrankungen [14]. Eine Behandlung mit einer systemischen Chemotherapie bringt akute systemische Nebenwirkungen wie u.a. Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hautausschlag, Alopezie oder Fatigue mit sich [15].

In Ermangelung wirksamer Therapieoptionen gewinnt die Erhaltung einer möglichst guten Lebensqualität bei der Behandlung von Patienten mit pHGG-Rezidiven oder Therapierefraktärität eine noch größere Bedeutung als bei der Erstlinienbehandlung [15]. Die

Behandlungskonzepte für Patienten mit pHGG in der Rezidivsituation oder bei Therapierefraktärität bestehen deshalb vielfach aus BSC und gehen oftmals schnell in das palliative Setting über [15].

Kombinationstherapie mit Trametinib und Dabrafenib

Etwa 5 % bis 10 % der pHGG tragen eine BRAF-V600E-Mutation [28, 38, 39]. Diese Mutation bewirkt eine Aktivierung des RAS/RAF/MEK/ERK (MAPK)-Signalwegs. Die prädiktive und prognostische Bedeutung der BRAF-V600E-Mutation beim refraktären oder rezidivierenden pHGG ist weitestgehend unbekannt. In wenigen retrospektiven Studien wurde der Zusammenhang zwischen dem BRAF-Mutationsstatus und dem Gesamtüberleben von Patienten mit pHGG retrospektiv analysiert [39-41]. Demnach liegen Hinweise vor, dass pHGG, die u.a. eine BRAF-V600E-Mutation tragen, mit einem leicht verlängerten Gesamtüberleben bzw. einer etwas verbesserten Gesamtüberlebensrate assoziiert sein könnten [39-41]. In einer anderen Studie hingegen wurde kein prognostischer Einfluss der BRAF-V600E-Mutation auf das progressionsfreie sowie das Gesamtüberleben festgestellt [42].

Insgesamt liegen die Ansprechraten bei rezidivierenden oder therapierefraktären pHGG ohne Berücksichtigung des BRAF-V600E-Mutationsstatus auf eine wiederholte Chemotherapie lediglich bei 0 % bis 15,8 % (Tabelle 4-29) [2, 8-11] [19]. Für diese Patienten besteht deshalb ein besonders hoher medizinischer Bedarf nach einer Therapie, die eine effiziente Tumorkontrolle bewirken kann.

Dabrafenib und Trametinib sind selektive Inhibitoren der Kinasen BRAF und MEK1/2, die gezielt der Überaktivierung des MAPK-Signalwegs entgegenwirken und so effizient Proliferation und Überleben von Tumorzellen mit onkogenen BRAF-Mutationen hemmen [43-45].

Trametinib in Kombination mit Dabrafenib ist zugelassen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben [16, 17].

4.4.2.2 Fragestellung

Trametinib (Spexotras[®]) + Dabrafenib (Finlee[®]) ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (33). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Sozialgesetzbuch (SGB) V und § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) gilt der medizinische Zusatznutzen für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens bereits durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden. Lediglich das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, bestimmt der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens dabei auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien [1].

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist deshalb die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib auf Basis der Zulassungsbegründenden Studie. Die Bewertung soll dabei bezüglich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien „Mortalität“, „Morbidität“ und „Verträglichkeit“ erfolgen. Gemäß Zulassungsstatus von Trametinib + Dabrafenib werden pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben, in die Bewertung eingeschlossen [16, 17].

4.4.2.3 Zulassungsbegründende Studie

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie G2201 [6, 7]. G2201 ist eine regulär beendete, internationale, multizentrische, offene Phase II-Studie an Kindern und Jugendlichen mit *BRAF-V600*-mutiertem (a) LGG oder (b) refraktärem oder rezidivierendem pHGG nach mindestens einer vorangegangenen Standardtherapie. Relevant für das in diesem Dossier betrachtete Anwendungsgebiet ist die einarmige pHGG-Kohorte der Studie G2201. Dabei wurden die folgenden Quellen herangezogen:

Registereinträge:

- ClinicalTrials.gov: NCT02684058
- EU Clinical Trials Register – EudraCT Number: 2015-004015-20
- ICTRP Search Portal: NCT02684058 und JPRN-jRCT2080223938

Studienberichte:

- Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Primary analysis. Version 3.0. 2022.
- Novartis Pharma GmbH. CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Final analysis. Version 1.0. 2023.

Publikationen:

- Hargrave DR, Terashima K, Hara J, Kordes UR, Upadhyaya SA, Sahm F, et al. Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory *BRAF* V600-Mutant Pediatric High-Grade Glioma. *J Clin Oncol.* 2023;41(33):5174-5183.

Alle weiteren Studien zu Trametinib + Dabrafenib, auf die im European Public Assessment Report (EPAR) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) im Rahmen des Zulassungsverfahrens Bezug genommen wird [12, 13], sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Im Gegensatz zur pivotalen Zulassungsstudie G2201 wurden entweder keine Patienten

mit pHGG oder nur die Monotherapie mit Dabrafenib bzw. Trametinib untersucht. Lediglich in die Studie CTMT212X2101 wurden 2 Patienten mit einem BRAF-V600-mutierten pHGG eingeschlossen, die mit Trametinib + Dabrafenib behandelt wurden. Die Studie liefert aufgrund der gepoolten Betrachtung der 2 pHGG-Patienten mit 14 Patienten mit pLGG keine, über die Informationen aus der Studie G2201 hinausgehende, für die Nutzenbewertung relevante Evidenz.

4.4.2.4 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Da es sich bei der pHGG-Kohorte in der Zulassungsstudie für Trametinib + Dabrafenib um den einarmigen Teil der Studie ohne Vergleichsarm handelt, erfolgte eine bibliographische Literaturrecherche nach Studien für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich. Die Suche wurde mit den in Tabelle 4-30 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien am 05. Februar 2024 durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE (inklusive Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily), EMBASE und dem Cochrane Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Die Datenbanken wurden über die Suchoberfläche Ovid abgefragt. Für jede Datenbank wurde eine eigene adaptierte Suchstrategie verwendet. Die detaillierten Suchstrategien sind im Anhang 4-A dokumentiert.

Tabelle 4-30: Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl von Studien für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
1	Patientenpopulation	Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit rezidivierendem oder refraktärem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	Patientenpopulation nicht dem Anwendungsgebiet entsprechend
2	Intervention	Trametinib + Dabrafenib in Kombination	Dabrafenib bzw. Trametinib in Monotherapie
3	Vergleichstherapie	Keine Einschränkung	
4	Endpunkte	Erhebung mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts in den Dimensionen: <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ○ Progressionsfreies Überleben ○ Gesamtansprechrate • Verträglichkeit 	Studien ohne Ergebnisse zu mindestens einem der genannten relevanten Endpunkte. Keine separate Auswertung für die relevante Population
5	Studientyp	Interventionsstudien, Register oder retrospektive Analysen, Beobachtungsstudien	Dosisfindungsstudien, tierexperimentelle Studien, in-vitro Studien, Einzelfallberichte (Case Reports), Kostenanalysen
6	Studiendauer	Studiendauer beträgt mindestens 6 Monate	Studiendauer kürzer als 6 Monate

Kriterium		Einschlusskriterien (E)	Ausschlusskriterien (A)
7	Dokumentationstyp	Vollpublikationen, Ergebnisse aus Studienregistern, wenn Synopsen oder Studienberichte verfügbar	Andere Dokumenttypen als Studienbericht und Volltextpublikation (z. B. Konferenzabstracts, Editorials, Letters to the editor, Note, Short Survey, unsystematische Reviews), Sekundärpublikation ohne neue Daten
A: Ausschlusskriterium; E: Einschlusskriterium			

Die Suche wurde am 05. Februar 2024 durchgeführt. In der Recherche wurden nach Entfernen der Duplikate insgesamt 2.276 Treffer identifiziert. Die Sichtung nach relevanten Studien aus diesem Pool erfolgte zunächst nach Titel und Abstract durch zwei unabhängige Reviewer anhand der in Tabelle 4-30 dargestellten Kriterien. Aus 68 im Volltext-Screening gesichteten Studien konnten neben der Volltextpublikation der pivotalen Zulassungsstudie G2201 keine weiteren relevanten Studien identifiziert werden [46].

Der Ablauf der Recherche ist im Flussdiagramm in Abbildung 4-2 dokumentiert.

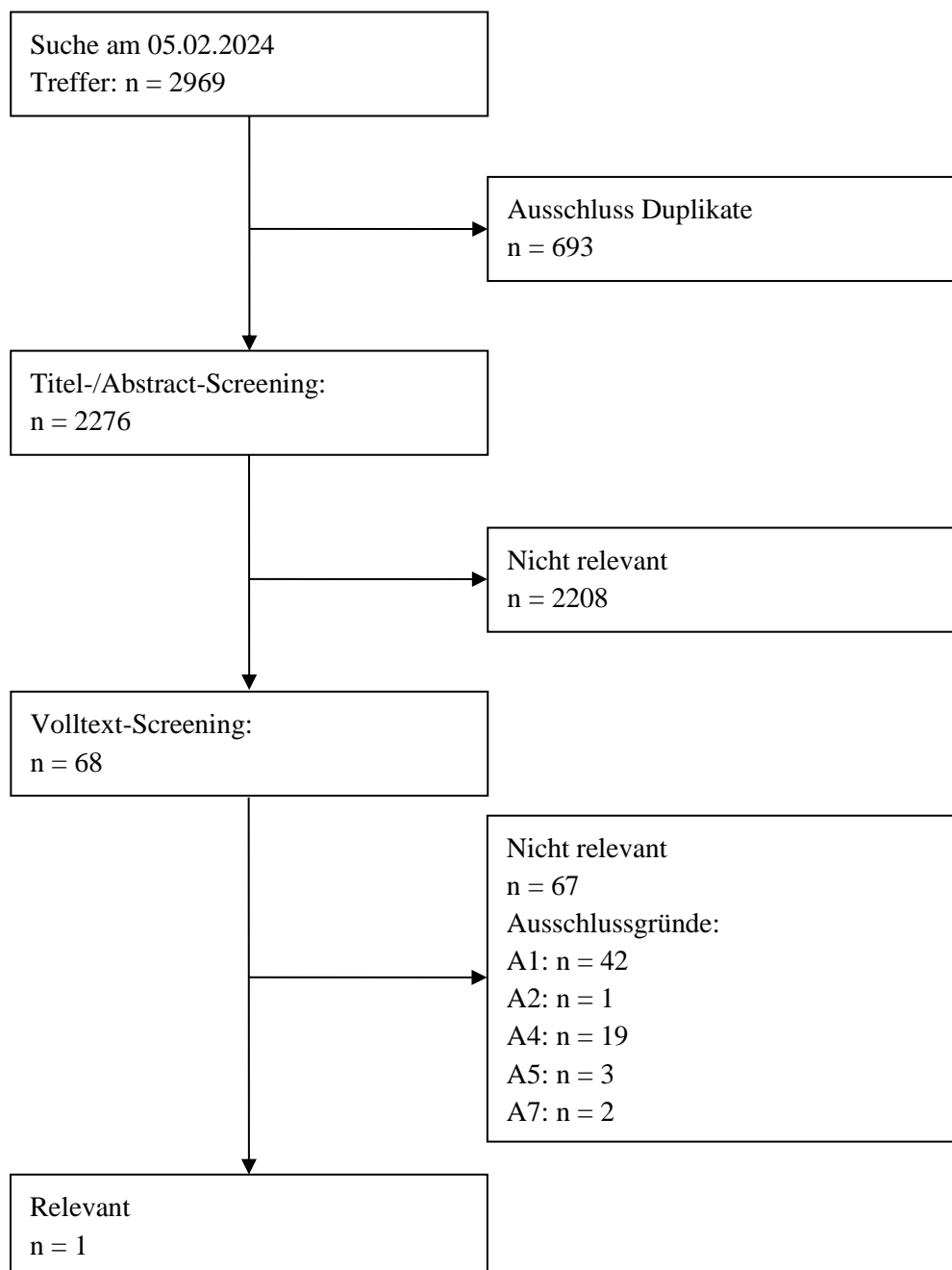


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien mit der Patientenpopulation

4.4.2.5 Studien aus der Suche in Studienregistern

Da es sich bei der pHGG-Kohorte in der Zulassungsstudie für Trametinib + Dabrafenib um den einarmigen Teil der Studie ohne Vergleichsarm handelt, erfolgte eine Suche nach Studien für einen nicht adjustierten indirekten Vergleich. Die Suche wurde in den Studienregistern

clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal) der World Health Organization (WHO) durchgeführt.

Gesucht wurde jeweils mit Suchbegriffen und Synonymen zur Patientenpopulation mit pHGG. Für jede Suche wurde eine separate Suchstrategie, angepasst an die Syntax und die Filter- bzw. Auswahloptionen der Suchoberfläche des jeweiligen Studienregisters, verwendet. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Recherche wurde am 05. Februar 2024 durchgeführt. Neben der pivotalen Zulassungsstudie G2201 wurden keine weiteren relevanten Studien identifiziert.

4.4.2.6 Charakteristika der Zulassungsstudie CDRB436G2201 (pHGG-Kohorte)

4.4.2.6.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Das Design und die Intervention der HGG-Kohorte in der Studie G2201 sind in Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 charakterisiert [6, 7]. Weitere Informationen wie z. B. detaillierte Angaben zu Ein- und Ausschlusskriterien und statistischer Methodik gemäß TREND-Statement sind Anhang 4-E zu entnehmen.

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Studie G2201 (pHGG-Kohorte)

Charakteristikum	Beschreibung
Studiendesign	Einarmiger Teil der prospektiv geplanten, internationalen, multizentrischen, offenen Phase II Studie zur Untersuchung des Behandlungseffekts von Trametinib + Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen mit einem rezidiviertem oder refraktärem BRAF-V600-Mutation-positiven hochgradig malignem Gliom (pHGG).
Population	Pädiatrische Patienten (≥ 12 Monaten bis < 18 Jahre) mit BRAF-V600-Mutation-positiven rezidiviertem oder refraktärem pHGG nach mindestens einer vorhergehenden Therapielinie.
Interventionen und Zahl der Patienten	Trametinib + Dabrafenib-Kombinationstherapie (n=41)
Zeitlicher Ablauf	<p><u>Screening:</u></p> <p>Tag -28 bis -1</p> <p><u>Behandlungsdauer:</u></p> <p>Behandlung bis zur Tumorprogression gemäß RANO-HGG-Kriterien^a [20], dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p>

Charakteristikum	Beschreibung
	<p><u>Gesamt-Follow-up</u> Erhebung unerwünschter Ereignisse bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation.</p> <p><u>Langzeit-Follow-up</u> Erhebung von Daten zum Überleben bis mindestens 2 Jahre nach der ersten Behandlung des letzten Patienten.</p>
Ort und Zeitraum der Durchführung	<p><u>Ort</u> 30 Studienzentren in 13 Ländern: Asien: Japan, Russland Europa: Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Schweden, Spanien, Großbritannien Nordamerika: USA Südamerika: Argentinien, Brasilien</p> <p><u>Zeitraum:</u> Einschluss des ersten Patienten: 28. Dezember 2017 Beendigung der Studie durch den letzten Patienten: 28. April 2023</p> <p><u>Datenschnitte:</u> Primärer Datenschnitt: 23. August 2021 2. Datenschnitt: 05. April 2022 (auf Aufforderung der FDA) Finaler Datenschnitt: 28. April 2023 Interimsanalysen: 07. März 2019 und 24. Juli 2019</p>
Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll	<p><u>Primärer Endpunkt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (ORR), erhoben gemäß den RANO-Kriterien für HGG durch zentrales unabhängiges Review <p><u>Sekundäre Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ORR, erhoben durch den Prüfarzt • Dauer des Ansprechens (DOR) • Progressionsfreies Überleben (PFS) • Zeit bis zum Ansprechen (TTR) • Klinische Nutzenrate (CBR) • Gesamtüberleben (OS) • Sicherheit und unerwünschte Ereignisse • Pharmakokinetik von Dabrafenib und Trametinib • Fragebogen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib <p><u>Explorative Endpunkte:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weitere pharmakokinetische Parameter • Veränderung der sexuellen Entwicklung gemäß Tanner-Stadium • Veränderung der Skelettreife (erhoben anhand von Körpergröße und Veränderung der Epiphysenfugen von Tibia und Handgelenk) • Häufigkeit von epileptischen Anfällen (gemäß UE-Erhebung oder Anfalls-Tagebücher) • Biomarkeranalyse (anhand von Biopsie-Material und cfDNA)
<p>^a Auch nach der Progression konnten die Patienten die Therapie mit Trametinib + Dabrafenib weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten und eine Fortsetzung der</p>	

Charakteristikum	Beschreibung
	<p>Therapie in ihrem besten Interesse war, sie die Therapie tolerierten und eine durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten unterzeichnete Einwilligungserklärung zur Fortsetzung der Therapie über den Zeitpunkt der Progression hinaus vorlag.</p> <p>Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CBR, clinical benefit rate; cfDNA, cell-free DNA; DOR, duration of response; EKG, Elektrokardiogramm; FDA, Food and Drug Administration; pHGG, pediatric high-grade glioma; PFS, progression free survival; OS, overall survival; ORR, overall response rate; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TTR, time to response; UE, unerwünschtes Ereignis</p>

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Interventionen

Studie	Intervention ^a	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
G2201	<p>Dabrafenib (2x täglich) + Trametinib (1x täglich) zur oralen Einnahme</p> <p>Alters- und gewichtsadaptiert gemäß dem folgenden Schema: <i>Dabrafenib (jeweils aufgeteilt auf zwei Dosen):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 12 Jahre: 5,25 mg/kg/Tag (als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 16 kg auch als Kapsel) - ≥ 12 Jahre: 4,5 mg/kg/Tag (als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 19 kg auch als Kapsel) <p><i>Trametinib:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 6 Jahre: 0,032 mg/kg/Tag (als Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 26 kg auch als Tablette) - ≥ 6 Jahre: 0,025 mg/kg/Tag (als Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 33 kg auch als Tablette) <p>Eine Tagesdosis von 300 mg für Dabrafenib bzw. 2 mg für Trametinib durfte nicht überschritten werden.</p> <p>Bei nicht zu tolerierenden Nebenwirkungen waren in beiden Studienarmen Dosisanpassungen oder Therapieunterbrechungen erlaubt. Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz war die Fortsetzung der Behandlung mit der jeweils anderen Substanz weiterhin erlaubt.</p>	<p><u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Supportive Begleittherapien (z. B. Transfusionen, Antibiotika, Analgetika, Antiemetika und Antidiarrhoika) nach Bedarf - Elektive chirurgische Tumorsektion, erlaubt nach einer mindestens 8-monatigen Behandlung oder nach einem radiologischen Krankheitsprogress, bestätigt durch den Prüfarzt. - Elektive Radiotherapie von Tumorerläsionen, jedoch nicht vor zentral bestätigter Tumorprogression bzw. einem Follow-up (einschließlich Behandlung) des betreffenden Patienten von mindestens 36 Monaten (je nachdem, was früher eintrat) <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Bestimmte Arzneimittel und nicht erlaubte Substanzen innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation und für die Dauer der Studie <ul style="list-style-type: none"> • Andere Krebstherapien (außer chirurgische Tumorsektion und Radiotherapie mit den oben genannten Einschränkungen) • andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden • antiretrovirale Medikamente • pflanzliche Medikamente (z.B. Johanniskraut) • potente Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A und CYP2C8 nur unter speziellen Umständen, wenn die Studienmedikation unterbrochen wurde
<p>a: In dieser Tabelle werden nur die für die Bewertung relevanten Behandlungsarme dargestellt. Abkürzungen: CYP, Cytochrom P; kg, Kilogramm; mg, Milligramm</p>		

Studiendesign

Bei der pHGG-Kohorte der Studie G2201 handelt es sich um den einarmigen Teil der internationalen, multizentrischen, offenen Phase II-Studie. In der Studie wurden Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen im Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren mit *BRAF-V600*-Mutation-positiven refraktärem oder rezidivierendem pHGG nach mindestens einer vorangegangenen Standardtherapie untersucht. Die eingeschlossenen Patienten mussten ein Rezidiv, Progression oder Nichtansprechen auf die Erstlinientherapie, bestehend aus dem bestmöglichen chirurgischen Eingriff (Biopsie oder Resektion) mit Strahlentherapie und/oder Chemotherapie, aufweisen.

Insgesamt wurden 41 Patienten in die pHGG-Kohorte eingeschlossen und mit Trametinib + Dabrafenib behandelt. Das Design der Studie ist in Abbildung 4-3 dargestellt.

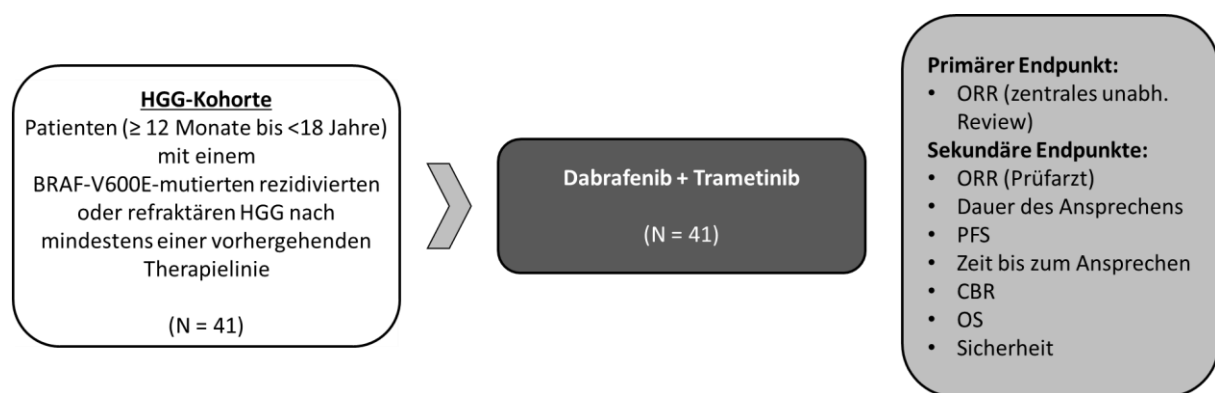


Abbildung 4-3: Design der Zulassungsstudie G2201 (HGG-Kohorte)

Abkürzungen: *BRAF*, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CBR, clinical benefit rate; pHGG, pediatric high-grade glioma; ORR, overall response rate; OS, overall survival; PFS, progression free survival.

Charakterisierung der Studienintervention

Alle Patienten der pHGG-Kohorte erhielten mindestens eine Dosis Dabrafenib (zweimal täglich) sowie Trametinib (einmal täglich), jeweils in einer alters- und gewichtsadaptierten Dosierung (Tabelle 4-32). Dosisanpassungen bzw. Therapieunterbrechungen aufgrund von Unverträglichkeit waren gemäß Studienprotokoll erlaubt. Bei Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung einer Substanz war dabei eine Fortsetzung der Behandlung mit dem jeweils anderen Medikament weiterhin möglich. Die Behandlung erfolgte bis zur Tumorprogression gemäß den RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)-Kriterien, inakzeptabler Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor. Auch nach Progression konnten die Patienten die Therapie mit Trametinib + Dabrafenib weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten.

Endpunkte und Endpunkterhebung

Der primäre Endpunkt der Studie war die Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR), beurteilt durch ein zentrales unabhängiges Review. Diese war definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen oder partiellen Ansprechen als bestes Ansprechen gemäß den RANO-Kriterien. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte umfassten die Gesamtansprechrates gemäß Erhebung durch den Prüfarzt, die klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR), die Dauer des Ansprechens, die Zeit bis zum Ansprechen, das progressionsfreie Überleben (progression-free survival, PFS), das Gesamtüberleben (overall survival, OS) und die Sicherheit.

Tumorevaluationen mittels MRT-Untersuchung erfolgten beim Screening, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Bei klinischem Verdacht auf eine Krankheitsprogression wurden Tumorevaluationen auch unabhängig von einer geplanten Visite durchgeführt. Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) im Rahmen des Post-Treatment Follow-up weiterhin alle 16 Wochen Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Nach Ende von Behandlungsphase und Post-Treatment Follow-up wurden außerdem Daten zum Überleben für alle Patienten bis zum Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung im Abstand von jeweils 3 Monaten erhoben.

Analysepopulationen und Datenschnitte

Eine Übersicht über die Analysepopulationen sowie die durchgeführten Datenschnitte für die pHGG-Kohorte der Zulassungsstudie G2201 ist in Tabelle 4-33 dargestellt. Der Datenschnitt für die Primäranalyse wurde am 23. August 2021 gemäß Planung im Studienprotokoll durchgeführt, nachdem alle Patienten 32 Wochen behandelt worden waren bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Eine weitere Analyse fand zum 2. Datenschnitt, auf Anforderung der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA), am 05. April 2022 statt. Der finale Datenschnitt wurde gemäß Studienprotokoll geplant und am 28. April 2023 durchgeführt, als alle Patienten mindestens 2 Jahre nach der ersten Behandlung des letzten Patienten nachbeobachtet wurden.

Eine Interimsanalyse fand zum Datenschnitt am 07. März 2019 zu den wichtigsten Sicherheits- und Pharmakokinetik-Daten bei jugendlichen Patienten im Alter ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre, die in die pHGG-Kohorte eingeschlossen waren, statt. Eine weitere Interimsanalyse fand zum Datenschnitt am 24. Juli 2019 statt, nachdem gemäß Planung im Studienprotokoll 16 Patienten in die „Full Analysis Set [FAS]-Population“ der pHGG-Kohorte aufgenommen worden waren und diese Patienten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 20 Wochen aufwiesen oder die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten. Da die durch ein zentrales unabhängiges Review erhobene Gesamtansprechrates $\geq 25\%$ betrug, wurde die Rekrutierung der pHGG-Kohorte fortgesetzt.

Alle dargestellten Analysen beruhen auf den Daten des finalen Datenschnitts vom 28. April 2023.

Tabelle 4-33: Analysesets der Studie G2201 (pHGG-Kohorte)

Analyseset	Definition	N (% von allen eingeschlossenen Patienten)
Full Analysis Set (FAS)	Alle Patienten, die der Studienmedikation zugeteilt wurden und mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	Datenschnitt 07.03.2019: 14 (34,1) ^a 24.07.2019: 16 (39,0) 23.08.2021: 41 (100,0) 05.04.2022: 41 (100,0) 28.04.2023: 41 (100,0)
Safety Set	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.	41 (100,0) Datenschnitt 07.03.2019: 14 (34,1) ^a 23.08.2021: 41 (100,0) 05.04.2022: 41 (100,0) 28.04.2023: 41 (100,0)
Evaluable Analysis Set	Alle Patienten des FAS mit mittels Histologie zentral bestätigtem pHGG und einer BRAF-V600-Mutation, messbarer Erkrankung zu Studienbeginn, beurteilt durch den Prüfarzt sowie bestätigt durch unabhängiges Review per RANO-Kriterien, und Tumorbeurteilung höchstens acht Wochen nach Behandlungsbeginn (außer bei vorheriger Krankheitsprogression) oder Behandlungsabbruch aus jedweder Ursache.	Datenschnitt 23.08.2021: 27 (65,9) 28.04.2023: 27 (65,9)
Pharmacokinetic Analysis Set	Alle Patienten, die mindestens eine vollständige oder partielle Dosis Dabrafenib oder Trametinib erhalten haben und mindestens eine auswertbare Probe (kein Erbrechen innerhalb von vier Stunden nach Einnahme der Studienmedikation vor der Probenahme und Probennahme vor der nächsten Einnahme für Prä-Dosierungsproben) lieferten.	Datenschnitt 07.03.2019: 13 (31,7) ^a 23.08.2021: 39 (95,1) 28.04.2023: 39 (95,1)

^a In der Interimsanalyse zum Datenschnitt vom 07. März 2019 wurde lediglich die jugendliche Population im Alter ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre der pHGG-Kohorte analysiert.

Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; pHGG, pediatric high-grade glioma; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology

Patientenfluss

Insgesamt wurden 41 Kinder und Jugendliche zwischen Dezember 2017 und August 2020 nach Abschluss der Screening-Phase in die pHGG-Kohorte aufgenommen. Alle Patienten erhielten

mindestens eine Dosis der Studienmedikation und wurden der „FAS-Population“ sowie der „Sicherheitspopulation“ zugeordnet. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts (28 April 2023) hatten 17 Patienten (41,5 %) die Behandlung abgeschlossen und 24 Kinder und Jugendliche (58,5 %) hatten die Behandlung abgebrochen. Bei 19 Kindern und Jugendlichen (46,3 %) war der Behandlungsabbruch auf einen Krankheitsprogress zurückzuführen. Verstorben waren 2 Patienten (4,9%). Die Behandlung brachen 2 Patienten (4,9%) bzw. 1 Patient (2,4%) aufgrund der Entscheidung des Arztes bzw. eines unerwünschten Ereignisses ab. Der Patientenfluss ist in Anhang 4-E mittels CONSORT-Flow-Chart dargestellt (Abbildung 4-11).

Tabelle 4-34: Angaben zur Patientendisposition der Studie G2201

	Trametinib + Dabrafenib N = 41
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023)	
Behandelte Patienten, n (%)	41 (100,0)
Behandlung abgeschlossen	17 (41,5)
Abgebrochene Behandlung	24 (58,5)
Grund für den Behandlungsabbruch, n (%)	
Krankheitsprogression	19 (46,3)
Tod	2 (4,9)
Entscheidung des Arztes	2 (4,9)
Unerwünschtes Ereignis	1 (2,4)

Studienpopulation

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 13,0 Jahre (Spannweite: 2 bis einschließlich 17 Jahre). Der Anteil an weiblichen Patienten war etwas höher (56,1 %) als der Anteil an männlichen Patienten (43,9 %). Die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten waren Weiße (61,0 %). Alle Patienten wiesen einen altersgemäßen Karnofsky bzw. Lansky Performance Status von ≥ 50 auf, darunter waren 5 Patienten (12,2 %) mit einem Karnofsky bzw. Lansky Performance Status von < 70 (Tabelle 4-35).

Die vorherrschende Tumorhistologie zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung war das Glioblastoma multiforme (31,7 %). Zum Zeitpunkt der initialen Diagnosestellung wiesen 20 Patienten (48,8 %) Grad IV-Tumoren und 13 Patienten (31,7 %) Grad III-Tumoren auf. Bei 7 Patienten (17,1 %) wurde zunächst ein Gliom vom Grad I oder II diagnostiziert, das sich dann vor Studienbeginn in ein pHGG transformierte. Bei allen Patienten wurden Gliome mit einer BRAF-V600E-Mutation nachgewiesen. Die mediane Zeit seit der Erstdiagnose betrug 17,4 Monate (Spannweite: 2,7 bis 174,3 Monate). Die mediane Zeit seit dem letzten Rückfall/Progression bis zum Studieneintritt lag bei 1,7 Monaten (Spannweite: 0,3 bis 18,2 Monate) (Tabelle 4-35).

Bei der zentral gestellten Krankheitsdiagnose zu Studienbeginn war die vorherrschende Tumorhistologie das pleomorphe Xanthoastrozytom mit Anaplasie (9 Patienten, 29,3 %),

gefolgt vom diffusen Mittelliniengliom (4 Patienten, 9,8 %). Bei 1 Patienten wurde der Tumor bei zentraler Diagnosestellung zu Studienbeginn als niedriggradiges Gliom (Grad II) eingestuft. Bei der Mehrheit der Patienten (51,2 %) reichte das Tumorgewebe für eine definitive Diagnosestellung nicht aus. Diese Patienten wurden unter "andere" Tumorphistologie aufgeführt (Tabelle 4-35).

Alle 41 Patienten hatten zuvor mindestens eine Form der antineoplastischen Therapie erhalten. 40 Patienten (97,6 %) waren zuvor operiert worden, wobei die meisten Patienten (61,0 %) einen residualen Tumor aufwiesen. Insgesamt 37 Patienten (90,2 %) erhielten eine vorherige Strahlentherapie und 33 Patienten (80,5 %) eine vorherige antineoplastische medikamentöse Therapie (Tabelle 4-35).

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Studienpopulation der Studie G2201

Charakteristikum	G2201 N = 41
G2201	
Intervention	Trametinib + Dabrafenib
Demographie	
Alter (in Jahren)	
Mittelwert ± SD	12,1 ± 4,5
Median (Spannweite)	13,0 (2,0 – 17,0)
Altersgruppe, n (%)	
12 Monate bis < 6 Jahre	5 (12,2)
6 bis < 12 Jahre	10 (24,4)
12 bis < 18 Jahre	26 (63,4)
Geschlecht, n (%)	
Männlich	18 (43,9)
Weiblich	23 (56,1)
Abstammung, n (%)	
Weiß	25 (61,0)
Asiatisch	11 (26,8)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2,4)
nicht erfasst	1 (2,4)
Unbekannt	3 (7,3)
Ethnie, n (%)	
nicht hispanisch / latino	26 (63,4)
hispanisch / latino	5 (12,2)
nicht erfasst	7 (17,1)
Unbekannt	3 (7,3)

Charakteristikum	G2201 N = 41
Gewicht (in kg)	
Mittelwert ± SD	49,8 ± 27,3
Median (Spannweite)	44,9 (11,3 – 155,6)
Body Mass Index (in kg/m²)	
N ^a	40
Mittelwert ± SD	20,6 ± 7,4
Median (Spannweite)	18,3 (10,4 – 48,8)
Lansky und Karnofsky Performance Status^b, n (%)	
100	15 (36,6)
90	13 (31,7)
80	7 (17,1)
70	1 (2,4)
< 70	5 (12,2)
Krankheitsverlauf	
Histopathologie bei initialer Diagnosestellung, n (%)	
Anaplastisches Astrozytom	3 (7,3)
Anaplastisches Gangliogliom	2 (4,9)
Anaplastisches pilozytisches Astrozytom	1 (2,4)
Anaplastisches pleomorphes Xanthoastrozytom	6 (14,6)
Diffuses Mittelliniengliom (H3K27M-mutiert)	2 (4,9)
Diffuses Mittelliniengliom (NOS)	1 (2,4)
Epitheloides Glioblastoma multiforme	1 (2,4)
Gangliogliom	1 (2,4)
Glioblastoma multiforme	13 (31,7)
pHGG (NOS)	4 (9,8)
pLGG (NOS)	1 (2,4)
Oligodendrogliom	1 (2,4)
Pleomorphes Xanthoastrozytom	4 (9,8)
Unbekannt	1 (2,4)
pHGG	
Primär	34 (82,9)
Sekundär	7 (17,1)
Histologischer Grad bei initialer Diagnosestellung, n (%)	
Grad I	3 (7,3)
Grad II	4 (9,8)
Grad III	13 (31,7)

Charakteristikum	G2201 N = 41
Grad IV	20 (48,8)
Fehlend	1 (2,4)
Zeit seit initialer Diagnosestellung des Primärtumors bis zum Studieneintritt (in Monaten)	
Mittelwert ± SD	30,5 ± 38,9
Median (Spannweite)	17,4 (2,7 – 174,3)
Zeit seit initialer Diagnosestellung bis zum ersten Rückfall/Progress (in Monaten)	
N ^a	21
Mittelwert ± SD	16,0 ± 19,6
Median (Spannweite)	10,9 (3,5 – 73,5)
Zeit seit letztem Rückfall/Progress bis zum Studieneintritt (in Monaten)	
N ^a	7
Mittelwert ± SD	4,6 ± 6,4
Median (Spannweite)	1,7 (0,3 – 18,2)
Histopathologie bei zentraler Diagnose zu Studienbeginn, n (%)	
Diffuses Mittelliniengliom (<i>H3K27M</i> -mutiert)	4 (9,8)
Glioblastom (IDH-Wildtyp)	1 (2,4)
Pleomorphes Xanthoastrozytom	3 (7,3)
Pleomorphes Xanthoastrozytom mit Anaplasie	12 (29,3)
andere ^c	21 (51,2)
Histologischer Grad bei zentraler Diagnose zu Studienbeginn, n (%)	
Grad II	1 (2,4)
Grad III	19 (46,3)
Grad IV	10 (24,4)
Fehlend	11 (26,8)
BRAF-Mutationsstatus	
<i>V600E</i> ^d	41 (100,0)
Vorherige antineoplastische Therapie	
Jegliche antineoplastische Therapie	41 (100,0)
Operation, n (%)	
Ja	40 (97,6)
Nein	0
Fehlend	1 (2,4)
Umfang der chirurgischen Tumorentfernung, n (%)	
Biopsie	9 (22,0)

Charakteristikum	G2201 N = 41
Tumor-Debulking	3 (7,3)
Resektion	24 (58,5)
Andere	2 (4,9)
Zeit seit der letzten Operation, n (%)	
< 1 Monat	4 (9,8)
1 bis < 6 Monate	15 (36,6)
6 bis < 12 Monate	11 (26,8)
≥ 12 Monate	10 (24,4)
Residualer Tumor	
Nein	9 (22,0)
Ja	25 (61,0)
Unbekannt	4 (9,8)
Nicht zutreffend	1 (2,4)
Fehlend	1 (2,4)
Strahlentherapie, n (%)	
Nein	4 (9,8)
Ja	37 (90,2)
Fehlend	0
Zeit seit der letzten Strahlentherapie, n (%)	
< 1 Monat	1 (2,4)
1 bis < 6 Monate	13 (31,7)
1 bis < 12 Monate	7 (17,1)
≥ 12 Monate	16 (39,0)
Medikamentöse Therapie, n (%)	
Nein	2 (4,9)
Ja	33 (80,5)
Fehlend	6 (14,6)
<p>Die Angaben der Patientencharakteristika zu Baseline beruhen auf dem Datenschnitt am 23. August 2021.</p> <p>a Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten (Angabe nur für Merkmale, bei denen die Anzahl der Patienten mit vorliegenden Werten von der Gesamtzahl der Patienten in der jeweiligen Gruppe abweicht)</p> <p>b Lansky Performance Score bei einem Alter von < 16 Jahren, Karnofsky Performance Score bei einem Alter von ≥ 16 Jahren</p> <p>c Reichte das Tumorgewebe für eine definitive Diagnosestellung nicht aus, wurden die Patienten unter "andere" Tumorhistologie aufgeführt.</p> <p>d Ergebnisse der lokalen Mutationsanalyse; Bei fehlender Verfügbarkeit der lokalen Mutationsanalyse wurde auf die Ergebnisse der zentralen Mutationsanalyse zurückgegriffen. Dies betraf 5 Patienten.</p> <p>Abkürzungen: BRAF, Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B; CRF, Case Report Form; pHGG, pediatric high-grade glioma; NOS, not otherwise specified (nicht näher spezifiziert); SD, Standardabweichung</p>	

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Die mediane Behandlungsdauer mit Trametinib + Dabrafenib zum finalen Datenschnitt am 28. April 2023 betrug 121,1 Wochen (Tabelle 4-36). Das Sicherheits-Follow-up betrug im Median 196,4 Wochen.

Tabelle 4-36: Behandlungsdauer in der Studie G2201

Dauer Studienphase Endpunkt	Dabrafenib N = 41	Trametinib N = 41	Trametinib + Dabrafenib N = 41
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023, Safety Set)			
Behandlungsdauer^a (in Wochen)			
Mittelwert (SD)	103,1 (68,9)	103,1 (68,9)	103,1 (68,9)
Median	121,1	121,1	121,1
Spannweite	1,3 – 213,4	1,3 – 213,4	1,3 – 213,4
Follow-up (in Wochen)			
Median			196,4
Spannweite			138,6 – 265,9
^a bezogen auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben Abkürzungen: SD, Standardabweichung			

Begleitmedikation

Alle 41 Patienten haben während des Studienverlaufs mindestens eine Begleitmedikation erhalten. Die am häufigsten verabreichten Begleitmedikamente (die bei ≥ 20 % der Patienten eingesetzt wurden) waren Paracetamol (68,3 %), Levetiracetam (41,5 %), Dexamethason (48,8 %), Ondansetron (31,7 %), Hydrocortison (24,4 %) und Ibuprofen (31,7 %). Angaben zur Begleitmedikation, die ≥ 10 % der Patienten erhalten haben, finden sich in Tabelle 4-37.

Tabelle 4-37: Begleitmedikation (bei ≥ 10 % der Patienten) in der Studie G2201

ATC Therapiegebiet	Trametinib + Dabrafenib N = 41 n (%)
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023)	
Jegliche Begleitmedikation	41 (100,0)
Alimentäres System und Stoffwechsel	35 (85,4)
Dexamethason	20 (48,8)
Ondansetron	13 (31,7)
Hydrocortison	10 (24,4)
Bethamethasonvalerat	6 (14,6)
Famotidin	6 (14,6)
Omeprazol	6 (14,6)

ATC Therapiegebiet	Trametinib + Dabrafenib N = 41 n (%)
Natriumchlorid	6 (14,6)
Clotrimazol	5 (12,2)
Lansoprazol	5 (12,2)
Macrogol	5 (12,2)
Antinfektiva zur systemischen Anwendung	31 (75,6)
Bactrim	6 (14,6)
Andere virale Impfstoffe	6 (14,6)
Amoxillin	5 (12,2)
Ceftriaxon	5 (12,2)
Blut und blutbildende Organe	18 (43,9)
Heparinoid	7 (17,1)
Kardiovaskuläres System	24 (58,5)
Ibuprofen	13 (31,7)
Dermatika	27 (65,9)
Clindamycin	6 (14,6)
Muskel- und Skelettsystem	6 (14,6)
Nervensystem	36 (87,8)
Paracetamol	28 (68,3)
Levetiracetam	17 (41,5)
Midazolam	6 (14,6)
Lorazepam	5 (12,2)
Metamizolnatrium	5 (12,2)
Respirationstrakt	17 (41,5)
Sinnesorgane	8 (19,5)
Systemische Hormonpräparate, exkl. Sexualhormone und Insulin	7 (17,1)
Verschiedene	5 (12,2)
Abkürzungen: ATC, Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch	

Folgetherapien

Insgesamt erhielten 4 Patienten (9,8 %) antineoplastische Folgetherapien, darunter Dabrafenib und Trametinib (jeweils 2 Patienten; 4,9 %), sowie Chloroquin, Sirolimus, Cyclophosphamid, Temozolomid und Panobinostat (jeweils 1 Patient; 2,4 %). In Tabelle 4-38 sind die antineoplastischen Folgetherapien der Patienten aus der pHGG-Kohorte der Studie G2201 dargestellt.

Tabelle 4-38: Antineoplastische Folgetherapien in der Studie G2201 (pHGG-Kohorte)

Wirkstoff	Trametinib + Dabrafenib N = 41 n (%)
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023)	
Jegliche Folgetherapie	4 (9,8)
Chloroquin	1 (2,4)
Sirolimus	1 (2,4)
Cyclophosphamid	1 (2,4)
Temozolomid	1 (2,4)
Panobinostat	1 (2,4)
Dabrafenib	2 (4,9)
Trametinib	2 (4,9)

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Bei der Studie G2201 handelt es sich um eine internationale Multizenterstudie. Insgesamt stammten jedoch 61 % der Patienten aus europäischen Ländern oder den USA [7] , deren medizinische Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind, und etwa 88 % der behandelten Patienten wurden einem Mitgliedsland der OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) zugeordnet.

Außerdem waren 61 % der eingeschlossenen Patienten Weiße¹⁷. Somit ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Studie uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

4.4.2.6.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Angaben zum Verzerrungspotenzial der eingeschlossenen Studien auf Studienebene finden sich in der nachfolgenden Tabelle 4-39.

¹⁷ Zu beachten ist, dass bei 9,7% der Patienten die Abstammung unbekannt war oder keine Angaben zur Abstammung vorlagen.

Tabelle 4-39: Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
G2201	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nein	Nein	ja	ja	hoch

Bei der pHGG-Kohorte handelt es sich um den einarmigen Teil der internationalen, multizentrischen, offenen Phase-II Studie G2201. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns der pHGG-Kohorte sind weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet. Aufgrund des fehlenden Kontrollarms ist auf Studienebene von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

Dennoch können valide Ableitungen zum Zusatznutzen anhand der Studie G2201 getroffen werden. Bei allen Patienten musste ein lokal und histologisch bestätigtes pHGG durch eine histopathologische Bewertung gemäß der WHO-Klassifikation 2016 von einem unabhängigen Neuropathologen vorliegen. Zudem musste eine lokal bestimmte und zentral bestätigte, messbare Erkrankung vorliegen, mit einem bi-perpendikulären Durchmesser, der mindestens doppelt so groß war wie die Schichtdicke der Aufnahmen für die Wirksamkeitsanalysen. Die Erhebung von Tumoransprechen und PFS erfolgte standardisiert, basierend auf den klar definierten RANO-Kriterien. Das Ansprechen wurde durch ein zentrales unabhängiges Review sowie den Prüfarzt beurteilt.

4.4.2.6.3 Berücksichtigte Endpunkte

Nach den Vorgaben der AM-NutzenV sollen zum Nachweis des Zusatznutzens patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, die dazu geeignet sind, Aussagen zum patientenrelevanten therapeutischen Effekt einer Intervention, insbesondere hinsichtlich der „Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ zu treffen [47]. Als patientenrelevant werden dabei Effekte der Interventionen verstanden, die die Gefühle, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betreffen [48].

Eine Übersicht über die für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte aus der für die Bewertung als relevant identifizierten Studie G2201 ist in der nachfolgenden Tabelle 4-40 zusammengestellt.

Tabelle 4-40: Matrix der für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkte – G2201 (pHGG-Kohorte)

Endpunktkategorie	G2201
Endpunkt Operationalisierung	
Mortalität	
Gesamtüberleben	•
Morbidität	
Gesamtansprechen nach RANO-HGG^a	
Gesamtansprechrates (ORR)	•
Klinische Nutzenrate (CBR)	•
Zeit bis zum Ansprechen	•
Dauer des Ansprechens (DOR)	•
Progressionsfreies Überleben nach RANO-HGG^a	•
Verträglichkeit (therapiebedingte Morbidität)	
Gesamtraten von UE	
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	•
SUE	•
Abbrüche wegen UE	•
Spezifische UE	
UE nach SOC und PT	•
UE von besonderem Interesse (AESI)	•
^a Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für hochgradig maligne Gliome (RANO-HGG). Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest; CBR, clinical benefit rate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR, duration of response; pHGG, pediatric high-grade glioma; ORR, overall response rate; PT, Preferred Term; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; SOC, System Organ Class; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis	

Auf Patientenrelevanz und Validität der entsprechenden Endpunkte wird im nachfolgenden Abschnitt 4.4.2.6.3.1 näher eingegangen. Details zur Operationalisierung finden sich zusammen mit der Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.4.2.6.4 sowie in Tabelle 4-55 in Anhang 4-E.

4.4.2.6.3.1 Charakterisierung der berücksichtigten Endpunkte und Einschätzung der Patientenrelevanz

Patientenrelevanz und Validität der oben genannten Endpunkte begründen sich wie im Folgenden dargestellt:

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) wurde in der Studie G2201 definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Sterbedatum des Patienten, unabhängig von der jeweiligen Todesursache.

Die Verlängerung des Lebens eines Patienten gilt als patientenrelevanter Endpunkt und ist ein herausragendes Therapieziel bei der Behandlung einer lebensbedrohenden Erkrankung wie dem pHGG bei Kindern und Jugendlichen, die aufgrund des schweren und schnell voranschreitenden Krankheitsverlaufs eine geringe Überlebensdauer haben [49, 50]. Auch in der AMNutzenV sowie dem Methodenpapier des IQWiG wird die hohe Patientenrelevanz des Endpunktes herausgestellt [47, 48]. Das durch den Endpunkt dokumentierte Ereignis (Tod des Patienten) ist eindeutig feststellbar und lässt sich durch die Interpretation eines Endpunkterhebenden nicht subjektiv beeinflussen.

Morbidität

Gemäß IQWiG-Methodenpapier [48] ist patientenrelevant, was das Gefühl, die Wahrnehmung von Funktionen und Aktivitäten oder das Überleben des Patienten betrifft. Im Speziellen zählt die Morbidität zu den patientenrelevanten Zielgrößen. Als Parameter der Tumorkontrolle wurden in der Studie G2201 das Tumoransprechen sowie das progressionsfreie Überleben erhoben. Die Beurteilung von Tumoransprechen und PFS erfolgte anhand der standardisierten und etablierten Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO)-Kriterien für hochgradig maligne Gliome (RANO-HGG) [20, 21] Im Gegensatz zu den bei anderen soliden Tumoren verwendeten RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)-Kriterien basieren diese nicht nur auf bildgebenden Verfahren, sondern berücksichtigen zusätzlich den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden, die bei Patienten mit Hirntumoren zur Behandlung des vasogenen Begleitödems eingesetzt werden.

Tumoransprechen

Das Tumoransprechen wurde in der Studie G2201 mit den Operationalisierungen „Gesamtansprechrates“, „klinische Nutzenrate“, „Zeit bis zum Ansprechen“ und „Dauer des Ansprechens“ erhoben.

Die Operationalisierungen des Tumoransprechens waren wie folgt definiert [6, 7]:

- Gesamtansprechrates (ORR): Anteil der Patienten mit einem bestätigten partiellen Ansprechen (PR) oder vollständigen Ansprechen (CR) als bestes Ansprechen;
- Klinische Nutzenrate (CBR): Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen;
- Zeit bis zum Ansprechen: Zeit vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR);
- Dauer des Ansprechens: Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Aufgrund des schnellen und aggressiven Tumorwachstums sind Tumorkontrolle bzw. -progress für die vorliegende Patientenpopulation von besonderer klinischer Relevanz. Durch den begrenzten Raum im knöchernen Schädel oder Rückenmarkskanal kann das wachsende pHGG das gesunde Hirngewebe zerstören. Die Zellen dieser Tumoren können im Gehirn mehrere Zentimeter weit wandern und dadurch zur Bildung neuer Tumoren führen. Etwa ein Drittel aller pHGG sind den Ponsgliomen zuzuordnen, die aufgrund ihrer Lage eine besonders schlechte Prognose aufweisen. Da der Hirnstamm wichtige vegetative Funktionen steuert und alle wichtigen Nervenverbindungen zwischen Gehirn und den Gliedmaßen durch die Pons verlaufen, kann selbst ein kleiner Tumor einen sehr schnellen Krankheitsverlauf nehmen, rasch zu Lähmungen führen und sogar unmittelbar lebensbedrohlich werden [14]. Durch die lokale Raumforderung und damit verbundene Ödeme führt das Tumorwachstum zu einem breiten Spektrum an psychischen, kognitiven und neurologischen Symptomen wie Ausfallerscheinungen, epileptischen Anfällen, Verwirrtheit, Persönlichkeits- und Stimmungsänderungen, Kopfschmerzen sowie Übelkeit und Erbrechen [14]. Die Progression der Erkrankung geht mit zunehmender Morbidität der jungen Patienten einher. Gleichzeitig stellen auch die derzeitigen Therapieoptionen für pHGG eine akute körperliche und psychische Belastung dar. Der Erhalt einer akzeptablen Lebensqualität ist deshalb ein weiteres Therapieziel. Mögliche Schäden durch Tumor und Therapie sind dabei immer vor dem Hintergrund der besonderen Patientenpopulation im Indikationsgebiet zu sehen [14].

Durch eine effiziente Reduktion bzw. Stabilisierung der Tumormasse kann die ZNS-Funktion erhalten bzw. sogar verbessert werden. In der betrachteten Patientenpopulation ist eine Verbesserung des Tumoransprechens sowie eine Verzögerung der Tumorprogression deshalb in höchstem Maße patientenrelevant. Demgemäß hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Selumetinib zur Behandlung von symptomatischen, inoperablen plexiformen Neurofibromen (PN) bei Neurofibromatose Typ 1 (NF1) die Verkleinerung des Tumolvolumens aufgrund der besonderen Ausprägungen der Erkrankung zu denen neben äußerlich sichtbaren Tumoren auch tumorbedingte Entstellungen und Funktionseinschränkungen unabhängig von der Sichtbarkeit der Tumoren gehören können, als ein wichtiges Therapieziel angesehen. Auch bei der Nutzenbewertung von Alectinib zur Behandlung des Anaplastische Lymphomkinase (ALK)-positiven, fortgeschrittenen nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (non-small cell lung cancer, NSCLC) hat der G-BA die Zeit bis zum ZNS-Progress, welche definiert war als die Zeit zwischen der Randomisierung und dem ersten radiologischen Nachweis eines Krankheitsprogresses im ZNS, als patientenrelevanten Morbiditätspunkt eingestuft und dies unter anderem mit den limitierten Therapiemöglichkeiten (Operation, Radiochirurgie bzw. Strahlentherapie) für ZNS-Metastasen begründet, „welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen“ [51].

Unbehandelt führen pHGG innerhalb von wenigen Monaten zum Tod, wobei sich eine Behandlung aufgrund des raschen und infiltrierenden Wachstums oft schwierig gestaltet. In der betrachteten Patientenpopulation sind in der Regel keine Komplettremissionen zu erwarten, weshalb das Tumoransprechen und die Dauer des Ansprechens in hohem Maße patientenrelevant sind. Die EMA empfiehlt für explorative Phase II-Studien explizit die

Erhebung der Gesamtansprechrates nach internationalen Standards [52]. Für einarmige klinische Studien wird die Berücksichtigung der Gesamtansprechrates als primärer Endpunkt befürwortet. Ebenso wird ein externer Review des Tumoransprechens explizit empfohlen. Die Patientenrelevanz dieses Endpunktes zur Messung der Antitumoraktivität wird mit dem seltenen Auftreten von Spontanremissionen begründet. Zusammenfassend führt das CHMP aus, dass Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtansprechrates auch ohne randomisierte Kontrolle interpretierbar sind [52]. Das Studiendesign und die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtansprechrates in der Studie G2201 folgt den zuvor genannten Kriterien der EMA, die Gesamtansprechrates ist ein patientenrelevanter und objektiv messbarer Endpunkt.

Im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Trametinib + Dabrafenib erörterte das CHMP, dass die in einer einarmigen Studie beobachtete Gesamtansprechrates zu einem großen Teil dem experimentellen Wirkstoff zugeschrieben werden kann, da eine spontane Remission in der betrachteten Patientenpopulation nicht zu erwarten ist [12, 13]. Dementsprechend muss die Gesamtansprechrates die Grundlage für die Schlussfolgerung eines potenziellen klinischen Nutzens aus der Studie G2201 bilden [12, 13].

Aufgrund des Fehlens von wirksamen Therapieoptionen in der vorliegenden Patientenpopulation, ist es ethisch nicht vertretbar und aufgrund der Aggressivität der Erkrankung nicht möglich eine RCT durchzuführen. Auch das CHMP führte aus, dass es für die pHGG-Kohorte keine relevanten Behandlungsoptionen gibt, in die Patienten randomisiert werden könnten [12, 13]. Für refraktäre Tumorerkrankungen ohne ausreichende therapeutische Möglichkeiten, stellen einarmige Studien nach Ansicht der FDA eine adäquate Untersuchung der Gesamtansprechrates dar, da die Gesamtansprechrates dem Effekt der Prüfmedikation zugeordnet werden kann [53]. Hierbei definiert die FDA die Gesamtansprechrates als die Summe der Patienten mit einer partiellen (PR) oder kompletten Remission (CR). Sowohl das Studiendesign als auch die Operationalisierung des Endpunktes Gesamtansprechrates erfüllen die genannten Anforderungen der EMA und FDA. Auch der G-BA hat bei der Nutzenbewertung von Vismodegib zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Basalzellkarzinom, für die weder eine Operation noch eine Strahlentherapie geeignet ist, erläutert, dass der Endpunkt „Objektives Ansprechen“ ohne randomisierte Kontrolle als „patientenrelevant betrachtet wird und mit ausreichender Sicherheit zur Nutzenbewertung herangezogen werden kann“ [54].

Hinsichtlich der für das Tumoransprechen betrachteten Operationalisierungen werden für die Nutzenbewertung die Gesamtansprechrates und die klinische Nutzenrate herangezogen. Die Zeit bis zum Ansprechen sowie die Dauer des Ansprechens werden ergänzend dargestellt. Während die Gesamtansprechrates die Verringerung der Tumormasse abbildet, erfasst die klinische Nutzenrate zusätzlich die Stabilisierung der Tumorgöße, die ein gleichwertiges Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet darstellt [55]. Die Dauer des Ansprechens repräsentiert ein weiteres Therapieziel in der vorliegenden Patientenpopulation, da die Prognose bei Rezidiven noch ungünstiger ist als bei erstmaliger Erkrankung an einem pHGG. Die Erhebung von Tumoransprechen und PFS erfolgte standardisiert basierend auf den klar definierten RANO-

HGG-Kriterien jeweils beurteilt durch zentrales unabhängiges Review sowie den Prüfarzt. Die Validität der Endpunkterhebung ist deshalb gegeben.

Progressionsfreies Überleben

Das progressionsfreie Überleben wurde in der Studie G2201 definiert als die Zeitspanne (in Monaten) vom Datum der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Datum der ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. Die Tumorbewertungen erfolgten nach RANO-HGG-Kriterien [20, 21], primär durch ein zentrales unabhängiges Review-Komitee und ergänzend durch einen Prüfarzt.

Das progressionsfreie Überleben kann aus der Sicht der betroffenen Kinder als ein sehr relevanter Aspekt angesehen werden. Mehr als 80 % der Patienten mit einem pHGG erleiden ein Rezidiv, die meisten davon innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung [14]. Ein Fortschreiten der Erkrankung und die damit verbundene zunehmende zerebrale Raumforderung, die mit teils massiven Beschwerden einhergeht, hat einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität von Patienten mit einem pHGG. Aufgrund der Bedeutung des Hinauszögerns einer Verschlechterung der Symptomatik und des Hinauszögerns des Beginns einer Folgetherapie, für die es nur limitierte Therapieoptionen gibt (üblicherweise eine wiederholte Strahlen-/Chemotherapie) und die aufgrund schwerer Nebenwirkungen nur für wenige Patienten überhaupt in Frage kommt, ist eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens parallel zum Gesamtüberleben und zur Gesamtansprechrate ein patientenrelevanter Endpunkt.

Die 6-Monats-Raten für das progressionsfreie Überleben werden von internationalen Fachexperten als ein valider Endpunkt für Studien zur Therapie maligner Gliome betrachtet [50, 56] und die europäische Zulassungsbehörde (EMA) bewertet eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens ebenfalls generell als Nutzen für den Patienten, da im Allgemeinen davon ausgegangen werden kann, dass ein Krankheitsprogress mit einem darauffolgenden Auftreten bzw. einer Verschlechterung von Symptomen, einer Einschränkung der Lebensqualität sowie der Notwendigkeit weiterer Behandlungslinien einhergeht, die möglicherweise mit einer geringeren Wirksamkeit und einer schlechteren Verträglichkeit verbunden sind [57].

Wie bereits im obigen Abschnitt zum Tumoransprechen beschrieben, hat der G-BA bei der Nutzenbewertung von Alectinib zur Behandlung des ALK-positiven, fortgeschrittenen NSCLC die Zeit bis zum ZNS-Progress als patientenrelevanten Morbiditätsendpunkt eingestuft und dies unter anderem mit den limitierten Therapiemöglichkeiten für ZNS-Metastasen begründet, „welche zudem in einer erheblichen Morbidität der Patienten resultieren können, unter anderem aufgrund von kognitiven Einschränkungen“ [51].

Die Erhebung des PFS erfolgte in der Studie G2201 primär durch ein zentrales unabhängiges Review und ergänzend durch den Prüfarzt nach RANO-HGG-Kriterien [20, 50, 58]. Wie bei der Nutzenbewertung von Vismodegib durch den G-BA erläutert, wo es zu Abweichungen zwischen Tumorbewertungen durch den Prüfarzt und durch ein unabhängiges Review kam, können die Bewertungen durch den Prüfarzt tendenziell zu optimistisch ausfallen [54]. Da dem

G-BA im Vismodegib-Verfahren eine Beurteilung des PFS durch ein unabhängiges Review belastbarer erschien, als eine Beurteilung durch einen Prüfarzt [54], wird in der vorliegenden Nutzenbewertung primär die Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review berücksichtigt und herangezogen. Die Beurteilung durch den Prüfarzt wird ergänzend dargestellt. Die Validität der Endpunkterhebung ist deshalb gegeben.

Sicherheit und Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse (UE) haben einen direkten Einfluss auf den Gesundheitszustand der Patienten und sind damit als Endpunkt unmittelbar patientenrelevant. Sie reflektieren in Form der therapieassoziierten UE die Verträglichkeit der Therapie (therapiebedingte Morbidität), wobei Klassifikation, Schwere und Häufigkeit der Ereignisse Kriterien zur Differenzierung darstellen. Ergänzend zu den Wirksamkeitsendpunkten dient die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen der Nutzen-Risiko-Bewertung.

In der Studie G2201 wurden Häufigkeit und Schweregrad von UE, die während der Behandlung oder des 30-tägigen Follow-ups auftraten oder sich verschlechterten, erfasst [6, 7]. Eine Progression der Tumorerkrankung wurde nicht als UE gewertet und dokumentiert [6, 7]. Die Ereignisse wurden standardisiert nach MedDRA (Medical Dictionary of Regulatory Activities) Version 26.0 kodiert und nach Schweregrad gemäß CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 in Bezug auf ihren Schweregrad klassifiziert [6, 7]. Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte wird durch die Anzahl und den Anteil Patienten mit Ereignis dargestellt. Die Erfassung von UE in der für die Bewertung relevanten Studie G2201 entspricht somit internationalen Standards und ist deshalb als valide anzusehen.

Im vorliegenden Dossier werden für die Studie G2201 UE, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), AESI, und zum Therapieabbruch führende UE als Gesamtrate sowie getrennt nach CTCAE-Schweregrad 3 und 4 dargestellt.

G2201 Unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage werden zusätzlich einzelne Systemorganklassen (SOC) sowie Preferred Terms (PT) gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllen:

- Für UE jeglichen Schweregrads:
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten waren, oder
 - Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten waren.¹⁸
- Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE
 - Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten waren, oder

¹⁸ Aufgrund geringer Patientenzahl ist dieser Punkt unzutreffend.

- Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten waren.¹⁹

Abbrüche wegen UE nach SOC und PT wurden vollständig, aber lediglich deskriptiv dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Neben Auswertungen basierend auf SOC und PT wurden außerdem Auswertungen zu allen a priori definierten UE von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) vorgelegt. Demgemäß wurden Analysen zu allen im Studienbericht der Studie G2201 dargestellten AESI abgelegt.

Dargestellt wurden die folgenden AESI, jeweils operationalisiert als benutzerdefinierte Abfrage des MedDRA (Customized MedDRA Query, CMQ):

- Toxizität mit Bezug zur Haut
- Fieber
- Okuläre Ereignisse
- Kardiale Ereignisse
- Erkrankungen der Leber
- Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung
- Uveitis
- Blutungsereignisse
- Venöse Thromboembolie
- Pankreatitis
- Prärenales und intrinsisches Nierenversagen
- Neues Primär- bzw. Sekundärmalignom
- Überempfindlichkeitsreaktion
- Hypertonie
- Hyperglykämie
- Neutropenie

4.4.2.6.3.2 Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene

Bei der pHGG-Kohorte handelt es sich um den einarmigen Teil der internationalen, multizentrischen, offenen Phase-II Studie G2201. Auf eine Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene im Detail wird deshalb verzichtet.

Dennoch können auf Endpunktebene valide Ableitungen zum Zusatznutzen getroffen werden. Der Endpunkt Gesamtüberleben stellt aufgrund seiner klaren Definition, Feststellung des Todes aufgrund jeglicher Ursache (ja/nein), ein objektives Kriterium dar und ist auch bei einem offenen Studiendesign als unverzerrt anzusehen. Entsprechend kann von einer hohen

¹⁹ Aufgrund geringer Patientenzahl ist dieser Punkt unzutreffend.

Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Gesamtüberleben ausgegangen werden. Die Morbiditätsendpunkte Tumoransprechen und progressionsfreies Überleben wurden nach objektiven Kriterien erhoben. Für den Endpunkt Tumoransprechen lässt sich zusammenfassend sagen, dass ein vollständiges Ansprechen ohne wirksame Behandlung – d. h. eine Spontanremission – unabhängig von den demografischen oder klinischen Merkmalen des Patienten vor der Behandlung nicht möglich ist.

4.4.2.6.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen (Zulassungsstudie CDRB436G2201)

Nachfolgend sind die Ergebnisse der pHGG-Kohorte der Studie G2201 dargestellt. Betrachtet wurden dabei jeweils die Ergebnisse des finalen Datenschnitts, da diese aufgrund der längeren Nachbeobachtung am aussagekräftigsten sind.

4.4.2.6.4.1 Gesamtüberleben

Die Operationalisierung des Gesamtüberlebens ist in der nachfolgenden Tabelle 4-41 dargestellt.

Tabelle 4-41: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Für die Nutzenbewertung wurde die folgende Operationalisierung herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtüberleben (OS), definiert als die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum Tod des Patienten ungeachtet der zugrundeliegenden Todesursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum letzten Zeitpunkt, an dem der Patient nachweislich am Leben war (Zeitpunkt des letzten Kontakts). <p>Auch nach Ende von Behandlungsphase und Post-Treatment-Follow-up wurden Daten zum Überleben für alle Patienten bis zum Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung im Abstand von jeweils 3 Monaten erhoben. Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-56.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Population.</p>
Abkürzungen: FAS, Full Analysis Set; OS, overall survival	

Das Gesamtüberleben (OS) war einer der sekundären Endpunkte der Studie G2201 [6, 7]. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 28. April 2023 waren 17 Patienten (41,5 %) verstorben (Tabelle 4-42, Abbildung 4-4) [6, 7]. Das mediane OS [95 %-KI] wurde nach einer medianen Nachbeobachtung von 45,2 Monaten noch nicht erreicht [19,8; nicht erreicht]. Das 2- bzw. 4-Jahres-OS [95 %-KI] betrug 61,0 % [43,8; 74,4] bzw. 55,1 % [37,9; 69,4]. Das in der Literatur beschriebene mediane OS für diese Patientenpopulation beträgt lediglich 4,7 bis 22,5 Monate unter einer Behandlung mit Temozolomid [2, 4, 22].

Tabelle 4-42: Operationalisierung und Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (OS)

Studie Operationalisierung	Trametinib + Dabrafenib N = 41
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023)	
Patienten mit Ereignis, n (%)	17 (41,5) ^a
Median in Monaten [95 %-KI] ^b	n.e. [19,8; n.b.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI] ^b	
Nach 6 Monaten	87,4 [72,4; 94,6]
Nach 12 Monaten	77,0 [60,4; 87,3]
Nach 18 Monaten	71,7 [54,6; 83,2]
Nach 24 Monaten	61,0 [43,8; 74,4]
Nach 30 Monaten	58,4 [41,3; 72,1]
Nach 36 Monaten	55,1 [37,9; 69,4]
Nach 42 Monaten	55,1 [37,9; 69,4]
Nach 48 Monaten	55,1 [37,9; 69,4]
Nach 54 Monaten	55,1 [37,9; 69,4]
^a Gründe für Zensierungen: Patienten am Leben (n = 21), Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 3) ^b Die Schätzung des Gesamtüberlebens erfolgte mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht	

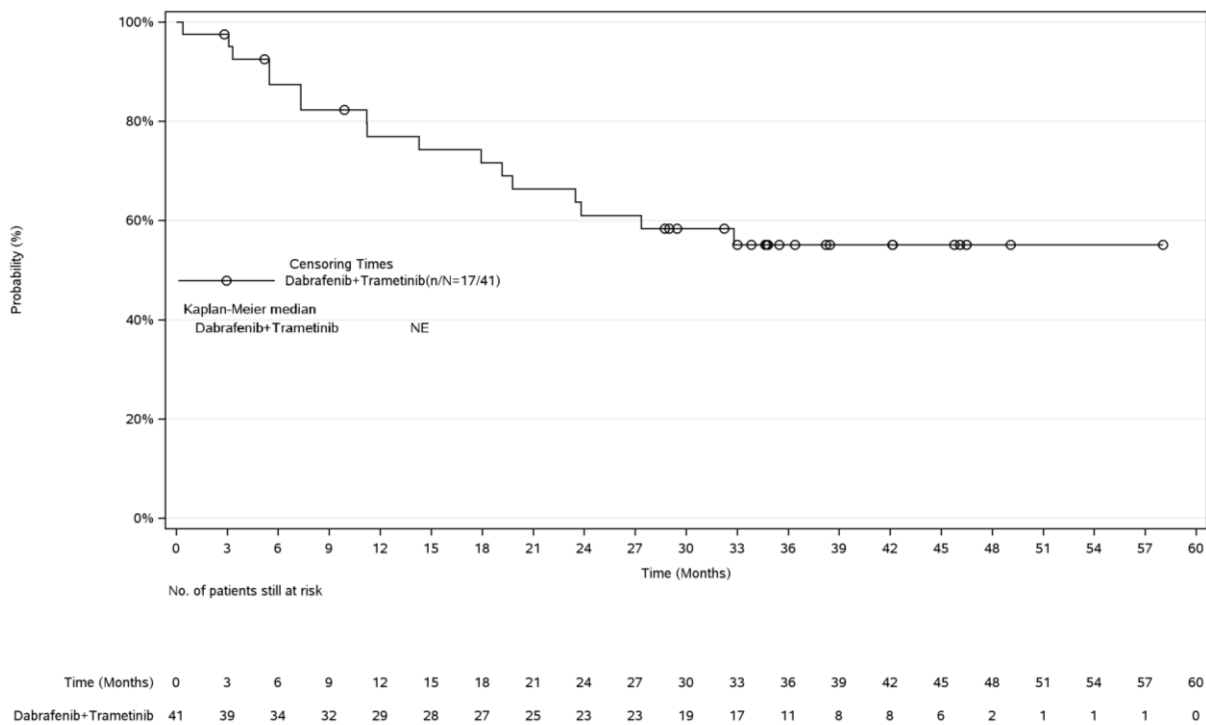


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ aus der Studie G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023)

4.4.2.6.4.2 Tumoransprechen nach RANO-HGG

Die Operationalisierungen der Parameter des Tumoransprechens sind in der nachfolgenden Tabelle 4-43 dargestellt.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „Tumoransprechen“

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Für die Nutzenbewertung wurden die folgenden Operationalisierungen, jeweils gemäß Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review, herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechrates (ORR), definiert als der Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen (complete response, CR) oder partiellen Ansprechen (partial response, PR) als bestes Ansprechen. Patienten, für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen, die eine neue antineoplastische Therapie vor der ersten post-Baselinevisite begannen sowie Patienten mit einer stabilen Erkrankung und/oder unbestätigtem CR/PR vor der Visite zu Woche 16, wurden mit „unbekannt“ eingestuft und als Non-Responder gewertet. • Klinische Nutzenrate (CBR), definiert als der Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen. Patienten, für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen, die eine neue antineoplastische Therapie vor der ersten post-Baselinevisite begannen sowie Patienten mit einer stabilen Erkrankung und/oder unbestätigtem CR/PR vor der Visite zu Woche 16, wurden mit „unbekannt“ eingestuft und als Non-Responder gewertet. <p>Die folgenden Operationalisierungen wurden außerdem ergänzend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen zur ORR, beurteilt durch unabhängiges Review, unabhängig vom Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie sowie mit dem Evaluable Set, welches nur Patienten mit mittels Histologie zentral bestätigtem pHGG und einer BRAF-V600-Mutation umfasste. • Auswertung gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt, jeweils für <ul style="list-style-type: none"> - ORR - CBR • Zeit bis zum Ansprechen (jeweils gemäß Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review sowie Prüfarzt), definiert als die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR). Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis). • Dauer des Ansprechens (DOR, jeweils gemäß Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review sowie Prüfarzt), definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensuriert. <p>Das Tumoransprechen wurde standardisiert anhand der RANO-Kriterien für hochgradig maligne Gliome (RANO-HGG) bestimmt [20, 21]. Diese berücksichtigen neben radiografischer Evidenz auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Kortikosteroiden. In die Bewertung des Ansprechens gingen ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie ein.</p> <p>Tumorevaluationen mittels MRT^a erfolgten beim Screening, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Bei klinischem Verdacht auf eine Krankheitsprogression wurden Tumorevaluationen auch unabhängig von einer geplanten Visite durchgeführt. Das Vorliegen einer CR bzw. PR musste durch eine zweite Erhebung nach ≥ 4 Wochen bestätigt werden. Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) weiterhin alle 16 Wochen Tumorevaluationen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung.</p> <p>Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Population.</p>
	<p>^a Gemäß Studienprotokoll konnten Tumorevaluationen bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT auch mittels CT durchgeführt werden. Für 40 Patienten (97,6 %) in der HGG-Kohorte kamen zur Tumorevaluation zu jeder Visite ausschließlich MRT-Untersuchungen zum Einsatz [59]. Ein Patient hatte die zweite und gleichzeitig letzte Tumorevaluation (76 Tage nach Behandlungsbeginn) im Rahmen eines Notfall-CT außerhalb des Studienzentrums. Aufgrund eines peritumoralen Ödems wurde das CT mittels unabhängigem Review als nicht beurteilbar und als „Unbekannt“ bewertet.</p> <p>Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; CT, Computertomographie; FAS, Full Analysis Set; HGG, high-grade glioma; MRT, Magnetresonanztomographie; ORR, overall response rate; PFS, progression-free survival; PR, partial response; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology</p>

Das Tumoransprechen umfasst die Operationalisierungen Gesamtansprechrates (ORR), klinische Nutzenrate (CBR), Zeit bis zum Ansprechen sowie Dauer des Ansprechens (DOR) [6, 7]. Die Evaluation erfolgte standardisiert anhand der RANO-Kriterien für hochgradig maligne Gliome (RANO-HGG), die neben bildgebenden Verfahren auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden berücksichtigen [58]. Die Beurteilung wurde dabei jeweils durch den lokalen Prüfarzt sowie durch zentrales unabhängiges Review vorgenommen.

Gesamtansprechrates und klinische Nutzenrate

Die Gesamtansprechrates (ORR) war der primäre Endpunkt der Studie G2201 [6, 7]. Sie war definiert als der Anteil der Patienten, die ein bestätigtes vollständiges Ansprechen (CR) bzw. partielles Ansprechen (PR) als bestes Ansprechen gemäß RANO-HGG-Kriterien aufwiesen. Die klinische Nutzenrate (CBR) erfasst zusätzlich den Anteil der Patienten mit einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 28. April 2023, lag bei Bewertung durch unabhängiges Review bei 14 Patienten (34,1 %) ein CR und bei 9 Patienten (22,0 %) ein PR vor (Tabelle 4-44). Basierend auf diesen Werten betrug die ORR 56,1 % [95 %-KI: 39,7; 71,5]. Damit wurde der primäre Endpunkt erreicht und gezeigt, dass Trametinib + Dabrafenib eine klinisch relevante Wirksamkeit aufweist. Das primäre Ziel der Gesamtansprechrates bei Bewertung durch zentrales unabhängiges Review übertraf die gemäß Studienprotokoll [5] festgelegten Erfolgskriterien für die pHGG-Kohorte, da die untere Grenze des 95 %-KI für die

Therapie mit Trametinib + Dabrafenib mit 39,7 % größer als das vordefinierte Kriterium von 20 % war.

Die CBR bei Bewertung durch unabhängiges Review lag bei 65,9 % [95 %-KI: 49,4; 79,9]. Bei Bewertung des Ansprechens durch den Prüfarzt betrug die ORR 61,0 % [95 %-KI: 44,5; 75,8] und die CBR 75,6 % [95 %-KI: 59,7; 87,6].

Die Robustheit der Ergebnisse wird durch im statistischen Analyseplan präspezifizierte Sensitivitätsanalysen bestätigt (Tabelle 4-45) [60]. So lag die ORR unabhängig vom Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bei Bewertung durch unabhängiges Review bei 56,1 % [95 %-KI: 39,7; 71,5] (23 Patienten). Die Auswertung auf Basis der Evaluable Set-Population, die Patienten mit zentral bestätigter messbarer Erkrankung sowie BRAF-V600-Mutation und adäquater Tumorevaluation zu Baseline sowie 8 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung umfasste, ergab eine ORR von 63 % [95 %-KI: 42,4; 80,6] (17 Patienten).

Im Vergleich ist die Differenz zwischen der Gesamtansprechrates durch das zentrale unabhängige Review in der Studie G2201 und den in der Literatur beschriebenen Ansprechrates bei Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem pHGG als Behandlungseffekt zu betrachten. Aus der Literaturrecherche ergaben sich für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem pHGG unter Behandlung mit zugelassenen Chemotherapeutika Ansprechrates zwischen 0 % und 15,8 % sowie keine Hinweise auf Spontanremissionen [2, 8-11, 19]. Aus der Differenz resultiert eine Verbesserung der Gesamtansprechrates von 40,3 bis 56,1 % durch die Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib. Gegenüber den höchsten in der Literatur berichteten Ansprechrates in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation wurde mit Trametinib + Dabrafenib eine beinahe 4-fach höhere Gesamtansprechrates erreicht.

Tabelle 4-44: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ORR, CBR)

Studie Tumoransprechen	Trametinib + Dabrafenib	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%) [95 %-KI]
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023, FAS)		
Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^a		
Bestes Ansprechen	41	
Vollständiges Ansprechen (CR)		14 (34,1)
Partielles Ansprechen (PR)		9 (22,0)
Stabile Erkrankung ^b		5 (12,2)
Krankheitsprogression		10 (24,4)
Unbekannt		3 (7,3)
Gesamtansprechrates (ORR)		23 (56,1) [39,7; 71,5]
Klinische Nutzenrates (CBR)		27 (65,9) [49,4; 79,9]
Beurteilung durch den Prüfarzt (ergänzend dargestellt)^a		
Bestes Ansprechen	41	

Studie Tumoransprechen	Trametinib + Dabrafenib	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%) [95 %-KI]
Vollständiges Ansprechen (CR)		12 (29,3)
Partielles Ansprechen (PR)		13 (31,7)
Stabile Erkrankung ^b		6 (14,6)
Krankheitsprogression		9 (22,0)
Unbekannt		1 (2,4)
Gesamtansprechrates (ORR)		25 (61,0) [44,5; 75,8]
Klinische Nutzenrate (CBR)		31 (75,6) [59,7; 87,6]
^a Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-HGG-Kriterien. Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt. ^b stabile Erkrankung von mindestens 16 Wochen Abkürzungen: CBR, clinical benefit rate; CR, complete response; HGG, high-grade glioma; KI, Konfidenzintervall; ORR, overall response rate; PR, partial response; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology		

Tabelle 4-45: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Sensitivitätsanalysen)

Studie Gesamtansprechrates (ORR)	Trametinib + Dabrafenib	
	N	Patienten mit Ereignis, n (%) [95 %-KI]
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023, FAS)		
Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^a		
Unabhängig vom Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (FAS)	41	23 (56,1) [39,7; 71,5]
Evaluable Set ^b	27	17 (63,0) [42,4; 80,6]
^a Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-HGG-Kriterien. ^b Das Evaluable Set umfasste nur Patienten mit mittels Histologie zentral bestätigtem pHGG und einer BRAF-V600-Mutation, sowie mit messbarer Erkrankung zu Studienbeginn, beurteilt durch den Prüfarzt sowie bestätigt durch unabhängiges Review per RANO-Kriterien, und Tumorbeurteilung höchstens 8 Wochen nach Behandlungsbeginn (außer bei vorheriger Krankheitsprogression) oder Behandlungsabbruch aus jedweder Ursache. Abkürzungen: HGG, high-grade glioma; KI, Konfidenzintervall; ORR, overall response rate; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology		

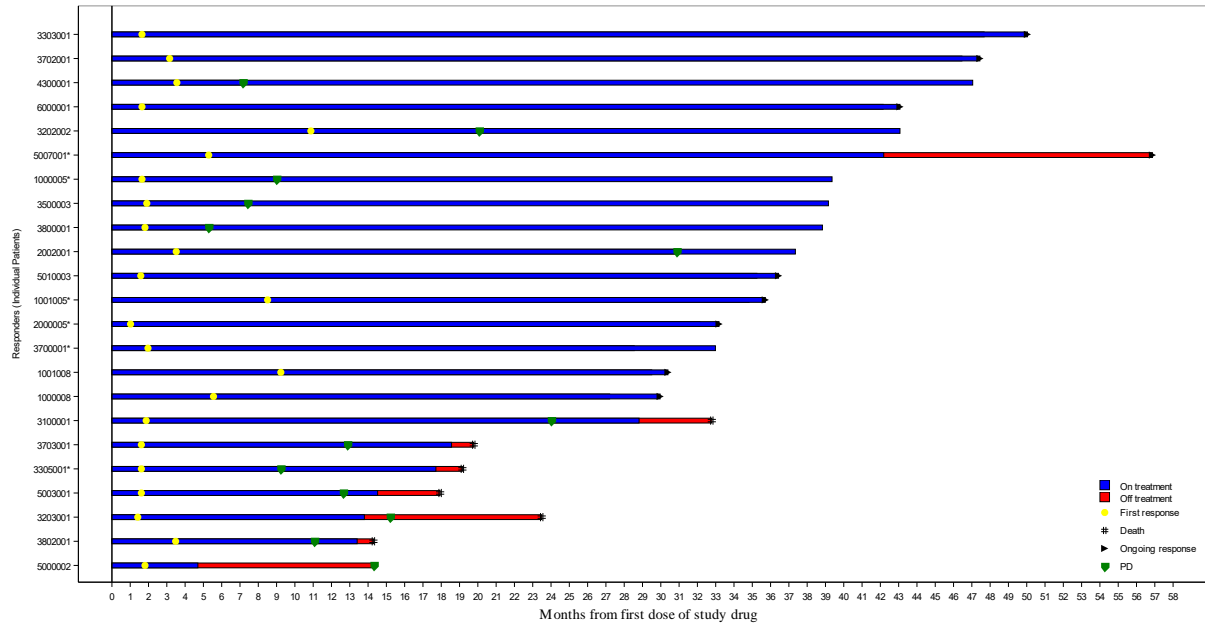
Zeit bis zum Ansprechen (ergänzend)

Die Zeit bis zum Ansprechen, definiert als die Zeit von Studienbeginn bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR), war einer der sekundären Endpunkte der Studie G2201 [6, 7].

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 28. April 2023 betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 8,5 Monate [95 %-KI: 2,0; n.b.] bei Bewertung durch unabhängiges Review sowie 3,4 Monate [95 %-KI: 1,8; n.b.] bei Bewertung durch den Prüfarzt (Tabelle 4-46, Abbildung 4-5 und Abbildung 4-6).

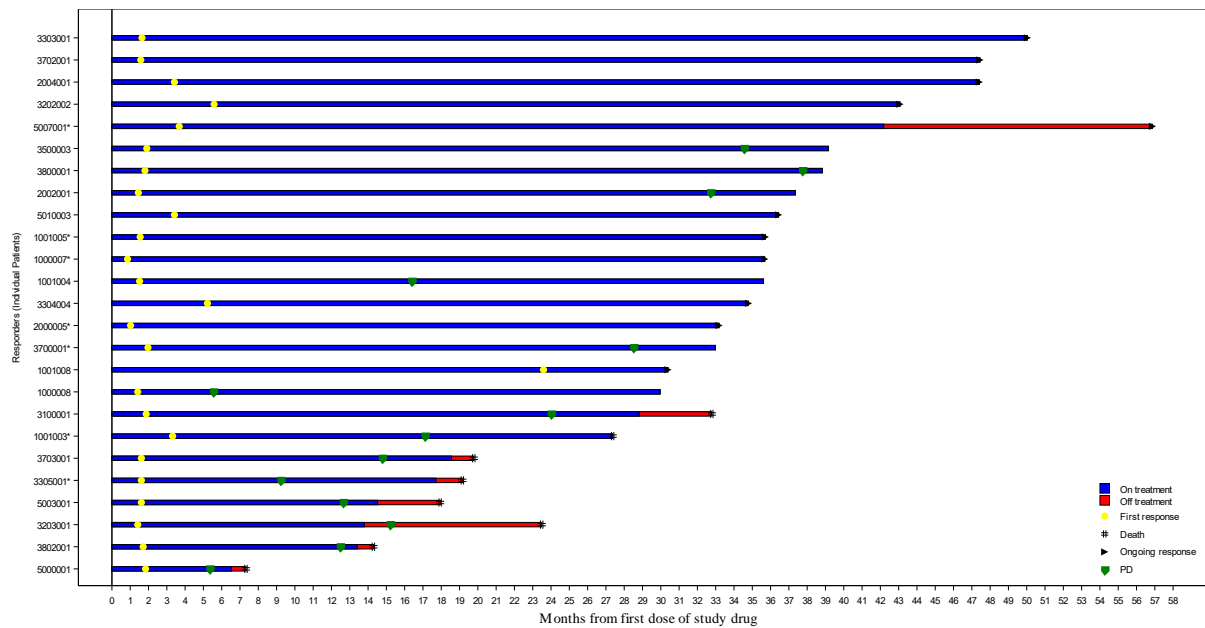
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Zeit bis zum Ansprechen)

Studie Zeit bis zum Ansprechen	Trametinib + Dabrafenib N = 41
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023, FAS)	
Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^a	
N (gesamt)	41 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	23 (56,1)
Patienten mit Zensierungen, n (%)	18 (43,9)
Median in Monaten [95 %-KI] ^b	8,5 [2,0; n.b.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	
Nach 6 Monaten	50,1 [33,9; 64,3]
Nach 12 Monaten	42,2 [26,7; 56,9]
Nach 18 Monaten	42,2 [26,7; 56,9]
Nach 24 Monaten	42,2 [26,7; 56,9]
Nach 30 Monaten	42,2 [26,7; 56,9]
Beurteilung durch den Prüfarzt^a	
N (gesamt)	41 (100,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	25 (61,0)
Patienten mit Zensierungen, n (%)	16 (39,0)
Median in Monaten [95 %-KI] ^b	3,4 [1,8; n.b.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	
Nach 6 Monaten	41,5 [26,4; 55,9]
Nach 12 Monaten	41,5 [26,4; 55,9]
Nach 18 Monaten	41,5 [26,4; 55,9]
Nach 24 Monaten	39,0 [24,3; 53,4]
Nach 30 Monaten	39,0 [24,3; 53,4]
^a Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-HGG-Kriterien. Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt. ^b Schätzung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode Abkürzungen: HGG, high-grade glioma; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology	



- Time from treatment start
 - Only first occurrence of each response (CR, PR) and/or PD are displayed.
 - * Patient is not in the Evaluable Set.

Abbildung 4-5: Swimmer-Plot für die „Zeit bis zum Ansprechen“ und die „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)



- Time from treatment start
 - Only first occurrence of each response (CR, PR) and/or PD are displayed.
 - * Patient is not in the Evaluable Set.

Abbildung 4-6: Swimmer-Plot für die „Zeit bis zum Ansprechen“ und die „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023)

Dauer des Ansprechens (ergänzend)

Die Auswertung der Dauer des Ansprechens (DOR) belegt die Nachhaltigkeit der erzielten Remissionen (Tabelle 4-47, Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8) [6, 7]. Sie wurde ebenfalls als einer der sekundären Endpunkte der Studie G2201 erhoben und war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache.

Bei Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review lag die mediane Dauer des Ansprechens (DOR) zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 28. April 2023 bei 27,4 Monaten [95 %-KI: 9,2; n.b.] bzw. bei 32,7 Monaten [95 %-KI: 14,9; n.b.] bei Beurteilung durch den Prüfarzt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für den Endpunkt „Tumoransprechen“ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Dauer des Ansprechens)

Studie	Trametinib + Dabrafenib
Dauer des Ansprechens (DOR)	N = 41
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023, FAS)	
Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^a	
N ^b (gesamt)	23 (56,1)
Patienten mit Ereignis, n (%)	11 (47,8)
Patienten mit Zensierungen, n (%)	12 (52,2)
Median in Monaten [95 %-KI] ^c	27,4 [9,2; n.b.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	
Nach 4 Monaten	90,9 [68,3; 97,6]
Nach 6 Monaten	86,4 [63,4; 95,4]
Nach 12 Monaten	63,3 [39,8; 79,7]
Nach 18 Monaten	58,4 [35,2; 75,8]
Nach 24 Monaten	52,6 [29,5; 71,3]
Nach 30 Monaten	45,1 [22,0; 65,7]
Nach 36 Monaten	45,1 [22,0; 65,7]
Nach 42 Monaten	45,1 [22,0; 65,7]
Nach 48 Monaten	45,1 [22,0; 65,7]
Beurteilung durch den Prüfarzt^a	
N ^b (gesamt)	25 (61,0)
Patienten mit Ereignis, n (%)	12 (48,0)
Patienten mit Zensierungen, n (%)	13 (52,0)
Median in Monaten [95 %-KI] ^c	32,7 [14,9; n.b.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	
Nach 4 Monaten	95,8 [73,9; 99,4]
Nach 6 Monaten	91,7 [70,6; 97,8]
Nach 12 Monaten	82,9 [60,7; 93,2]
Nach 18 Monaten	69,1 [45,8; 84,0]
Nach 24 Monaten	64,5 [41,3; 80,5]
Nach 30 Monaten	59,5 [36,4; 76,6]

Studie Dauer des Ansprechens (DOR)	Trametinib + Dabrafenib N = 41
Nach 36 Monaten	40,1 [17,9; 61,6]
Nach 42 Monaten	40,1 [17,9; 61,6]
Nach 48 Monaten	40,1 [17,9; 61,6]

Die Dauer des Ansprechens war definiert als die Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert.

^a Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-HGG-Kriterien. Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt.

^b Zahl der Patienten in der Analyse. In die Analyse gingen ausschließlich Patienten ein, die eine CR oder PR als bestes Ansprechen erreicht hatten (d.h. Responder in Bezug auf den primären Endpunkt).

^c Schätzung mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode

Abkürzungen: HGG, high-grade glioma; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology

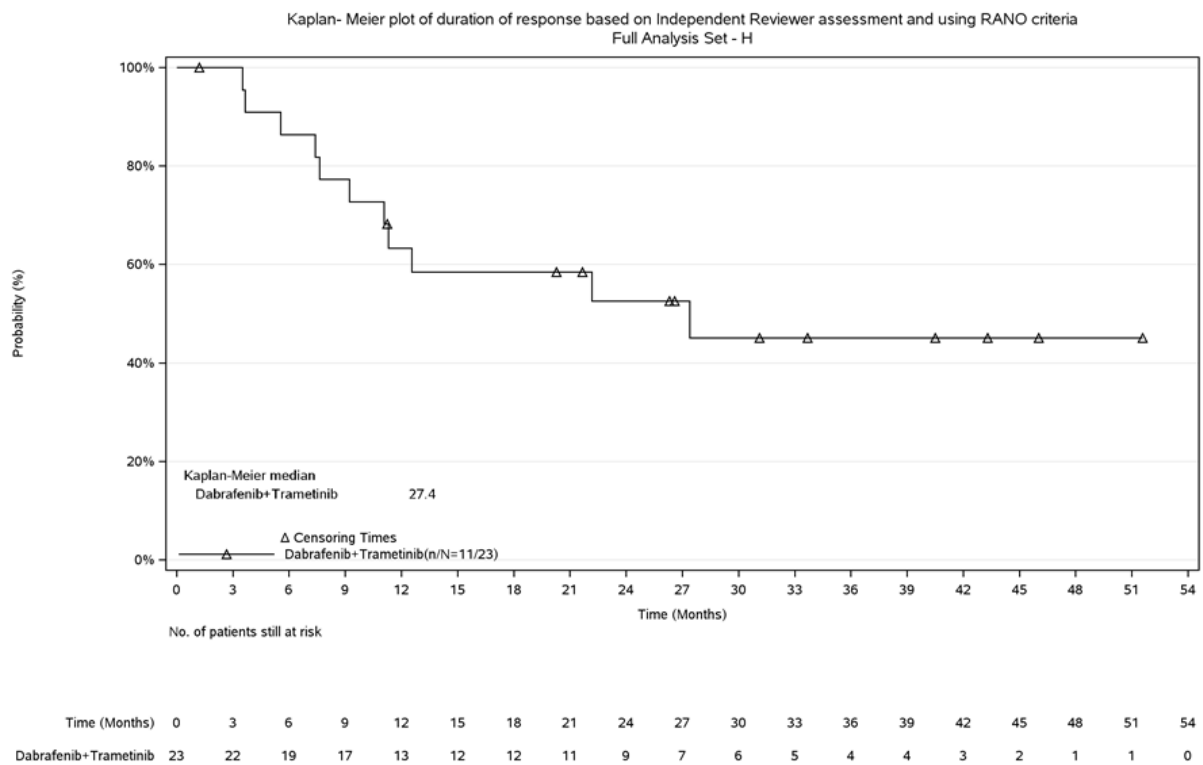


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28.04.2023)

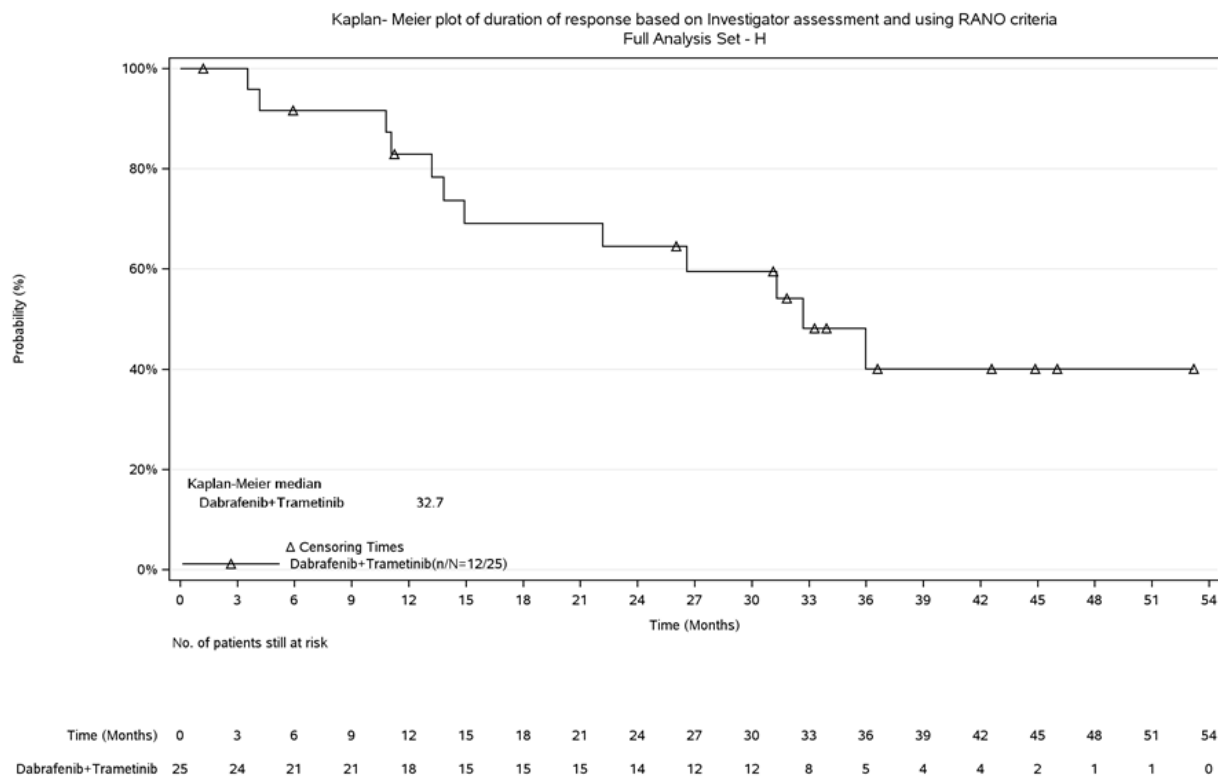


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die „Dauer des Ansprechens“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28.04.2023)

4.4.2.6.4.3 Progressionsfreies Überleben

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

Die Operationalisierung des progressionsfreien Überlebens ist in der nachfolgenden Tabelle 4-48 dargestellt.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Für die Nutzenbewertung wurde die folgende Operationalisierung herangezogen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review, definiert als die Zeit vom Datum der ersten Dosis des Prüfpräparats bis zur ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. <p>Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensiert.</p> <p>Die folgende Operationalisierung wurde außerdem ergänzend dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PFS gemäß Beurteilung durch den Prüfarzt.

Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde standardisiert anhand der RANO-Kriterien für hochgradig maligne Gliome (RANO-HGG) bestimmt [20, 21]. Diese berücksichtigen neben radiografischer Evidenz auch den klinisch-neurologischen Status der Patienten sowie ihren Verbrauch an Kortikosteroiden.

Tumorevaluationen mittels MRT^a erfolgten beim Screening, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Bei klinischem Verdacht auf eine Krankheitsprogression wurden Tumorevaluationen auch unabhängig von einer geplanten Visite durchgeführt. Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten im Rahmen des Post-Treatment-Follow-ups (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) weiterhin alle 16 Wochen Tumorevaluationen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Für Angaben zu den Erhebungszeitpunkten siehe auch Tabelle 4-56.

Die Auswertung erfolgte basierend auf der FAS-Population.

^a Gemäß Studienprotokoll konnten Tumorevaluationen bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT auch mittels Computertomographie (CT) durchgeführt werden. Für 40 Patienten (97,6 %) in der HGG-Kohorte kamen zur Tumorevaluation zu jeder Visite ausschließlich MRT-Untersuchungen zum Einsatz Tabelle 4-56 [59]. Ein Patient hatte die zweite und gleichzeitig letzte Tumorevaluation (76 Tage nach Behandlungsbeginn) im Rahmen eines Notfall-CT außerhalb des Studienzentrums. Aufgrund eines peritumoralen Ödems wurde das CT mittels unabhängigem Review als nicht beurteilbar und als „Unbekannt“ bewertet.

Abkürzungen: CT, Computertomographie; FAS, Full Analysis Set; HGG, high-grade glioma; MRT, Magnetresonanztomographie; PFS, progression-free survival; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war einer der sekundären Endpunkte der Studie G2201 [6, 7]. Analog zum Tumoransprechen erfolgte auch die Beurteilung des PFS anhand der standardisierten und etablierten RANO-Kriterien für hochgradig maligne Gliome (RANO-HGG) [20, 21].

Beim finalen Datenschnitt am 28. April 2023 betrug das mediane PFS unter Trametinib + Dabrafenib-Therapie nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review 9,0 Monate und nach der Beurteilung durch den Prüfarzt 24 Monate (Tabelle 4-49, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10) [6, 7]. Das 1- bzw. 2-Jahres-PFS [95 %-KI] nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review betrug 45,5 % [29,4; 60,3] bzw. 34,1 % [19,6; 49,3]. Nach Beurteilung durch den Prüfarzt lag das 1- bzw. 2-Jahres-PFS [95 %-KI] bei 67,8 % [51,1; 79,9] bzw. 52,3 % [19,6; 49,3].

In der Literatur wurde für diese Patientenpopulation ein medianes PFS zwischen 1,7 und 6,8 Monaten unter Therapie mit Temozolomid bzw. Temozolomid + O6-Benzylguanin berichtet [9, 10]. Dementsprechend ist das mediane PFS bei refraktärem oder rezidivierendem pHGG nach Beurteilung durch ein zentrales unabhängiges Review unter Trametinib + Dabrafenib-Therapie mindestens dreimal so lang wie in der Literatur für Temozolomid beschrieben.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie G2201 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Trametinib + Dabrafenib N = 41
Progressionsfreies Überleben (PFS)	
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023, FAS)	
Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review^a	
Patienten mit Ereignis, n (%)	27 (65,9) ^b
Progression, n (%)	24 (58,5)
Tod, n (%)	3 (7,3)
Median in Monaten [95 %-KI] ^c	9,0 [5,3; 20,1]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	
Nach 6 Monaten	67,0 [49,9; 79,3]
Nach 12 Monaten	45,5 [29,4; 60,3]
Nach 18 Monaten	37,0 [21,9; 52,1]
Nach 24 Monaten	34,1 [19,6; 49,3]
Nach 30 Monaten	31,3 [17,3; 46,4]
Nach 36 Monaten	27,4 [13,9; 42,8]
Nach 42 Monaten	27,4 [13,9; 42,8]
Nach 48 Monaten	27,4 [13,9; 42,8]
Nach 54 Monaten	27,4 [13,9; 42,8]
Beurteilung durch den Prüfarzt^a	
Patienten mit Ereignis, n (%)	24 (58,5) ^d
Progression, n (%)	23 (56,1)
Tod, n (%)	1 (2,4)
Median in Monaten [95 %-KI] ^c	24,0 [12,5; n.b.]
Kaplan-Meier-Schätzer [95 %-KI]	
Nach 6 Monaten	70,3 [53,6; 81,9]
Nach 12 Monaten	67,8 [51,1; 79,9]
Nach 18 Monaten	52,3 [35,8; 66,4]
Nach 24 Monaten	52,3 [35,8; 66,4]
Nach 30 Monaten	47,1 [31,0; 61,6]
Nach 36 Monaten	40,4 [24,6; 55,6]
Nach 42 Monaten	35,9 [20,2; 51,9]
Nach 48 Monaten	35,9 [20,2; 51,9]
Nach 54 Monaten	35,9 [20,2; 51,9]
^a Die Beurteilung erfolgte gemäß den RANO-Kriterien für hochgradig maligne Gliome (RANO-HGG). Es wurden ausschließlich Erhebungen vor Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie berücksichtigt. ^b Gründe für Zensierungen: ohne Ereignis (n = 9), Rückzug der Einwilligungserklärung (n = 1), Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (n = 3), keine adäquate Erhebung mehr verfügbar (n = 1) ^c Die Dauer des progressionsfreien Überlebens wurde mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode geschätzt. ^d Gründe für Zensierungen: ohne Ereignis (n = 14), Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie (n = 2), keine adäquate Erhebung mehr verfügbar (n = 1) Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; n, N, Anzahl; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology	

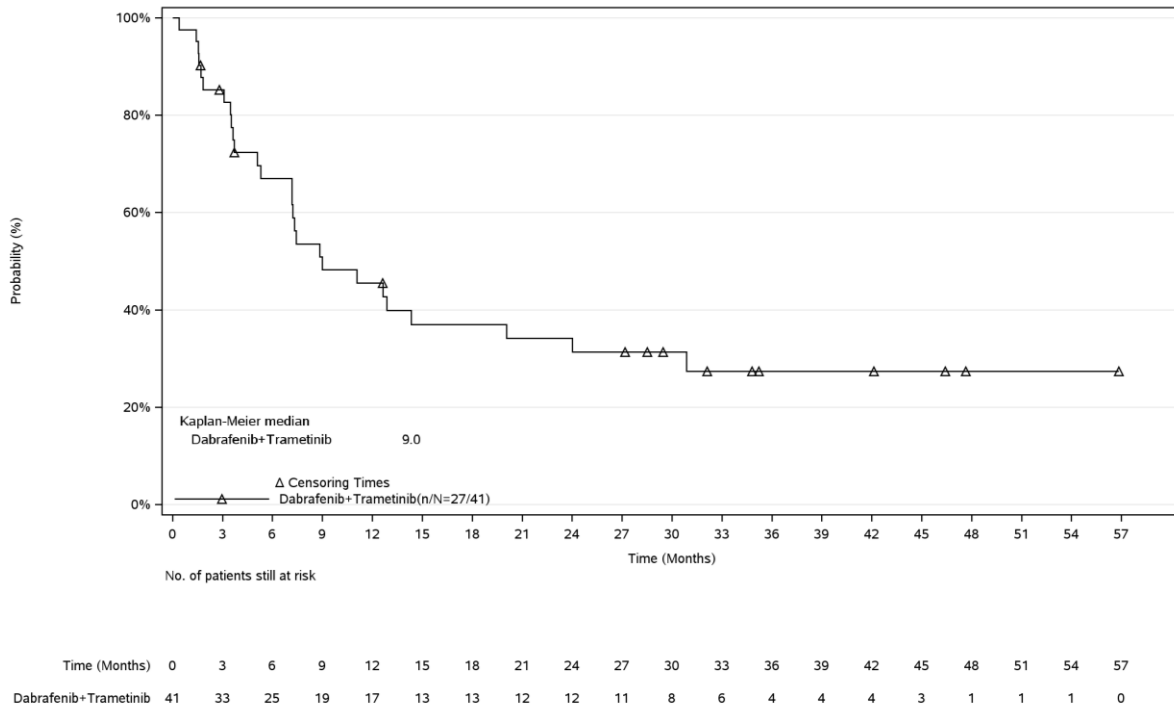


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review; Datenschnitt: 28. April 2023)

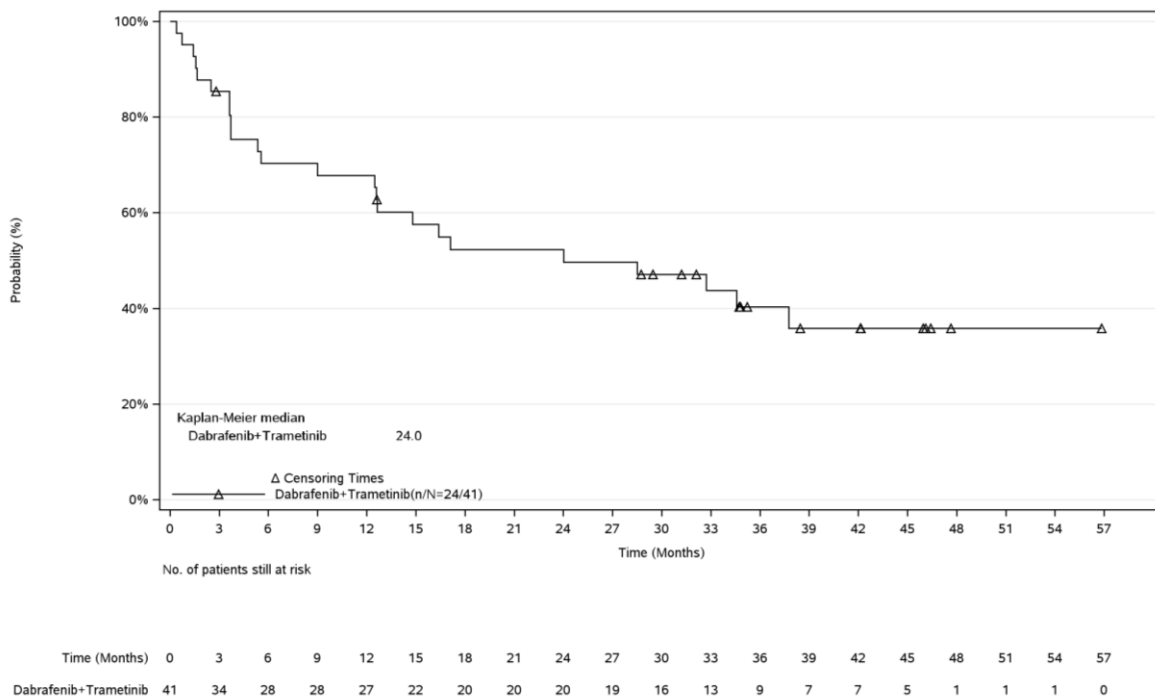


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“ aus der Studie G2201 (Beurteilung durch den Prüfarzt; Datenschnitt: 28. April 2023)

4.4.2.6.4.4 Sicherheit und Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

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

Die Operationalisierung des Endpunktes „Verträglichkeit“ ist in der nachfolgenden Tabelle 4-50 dargestellt.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit und Verträglichkeit – Weitere Untersuchungen (G2201)

Studie	Operationalisierung
G2201	<p>Unter dem Endpunkt Verträglichkeit werden unerwünschte Ereignisse (UE) erfasst und berichtet.^a Ein UE ist definiert als das Auftreten (oder die Verschlimmerung) von Symptomen oder medizinischen Beschwerden, die aufgetreten sind, nachdem der Patient seine Zustimmung/Einwilligung gegeben hat.</p> <p>Abnormale Laborwerte bzw. Testergebnisse wurden nur dann als UE gewertet, wenn sie klinische Anzeichen oder Symptome hervorgerufen haben, als klinisch bedeutsam angesehen wurden oder eine Therapie bzw. Änderungen der Studienmedikation erforderten.</p> <p>Alle UE wurden nach MedDRA (Medical Dictionary of Regulatory Activities) Version 26.0 kodiert und die Einteilung nach Schweregrad gemäß CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Version 4.03 vorgenommen.</p> <p>Das Auftreten von UE wurde bis mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation im eCRF dokumentiert.</p> <p>Der Endpunkt Verträglichkeit umfasst folgende Operationalisierungen:</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE wurden differenziert nach Schweregrad dargestellt <p>UE, die zum Therapieabbruch führen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Darstellung aller UE, für die ein Absetzen der Studienmedikation aufgrund des UE dokumentiert wurde. <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein SUE ist ein Ereignis, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> - Tödliches oder lebensbedrohliches Ereignis - Eintritt anhaltender oder erheblicher Behinderung oder Invalidität - Kongenitale Anomalie oder Geburtsfehler - Ereignisse, die den Patienten gefährden oder medizinische oder chirurgische Maßnahmen zur Folge haben, um den zuvor genannten Ereignissen vorzubeugen - Stationäre Behandlung oder eine Verlängerung einer bestehenden stationären Behandlung <p>Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse sind definiert als unerwünschte Ereignisse von wissenschaftlicher und medizinischer Relevanz, für die eine laufende Überwachung und eine zeitnahe Meldung durch den Prüfarzt an den Sponsor angebracht ist.

Studie	Operationalisierung
	<ul style="list-style-type: none"> • Dargestellt werden die folgenden AESIs, jeweils operationalisiert als benutzerdefinierte Abfrage des MedDRA (Customized MedDRA Query, CMQ): <ul style="list-style-type: none"> - Toxizität mit Bezug zur Haut - Fieber - Okuläre Ereignisse - Kardiale Ereignisse - Erkrankungen der Leber - Pneumonitis/interstitielle Lungenerkrankung - Uveitis - Blutungsereignisse - Venöse Thromboembolie - Pankreatitis - Prärenales und intrinsisches Nierenversagen - Neues Primär- bzw. Sekundärmalignom - Überempfindlichkeitsreaktion - Hypertonie - Hyperglykämie - Neutropenie <p>In die Analysen gingen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (Safety Set). Für diese Nutzenbewertung wurde die Verträglichkeit gemäß der Modulvorlage in den zulassungskonformen Populationen basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 28. April 2023 analysiert.</p> <p>Gemäß den Vorgaben der Modulvorlage wurden zusätzlich einzelne Systemorganklassen (SOC) sowie Preferred Terms (PT) gemäß MedDRA-Kodierung betrachtet, die mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:</p> <p>Für UE jeglichen Schweregrads:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten aufgetreten waren, oder • Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten waren.^b <p>Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patienten aufgetreten waren, oder • Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten aufgetreten waren.^b
<p>^a Durchgeführt wurden folgende Subgruppenanalysen zur Verträglichkeit: Altersgruppe (12 Monate bis <6 Jahre, 6 Jahre bis <12 Jahre, 12 Jahre bis <18 Jahre); vorherige antineoplastische Therapie (ja/nein) [7]. Aufgrund der einarmigen pHGG-Kohorte, ist eine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische Faktoren oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken in diesem Fall nicht möglich; es kann kein Interaktionstest durchgeführt werden. Daher wird auf die Darstellung der Subgruppenanalysen verzichtet.</p> <p>^b Aufgrund geringer Patientenzahl ist dieser Punkt unzutreffend.</p> <p>Abkürzungen: AESI, adverse event of special interest (UE von besonderem Interesse); CMQ, Customized MedDRA Query (angepasste Abfrage des MedDRA); eCRF, electronic case report form; EKG, Elektrokardiogramm; MedDRA, medical dictionary for regulatory activities terminology; SOC, system organ</p>	

Studie	Operationalisierung
	class (Organklassensystem); PT, preferred term; SUE, schwerwiegendes unerwünschte Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis

Tabelle 4-51: Ergebnisse für den Endpunkt „Verträglichkeit“ aus der Studie G2201– „unerwünschter Ereignisse“, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse“ und „unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten“ (Sicherheitspopulation)

Studien Systemorganklasse Preferred Term	N=41	
	Gesamt n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023)		
Unerwünschte Ereignisse^a		
Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis^b	41 (100)	30 (73,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	10 (24,4)	3 (7,3)
Neutropenie	7 (17,1)	1 (2,4)
Herzerkrankungen	5 (12,2)	0
Augenerkrankungen	12 (29,3)	2 (4,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	27 (65,9)	6 (14,6)
Erbrechen	12 (29,3)	2 (4,9)
Übelkeit	11 (26,8)	0
Diarrhoe	10 (24,4)	1 (2,4)
Konstipation	6 (14,6)	0
Bauchschmerzen	5 (12,2)	0
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (65,9)	3 (7,3)
Fieber	22 (53,7)	1 (2,4)
Fatigue	6 (14,6)	0
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	29 (70,7)	5 (12,2)
Infektion der oberen Atemwege	10 (24,4)	0
COVID-19	6 (14,6)	0
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	16 (39,0)	2 (4,9)
Untersuchungen	19 (46,3)	7 (17,1)
Gewichtszunahme	6 (14,6)	1 (2,4)
Leukozytenzahl erniedrigt	5 (12,2)	1 (2,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	11 (26,8)	3 (7,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	12 (29,3)	1 (2,4)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (14,6)	0

Studien Systemorganklasse Preferred Term	N=41	
	Gesamt n (%)	Grad ≥ 3 n (%)
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023)		
Erkrankungen des Nervensystems	29 (70,7)	13 (31,7)
Kopfschmerzen	19 (46,3)	4 (9,8)
Anfälle	5 (12,2)	4 (9,8)
Psychiatrische Erkrankungen	8 (19,5)	3 (7,3)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	5 (12,2)	1 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	16 (39,0)	2 (4,9)
Husten	7 (17,1)	0
Epistaxis	6 (14,6)	0
Oropharyngealer Schmerz	6 (14,6)	0
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	35 (85,4)	2 (4,9)
Trockene Haut	14 (34,1)	0
Ausschlag	9 (22,0)	1 (2,4)
Makulopapulöser Ausschlag	6 (14,6)	0
Akne	6 (14,6)	0
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^c		
Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis^b	28 (68,3)	24 (58,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (7,3)	3 (7,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	6 (14,6)	3 (7,3)
Fieber	3 (7,3)	1 (2,4)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (14,6)	4 (9,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	3 (7,3)	3 (7,3)
Erkrankungen des Nervensystems	17 (41,5)	11 (26,8)
Kopfschmerzen	3 (7,3)	1 (2,4)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (7,3)	3 (7,3)
Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten		
Anzahl an Patienten mit mindestens einem Ereignis	2 (4,9)	0
Ausschlag	2 (4,9)	0
^a Dargestellt sind alle unerwünschten Ereignisse, die bei $\geq 10\%$ oder $\geq 5\%$ (CTCAE-Grad ≥ 3) der Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem pHGG auftraten. ^b Dargestellt ist die Anzahl aller Patienten mit mindestens einem Ereignis ^c Dargestellt sind alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die bei $\geq 5\%$ der Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem pHGG auftraten. Abkürzungen: SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE, unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 4-52: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit aus der Studie G2201 – „unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse“

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	N=41 n (%)
G2201 (Datenschnitt: 28. April 2023)	
Hauttoxizitäten	
Alle Schweregrade	35 (85,4)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (2,4)
Schwerwiegend	2 (4,9)
Fieber	
Alle Schweregrade	22 (53,7)
CTCAE-Grad ≥ 3	2 (4,9)
Schwerwiegend	4 (9,8)
Blutungen	
Alle Schweregrade	15 (36,6)
CTCAE-Grad ≥ 3	2 (4,9)
Schwerwiegend	3 (7,3)
Neutropenie	
Alle Schweregrade	13 (31,7)
CTCAE-Grad ≥ 3	3 (7,3)
Schwerwiegend	1 (2,4)
Hypersensitivität	
Alle Schweregrade	8 (19,5)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (2,4)
Schwerwiegend	0
Augenerkrankung	
Alle Schweregrade	7 (17,1)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (2,4)
Schwerwiegend	1 (2,4)
Herzerkrankungen	
Alle Schweregrade	4 (9,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (2,4)
Schwerwiegend	0
Lebererkrankungen	
Alle Schweregrade	4 (9,8)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (2,4)
Schwerwiegend	0
Bluthochdruck	

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	N=41 n (%)
Alle Schweregrade	2 (4,9)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (2,4)
Schwerwiegend	0
Hyperglykämie	
Alle Schweregrade	2 (4,9)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (2,4)
Schwerwiegend	0
Pankreatitis	
Alle Schweregrade	1 (2,4)
CTCAE-Grad ≥ 3	1 (2,4)
Schwerwiegend	1 (2,4)
Uveitis	
Alle Schweregrade	1 (2,4)
CTCAE-Grad ≥ 3	0
Schwerwiegend	0
Abkürzungen: CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events	

Die am häufigsten gemeldeten UE nach SOC waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (85,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 70,7 %) (Tabelle 4-51).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 28 Patienten (68,3 %) gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten SUE nach PT waren Kopfschmerzen und Fieber (jeweils 7,3 %) (Tabelle 4-51).

Zu den am häufigsten auftretenden AESI zählten Hauttoxizitäten (85,4 %), Fieber (53,7 %), Blutungen (36,6 %) und Neutropenien (31,7 %) (Tabelle 4-52).

4.4.2.6.4.5 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Die Darstellung der Wirksamkeitsendpunkte für Patienten mit pHGG basiert auf der einarmigen pHGG-Kohorte der Zulassungsstudie G2201 zum finalen Datenschnitt am 28. April 2023.

Gesamtüberleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts waren 17 Patienten (41,5 %) verstorben. Das mediane Gesamtüberleben [95 %-KI] wurde nach einer medianen Nachbeobachtung von 45,2 Monaten noch nicht erreicht [19,8; n.b.]. Das 2- bzw. 4-Jahres-OS [95 %-KI] betrug 61,0 % [43,8; 74,4] bzw. 55,1 % [37,9; 69,4]. Das in der Literatur beschriebene mediane OS für diese

Patientenpopulation beträgt lediglich 4,7 bis 22,5 Monate unter einer Behandlung mit Temozolomid [2, 4].

Gesamtansprechrates und klinische Nutzenrate

Mit einer Gesamtansprechrates von 56,1 % [39,7; 71,5] (23 Patienten) zum finalen Datenschnitt basierend auf der Bewertung durch zentrales unabhängiges Review, wurde der primäre Endpunkt erreicht. Damit weist die Therapie mit Trametinib + Dabrafenib eine klinisch relevante Wirksamkeit auf. Bei 14 Patienten (34,1 %) wurde ein vollständiges Ansprechen und bei 9 Patienten (22,0 %) ein partielles Ansprechen erreicht. Bei Bewertung durch den Prüfarzt betrug die Gesamtansprechrates 61,0 % [44,5; 75,8] mit 12 Patienten (29,3 %), die ein vollständiges Ansprechen zeigten und 13 Patienten (31,7 %) mit einem partiellen Ansprechen. Die klinische Nutzenrate lag bei 65,9 % [49,4; 79,9] (27 Patienten) bei Bewertung durch zentrales unabhängiges Review und bei 75,6 % [59,7; 87,6] (31 Patienten) bei Bewertung durch den Prüfarzt.

Die Ergebnisse der gemäß Studienprotokoll [5] präspezifizierten Supportiv- und Sensitivitätsanalysen unterstützen die Robustheit und Konsistenz der Ergebnisse zum Tumoransprechen [6]. So lag die Gesamtansprechrates (ORR) unabhängig vom Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie bei Bewertung durch unabhängiges Review bei 56,1 % [95 %-KI: 39,7; 71,5] (23 Patienten). Die Auswertung auf Basis der Evaluable Set-Population, die Patienten mit zentral bestätigter messbarer Erkrankung sowie BRAF-V600-Mutation und adäquater Tumorevaluation zu Baseline sowie 8 Wochen nach Beginn der Studienbehandlung umfasste, ergab eine ORR von 63 % [95 %-KI: 42,4; 80,6] (17 Patienten).

Aus der Literaturrecherche ergaben sich für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem pHGG unter Behandlung mit zugelassenen Therapieoptionen Ansprechrates zwischen 0 % und 15,9 % sowie keine Hinweise auf Spontanremissionen [2, 8-11, 19]. Die Gesamtansprechrates von 56,1 % bei Beurteilung durch zentrales unabhängiges Review kann somit direkt der Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib zugeordnet werden und wurde auch vom CHMP als herausragend im Vergleich zu dem, was mit den bestehenden Therapiemöglichkeiten erreicht werden kann bezeichnet [12, 13].

Zeit bis zum Ansprechen (ergänzend)

Zum finalen Datenschnitt betrug die mediane Zeit bis zum Ansprechen 8,5 Monate [2,0; n.b.] bei Bewertung durch unabhängiges Review sowie 3,4 Monate [1,8; n.b.] bei Bewertung durch den Prüfarzt.

Dauer des Ansprechens (ergänzend)

Die mediane Dauer des Ansprechens lag bei 27,4 Monaten [9,2; n.b.] bei Bewertung durch unabhängiges Review. Bei Bewertung durch den Prüfarzt betrug die mediane Dauer des Ansprechens 32,7 Monate [14,9; n.b.].

Progressionsfreies Überleben

Das mediane PFS unter Trametinib + Dabrafenib-Therapie betrug nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review 9,0 Monate und nach der Beurteilung durch den Prüfarzt 24 Monate (Tabelle 4-49, Abbildung 4-10) [6, 7]. Das 1- bzw. 2-Jahres-PFS [95 %-KI] nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review betrug 45,5 % [29,4; 60,3] bzw. 34,1 % [19,6; 49,3]. Nach Beurteilung durch den Prüfarzt lag das 1- bzw. 2-Jahres-PFS [95 %-KI] bei 67,8 % [51,1; 79,9] bzw. 34,1 % [19,6; 49,3]. In der Literatur wurde für diese Patientenpopulation ein medianes PFS zwischen 1,7 und 6,8 Monaten unter Therapie mit Temozolomid bzw. Temozolomid + O6-Benzylguanin berichtet [9, 10]. Dementsprechend ist das mediane PFS bei refraktärem oder rezidivierendem pHGG nach Beurteilung durch ein zentrales unabhängiges Review unter Trametinib + Dabrafenib-Therapie mindestens dreimal so lang wie in der Literatur für Temozolomid beschrieben.

Unerwünschte Ereignisse

Wie bei der fortgeschrittenen Therapiesituation zu erwarten, wurde bei allen Patienten ein UE (gesamt: 100 %; Grad \geq 3: 68,3 %) während der Behandlung mit der Studienmedikation berichtet. Die am häufigsten gemeldeten UE nach SOC waren Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (85,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 70,7 %) (Tabelle 4-51).

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 28 Patienten (68,3 %) gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten SUE waren Kopfschmerzen und Fieber (jeweils 7,3 %) (Tabelle 4-51). Zu den am häufigsten auftretenden AESI zählten Hauttoxizitäten (85,4 %), Fieber (53,7 %), Blutungen (36,6 %) und Neutropenien (31,7 %) (Tabelle 4-52).

Zu den typischen Nebenwirkungen der bisher gängigen Therapien beim refraktären oder rezidivierendem pHGG gehören neurovaskuläre Erkrankungen, kognitive Störungen, Endokrinopathien, Hörminderung, Augenerkrankungen, Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und Zweitkrebskrankungen als Folge von teils irreversiblen Schädigungen von Strukturen in Gehirn, Rückenmark und in anderen Organen durch Strahlentherapien [14]. Eine Behandlung mit einer systemischen Chemotherapie bringt akute systemische Nebenwirkungen wie u.a. Appetitlosigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hautausschlag, Alopezie oder Fatigue mit sich [15].

Insgesamt zeigte die Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib bei Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem pHGG ein in Anbetracht des schwerkranken Patientenkollektivs günstiges Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

Zusammenfassung

Wie die Ergebnisse der G2201-Studie zeigen, führt Trametinib + Dabrafenib bei pädiatrischen Patienten mit einem rezidivierten oder refraktären BRAF-V600-Mutation-positivem HGG zu klinisch relevanten und stabilen Ansprechraten bei einem, in Anbetracht des schwerkranken Patientenkollektivs, günstigem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.

4.4.2.7 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Trametinib + Dabrafenib ist zugelassen zur Behandlung pädiatrischer Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben [16, 17]. Die klinische Wirksamkeit bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem pHGG mit BRAF-V600E-Mutation wurde in der pivotalen Zulassungsstudie G2201 gezeigt. Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem pHGG gehören einer Patientenpopulation an, für die vor der Zulassung von Trametinib + Dabrafenib keine wirksamen Therapieoptionen zur Verfügung standen. Bereits in der Erstlinie wird vor Therapiebeginn entschieden, ob überhaupt eine Behandlung des Patienten erfolgen soll und wenn ja, ob diese kurativ oder palliativ ausgerichtet sein soll [15]. Für beide Ansätze wird die Behandlung im Rahmen einer Studie empfohlen. Dementsprechend wird der Großteil der Patienten mit einem pHGG in Deutschland im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien behandelt [14]. Mehr als 80 % der Patienten mit pHGG erleiden ein Rezidiv, die meisten davon innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung [14]. Angesichts der geringen Überlebenschancen sowie der sehr belastenden und teils irreversiblen Nebenwirkungen wird eine Rezidiv- bzw. Zweitlinienbehandlung sehr sorgsam bedacht [15]. Die Behandlungskonzepte für Patienten mit einem pHGG in der Rezidivsituation oder bei Therapierefraktärität verfolgen deshalb das Ziel der Erhaltung einer möglichst guten Lebensqualität, meist im palliativen Setting.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der pivotalen Zulassungsstudie G2201, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Trametinib + Dabrafenib bei Patienten der Zielpopulation evaluiert wurden. Aufgrund des einarmigen Studiendesigns für die pHGG-Kohorte der Studie G2201, wurde eine Literaturrecherche zu Studien mit Ergebnissen in der Zielpopulation refraktäres oder rezidivierendes pHGG durchgeführt. Diese identifizierte keine relevanten Studien in der Patientenpopulation mit BRAF-V600E-Mutation. Die Nutzenbewertung wurde deshalb primär auf den Endpunkt „Tumoransprechen“ abgestellt, dessen Ergebnisse aufgrund des fehlenden Auftretens von Spontanremissionen direkt dem Therapieeffekt von Trametinib + Dabrafenib zugeordnet und somit unabhängig vom Vorliegen einer Kontrollgruppe interpretiert werden können.

Ergänzend wurden Studien berücksichtigt, die Ergebnisse für die Patientenpopulation refraktäres oder rezidivierendes pHGG unabhängig von einer BRAF-V600E-Mutation berichteten. Unter den zugelassenen Chemotherapeutika werden beim pHGG in der Zweitliniensituation am häufigsten Temozolomid und Lomustin (Synonym Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea, CCNU) als Monotherapie oder in Kombination eingesetzt [14, 18]. Dementsprechend wurden überwiegend Studien identifiziert, die Ansprechraten auf eine Temozolomid-Monotherapie oder Temozolomid-basierte Kombinationstherapie berichteten. Die gezeigten Ansprechraten von 0 % bis 15,8 % in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation sind sehr schlecht [2, 8-11, 19, 61]. Weiterhin ergaben sich keine Hinweise auf Spontanremissionen. Das Fehlen wirksamer Therapieoptionen in der vorliegenden Patientenpopulation spiegelt sich auch in den Ausführungen des CHMP im Rahmen des Zulassungsverfahrens wider, nach denen für die HGG-Kohorte keine relevanten

Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, in die Patienten hätten randomisiert werden können [12, 13].

Der einarmige Studienteil für die pHGG-Kohorte in der Studie G2201 ist von hoher Qualität, da die Patienten konsekutiv in die Studie eingeschlossen wurden, das Studienziel a -priori geplant war, das statistische Design adäquat war, ein durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten bestanden sowie die Endpunkte durch unabhängiges zentrales Review bewertet wurden. Die Erhebung von Tumoransprechen und PFS erfolgte standardisiert basierend auf den klar definierten RANO-Kriterien. Anhand der Studie G2201 können demnach valide Aussagen zur Ableitung des Zusatznutzens in der vorliegenden Patientenpopulation getroffen werden. Alle dargestellten Endpunkte sind zudem in den herangezogenen Operationalisierungen unmittelbar patientenrelevant und die Erfassung der jeweiligen Zielgrößen erfolgte mit Hilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren, weshalb auch auf Endpunktebene von einer unverzerrten, validen Erhebung auszugehen ist. Weitere endpunktspezifische Verzerrungsaspekte, die zu einer Herabstufung der Aussagesicherheit führen würden, liegen nicht vor. Darüber hinaus können die Ergebnisse uneingeschränkt auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden, da die Mehrzahl der Patienten in einem Mitgliedsland der OECD behandelt wurden, deren medizinische Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sind.

Auf Grundlage der erbrachten Nachweise ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Trametinib + Dabrafenib gegenüber den vor der Zulassung von Trametinib + Dabrafenib zur Verfügung stehenden Chemotherapeutika bzw. BSC im Hinblick auf die Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit dabei wie folgt einzustufen (Tabelle 4-53):

Mortalität

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 28. April 2023 waren 17 Patienten (41,5 %) verstorben (Tabelle 4-42, Abbildung 4-4) [6, 7]. Das mediane Gesamtüberleben [95 %-KI] wurde nach einer medianen Nachbeobachtung von 45,2 Monaten nicht erreicht [19,8; n.b.]. Das 2- bzw. 4-Jahres-OS [95 %-KI] betrug 61,0 % [43,8; 74,4] bzw. 55,1 % [37,9; 69,4].

Trametinib + Dabrafenib ist aktuell die einzige zielgerichtete Therapie, die zur Behandlung von Patienten mit rezidierten oder refraktären pHGG, die eine BRAF-V600E-Mutation aufweisen, zugelassen ist. Bisher stand dieser Patientenpopulation keine wirksame Therapieoption zur Verfügung bzw. wurden die Patienten, sofern der BRAF-Mutationsstatus bekannt war, zielgerichtet *off-label* mit BRAF-Inhibitoren wie Dabrafenib, bevorzugt in Kombination mit MEK-Inhibitoren wie Trametinib, behandelt [18]. Da kein Therapiestandard vorliegt bzw. die Wirkung eingesetzter Therapiestrategien wie eine wiederholte Chemotherapie oder BSC in der vorliegenden Patientenpopulation auf den Endpunkt Gesamtüberleben unbekannt ist, ist ein historischer Vergleich nicht durchführbar.

In der Literaturrecherche, die durchgeführt wurde, um publizierte Evidenz zur Wirksamkeit zugelassener medikamentöser Behandlungsoptionen beim rezidivierenden oder refraktären pHGG zu identifizieren (siehe Abschnitt 4.4.2.4), wurden nur wenige Publikationen identifiziert, die ein medianes Gesamtüberleben unter Temozolomid von 4,7 bis 22,5 Monaten

berichteten [2, 4, 22]. Das Ergebnis der Studie G2201 zeigt, dass beim BRAF-V600E-mutiertem pHGG eine deutliche Verlängerung der Überlebenszeit unter Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib im deskriptiven Vergleich mit Temozolomid in der Rezidivsituation oder bei Therapierefraktärität von Patienten mit unbekanntem BRAF-Mutationsstatus erreicht werden kann.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Gesamtüberlebens kann aufgrund des einarmigen Studiendesigns allerdings **nicht quantifiziert** werden.

Morbidität

Tumoransprechen nach RANO-HGG

Die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie G2201 belegen für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem pHGG mit BRAF-V600E-Mutation für Trametinib + Dabrafenib eine klinisch relevante Wirksamkeit. Mit einer Gesamtansprechrates von 56,1 % [95 %-KI: 39,7; 71,5] (23 Patienten) bei Bewertung durch zentrales unabhängiges Review hat die Studie G2201 ihren primären Endpunkt für die pHGG-Kohorte erreicht. So war die untere Grenze des 95 %-KI für die Therapie mit Trametinib + Dabrafenib mit 39,7 % doppelt so groß wie die gemäß Studienprotokoll [5] festgelegten Erfolgskriterien für die pHGG-Kohorte von 20 %.

Aus der Literaturrecherche ergaben sich für Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem pHGG unter Behandlung mit zugelassenen Chemotherapeutika Ansprechrates zwischen 0 % und 15,8 % sowie keine Hinweise auf Spontanremissionen [2, 8-11, 19]. Aus der Differenz resultiert eine Verbesserung der Gesamtansprechrates von 40,3 bis 56,1 % durch die Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib. Gegenüber den höchsten in der Literatur berichteten Ansprechrates in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation wurde mit Trametinib + Dabrafenib eine beinahe 4-fach höhere Gesamtansprechrates erreicht. In der seltenen Indikation rezidivierendes oder refraktäres pHGG mit BRAF-V600E-Mutation stellt der große Behandlungseffekt für den Endpunkt Gesamtansprechrates (Bewertung durch zentrales unabhängiges Review) im Vergleich zu BSC eine bisher nicht erreichte Verbesserung dar, die gleichzeitig patientenrelevant ist.

Auch das CHMP erörterte, dass angesichts der schlechten Prognose von pädiatrischen Patienten mit pHGG und des schlechten Ansprechens mit den derzeit verfügbaren Behandlungsoptionen die Gesamtansprechrates von 56,1 % unter Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib als überragend angesehen werden kann [12, 13]. Daher erwartet das CHMP, dass die Wirksamkeit hinsichtlich der Gesamtansprechrates zusammen mit der Dauer des Ansprechens einen wichtigen klinischen Nutzen mit sich bringt [12, 13].

Insgesamt ist für den Endpunkt Tumoransprechen ein vollständiges Ansprechen ohne wirksame Behandlung – d. h. eine Spontanremission – unabhängig von den demografischen oder klinischen Merkmalen des Patienten nicht bekannt. Deshalb ist unter Berücksichtigung der im vorliegenden Dossier dargestellten Effekte, des hohen medizinischen Bedarfs und fehlender

Therapiealternativen ein **beträchtlicher Zusatznutzen** von Trametinib + Dabrafenib abzuleiten.

Progressionsfreies Überleben

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts am 28. April 2023 betrug das mediane PFS unter Trametinib + Dabrafenib-Therapie nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review 9,0 Monate und nach der Beurteilung durch den Prüfarzt 24 Monate (Tabelle 4-49, Abbildung 4-9, Abbildung 4-10) [6, 7]. Das 1- bzw. 2-Jahres-PFS [95 %-KI] nach Beurteilung durch das zentrale unabhängige Review betrug 45,5 % [29,4; 60,3] bzw. 34,1 % [19,6; 49,3]. Nach Beurteilung durch den Prüfarzt lag das 1- bzw. 2-Jahres-PFS [95 %-KI] bei 67,8 % [51,1; 79,9] bzw. 34,1 % [19,6; 49,3].

In der Literatur wurde für diese Patientenpopulation ein medianes PFS zwischen 1,7 und 6,8 Monaten unter Therapie mit Temozolomid bzw. Temozolomid + O6-Benzylguanin berichtet [9, 10]. Dementsprechend ist das mediane PFS bei refraktärem oder rezidivierendem pHGG nach Beurteilung durch ein zentrales unabhängiges Review unter Trametinib + Dabrafenib-Therapie mindestens dreimal so lang wie in der Literatur für Temozolomid beschrieben.

Das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis des Progressionsfreien Überlebens kann aufgrund des einarmigen Studiendesigns **nicht quantifiziert** werden.

Sicherheit und Verträglichkeit

Wie die Ergebnisse für die pHGG-Kohorte der Studie G2201 zeigen, waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen nach SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (85,4 %), Infektionen und parasitäre Erkrankungen, sowie Erkrankungen des Nervensystems (jeweils 70,7 %) (Tabelle 4-51). Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden bei 28 Patienten (68,3 %) gemeldet. Die am häufigsten gemeldeten SUE waren Kopfschmerzen und Fieber (jeweils 7,3 %) (Tabelle 4-51). Die häufigsten AESI waren Hauttoxizitäten (85,4 %), Fieber (53,7 %), Blutungen (36,6 %) und Neutropenien (31,7 %) (Tabelle 4-52). Zusätzlich belegen die Ergebnisse der LGG-Kohorte in Anwendungsgebiet A einen geringeren Schaden von Trametinib + Dabrafenib gegenüber der Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin, wobei unter Trametinib + Dabrafenib insbesondere die sehr belastenden und häufig schweren Nebenwirkungen einer Chemotherapie (u.a. Myelosuppression und gastrointestinale Toxizität) vermieden werden [6, 7].

Das pHGG ist eine sehr schwerwiegende Erkrankung und die aktuell eingesetzten, erforderlichen Therapiemaßnahmen wie die Strahlen-/ Chemotherapie sind sowohl in der Situation der Erstlinie als auch in der Folgelinie eingreifend und sehr belastend für den Patienten und können zu vorübergehenden und anhaltenden Gesundheitsstörungen führen [14]. Dazu gehören u. a. Fatigue, erhöhter intrakranieller Druck, Myelosuppression, Neurotoxizität, Alopezie sowie unangenehme Geruchs- oder Lichtempfindungen [14]. Unter Trametinib + Dabrafenib kann das Auftreten dieser schweren Nebenwirkungen vermieden werden. Zudem sind die unter Trametinib + Dabrafenib aufgetretenen UE gut behandelbar.

Für die vorliegende Patientenpopulation kann das Ausmaß des Zusatznutzens auf Basis der Sicherheit aufgrund des einarmigen Studiendesigns allerdings **nicht quantifiziert** werden.

Fazit

Der Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib bei der Therapie von Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem pHGG mit BRAF-V600E-Mutation ergibt sich aus der durch zentrales unabhängiges Review bewerteten klinisch relevanten Gesamtansprechrates von 56,1 % [39,7; 71,5] (23 Patienten) in einer Patientenpopulation, für die ein hoher medizinischer Bedarf besteht und Therapiealternativen fehlen. Ein vollständiges Ansprechen ohne wirksame Behandlung – d. h. eine Spontanremission – unabhängig von den demografischen oder klinischen Merkmalen des Patienten ist nicht bekannt. Deshalb kann der Behandlungseffekt direkt der Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib zugeordnet werden. Gestützt wird der beträchtliche Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib bei der Morbidität außerdem durch positive Effekte bei Mortalität und Verträglichkeit, die jedoch nicht quantifizierbar sind, weil die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt. Deshalb ist unter Berücksichtigung der im vorliegenden Dossier dargestellten Effekte, des hohen medizinischen Bedarfs und fehlender Therapiealternativen der Zusatznutzen von Trametinib + Dabrafenib für die vorliegende Zielpopulation als **beträchtlich** einzustufen.

Tabelle 4-53: Ausmaß des Zusatznutzens: Trametinib + Dabrafenib

Endpunktkategorie Endpunkt	Trametinib + Dabrafenib Patienten mit Ereignis, n (%) bzw. Median in Monaten [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtüberleben (OS)	17 (41,5) Median in Monaten [95 %-KI] n.e. [19,8; n.b.] 1-Jahres-OS [95 %-KI]: 77,0 [60,4; 87,3] 2-Jahres-OS [95 %-KI]: 61,0 [43,8; 74,4] 4-Jahres-OS [95 %-KI]: 55,1 % [37,9; 69,4]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Morbidität ^a		
Gesamtansprechrates (ORR)	23 (56,1) [39,7; 71,5]	Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Klinische Nutzenrate (CBR)	27 (65,9) [49,4; 79,9]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Zeit bis zum Ansprechen (TTR, ergänzend)	23 (56,1) Median in Monaten [95 %-KI] 8,5 [2,0; n.b.]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Dauer des Ansprechens (DOR, ergänzend)	N (gesamt): 23 (56,1) 11 (47,8) Median in Monaten [95 %-KI] 27,4 [9,2; n.b.]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Progressionsfreies Überleben (PFS)	27 (65,9) Median in Monaten [95 %-KI]	Zusatznutzen, Ausmaß: nicht quantifizierbar

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

Endpunktkategorie Endpunkt	Trametinib + Dabrafenib Patienten mit Ereignis, n (%) bzw. Median in Monaten [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
	9,0 [5,3; 20,1] 1-Jahres-PFS [95 %-KI]: 45,5 [29,4; 60,3] 2-Jahres-PFS [95 %-KI]: 34,1 [19,6; 49,3]	
Verträglichkeit		
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	30 (73,2)	Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Schwerwiegende UE	28 (68,3)	Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
Abbrüche wegen UE	2 (4,9)	Geringerer Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
a Bewertet durch zentrales unabhängiges Review		
Abkürzungen: CBR, klinische Nutzenrate; CTCAE, Common Terminology Criteria for Adverse Events; DOR, Dauer des Ansprechens; HGG, high-grade glioma; KI, Konfidenzintervall; n.b., nicht berechenbar; n.e., nicht erreicht; PFS, progressionsfreies Überleben; RANO, Response Assessment in Neuro-Oncology; TTR, Zeit bis zum Ansprechen; UE, unerwünschtes Ereignis		

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 4-54: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 1 Jahr mit einem HGG mit einer BRAF-V600E-Mutation, die zuvor mindestens eine Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

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

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

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005²⁰, Molenberghs 2010²¹). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²²) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²³) 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.

²⁰ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²¹ 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.

²² Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²³ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

4.6 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2021) Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Anlage II.1 zum 5. Kapitel - Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_An12_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf (abgerufen am: 02.08.2023).
2. Lashford LS, Thiesse P, Jouvett A, Jaspan T, Couanet D, Griffiths PD, et al. Temozolomide in malignant gliomas of childhood: a United Kingdom Children's Cancer Study Group and French Society for Pediatric Oncology Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 2002;20(24):4684-91.
3. Schlosser S, Wagner S, Mühlisch J, Hasselblatt M, Gerß J, Wolff JEA, et al. MGMT as a potential stratification marker in relapsed high-grade glioma of children: The HIT-GBM experience. *Pediatric Blood & Cancer.* 2010;54(2):228-37.
4. Jung T-Y, Kim C-Y, Kim D-S, Ra Y-S, Kim S-H, Baek H-J, et al. Prognosis of pediatric high-grade gliomas with temozolomide treatment: a retrospective, multicenter study. *Child's Nervous System.* 2012;28(7):1033-9.
5. Novartis Pharma GmbH. (2019) CDRB436G2201. Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Protocol version 5. Stand: 12.12.2019. Vertraulich.
6. Novartis Pharma GmbH. (2022) Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG) Clinical Study Report - Primary analysis version 2.0 Datenschnitt: 23.08.2021. Vertraulich.
7. Novartis Pharma GmbH. (2023) CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG). Clinical Study Report - Final analysis. Version 1.0. Vertraulich.

8. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, Bernstein M, Kadota R, Fort D, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2007;110(7):1542-50.
9. Ruggiero A, Cefalo G, Garré ML, Massimino M, Colosimo C, Attinà G, et al. Phase II trial of temozolomide in children with recurrent high-grade glioma. *J Neurooncol*. 2006;77(1):89-94.
10. Warren KE, Gururangan S, Geyer JR, McLendon RE, Poussaint TY, Wallace D, et al. A phase II study of O6-benzylguanine and temozolomide in pediatric patients with recurrent or progressive high-grade gliomas and brainstem gliomas: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *J Neurooncol*. 2012;106(3):643-9.
11. Hummel TR, Wagner L, Ahern C, Fouladi M, Reid JM, McGovern RM, et al. A pediatric phase 1 trial of vorinostat and temozolomide in relapsed or refractory primary brain or spinal cord tumors: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(9):1452-7.
12. European Medicines Agency (EMA). (2023) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report - Finlee. Procedure No.: EMEA/H/C/005885/0000. 2023 Sep 14.
13. European Medicines Agency (EMA). (2023) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CHMP assessment report - Spexotras. Procedure No.: EMEA/H/C/005885/0000. 2023 Nov 9.
14. Yiallourous M. (2020) Hochmaligne Gliome. Stand: 17.09.2020. Verfügbar unter: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e25383/e28824/hochmaligneGliome_17092020_ger.pdf (abgerufen am: 30.06.2023).
15. Yiallourous M. (2022) Hochmaligne Gliome (Kurzinformation). Stand: 24.01.2022. Verfügbar unter: https://www.gpoh.de/sites/gpoh/kinderkrebsinfo/content/e9031/e10566/e25383/e19510/e41776/hochmaligneGliome_Kurzinfo24012022_ger.pdf (abgerufen am: 30.06.2023).
16. Novartis Pharma GmbH. (2023) Fachinformation Finlee® 10 mg. Stand: November 2023.
17. Novartis Pharma GmbH. (2024) Fachinformation Spexotras® 0,05 mg/ml. Stand: Januar 2024.
18. Perwein T, Giese B, Nussbaumer G, von Bueren AO, van Buijen M, Benesch M, et al. How I treat recurrent pediatric high-grade glioma (pHGG): a Europe-wide survey study. *Journal of Neuro-Oncology*. 2023;161(3):525-38.

19. Verschuur AC, Grill J, Lelouch-Tubiana A, Couanet D, Kalifa C, Vassal G. Temozolomide in paediatric high-grade glioma: a key for combination therapy? *Br J Cancer*. 2004;91(3):425-9.
20. Wen PY, Chang SM, Bent MJVd, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(21):2439-49.
21. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-72.
22. Wood MD, Beadling C, Neff T, Moore S, Harrington CA, Baird L, et al. Molecular profiling of pre- and post-treatment pediatric high-grade astrocytomas reveals acquired increased tumor mutation burden in a subset of recurrences. *Acta Neuropathol Commun*. 2023;11(1):143.
23. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7.
24. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
25. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ*. 2009;338:b1147.
26. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64.
27. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee WK, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol*. 2016;131(6):803-20.
28. Andrews LJ, Thornton ZA, Saincher SS, Yao IY, Dawson S, McGuinness LA, et al. Prevalence of BRAFV600 in glioma and use of BRAF Inhibitors in patients with BRAFV600 mutation-positive glioma: systematic review. *Neuro-Oncology*. 2021;24(4):528-40.
29. Jakacki RI, Cohen KJ, Buxton A, Krailo MD, Burger PC, Rosenblum MK, et al. Phase 2 study of concurrent radiotherapy and temozolomide followed by temozolomide and lomustine in the treatment of children with high-grade glioma: a report of the Children's Oncology Group ACNS0423 study. *Neuro-Oncology*. 2016;18(10):1442-50.
30. Hunger AG. (2020) Epidemiologische und klinische Charakterisierung von Langzeitüberlebenden mit hochgradigem Gliom im Kindes- und Jugendalter. Dissertation;

Georg-August-Universität Göttingen. Betreuer: Kramm C. Erschienen: 2021-08-30 <http://dx.doi.org/10.53846/goediss-8785> (abgerufen am 27.07.2022).

31. Napieralska A, Krzywon A, Mizia-Malarz A, Sosna-Zielińska J, Pawłowska E, Krawczyk MA, et al. High-Grade Gliomas in Children-A Multi-Institutional Polish Study. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9).
32. Li X, Li Y, Cao Y, Li P, Liang B, Sun J, et al. Risk of subsequent cancer among pediatric, adult and elderly patients following a primary diagnosis of glioblastoma multiforme: a population-based study of the SEER database. *International Journal of Neuroscience*. 2017;127(11):1005-11.
33. Ruttens D, Messiaen J, Ferster A, Piette C, Schiffers S, Van Damme A, et al. Retrospective study of diffuse intrinsic pontine glioma in the Belgian population: a 25 year experience. *J Neurooncol*. 2021;153(2):293-301.
34. Seidel C, von Bueren AO, Bojko S, Hoffmann M, Pietsch T, Gielen GH, et al. Concurrent radiotherapy with temozolomide vs. concurrent radiotherapy with a cisplatin-based polychemotherapy regimen : Acute toxicity in pediatric high-grade glioma patients. *Strahlenther Onkol*. 2018;194(3):215-24.
35. Fangusaro J. Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology. *Front Oncol*. 2012;2:105.
36. Rutkowski S, Gerber NU, von Hoff K, Gnekow A, Bode U, Graf N, et al. Treatment of early childhood medulloblastoma by postoperative chemotherapy and deferred radiotherapy. *Neuro-oncology*. 2009;11(2):201-10.
37. Novartis Pharma GmbH. (2024) pedGliom Endpunkte-Studien der in Deutschland zugelassenen Substanzen. Datum der Suche: 24.01.2024; Datenbanken: Embase, MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials.
38. Sturm D, Pfister SM, Jones DTW. Pediatric Gliomas: Current Concepts on Diagnosis, Biology, and Clinical Management. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(21):2370-7.
39. Mistry M, Zhukova N, Merico D, Rakopoulos P, Krishnatry R, Shago M, et al. BRAF mutation and CDKN2A deletion define a clinically distinct subgroup of childhood secondary high-grade glioma. *J Clin Oncol*. 2015;33(9):1015-22.
40. Mackay A, Burford A, Carvalho D, Izquierdo E, Fazal-Salom J, Taylor KR, et al. Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell*. 2017;32(4):520-37.e5.

41. Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, Capper D, et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. *Acta Neuropathologica*. 2015;129(5):669-78.
42. Zanella M, Pages M, Tauziède-Espariat A, Saffroy R, Puget S, Lacroix L, et al. Clinical, Imaging, Histopathological and Molecular Characterization of Anaplastic Ganglioglioma. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016;75(10):971-80.
43. Menzies AM, Long GV, Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma. *Drug Des Devel Ther*. 2012;6:391-405.
44. Thota R, Johnson DB, Sosman JA. Trametinib in the treatment of melanoma. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(5):735-47.
45. Vultur A, Villanueva J, Herlyn M. Targeting BRAF in advanced melanoma: a first step toward manageable disease. *Clin Cancer Res*. 2011;17(7):1658-63.
46. Hargrave DR, Terashima K, Hara J, Kordes UR, Upadhyaya SA, Sahm F, et al. Phase II Trial of Dabrafenib Plus Trametinib in Relapsed/Refractory BRAF V600-Mutant Pediatric High-Grade Glioma. *J Clin Oncol*. 2023;41(33):5174-83.
47. Bundesministerium für Gesundheit. (2010) 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/AM-NutzenV.pdf> (abgerufen am: 02.03.2024).
48. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2022) Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> (abgerufen am: 02.03.2024).
49. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). (2011) Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Stand: 21.11.2011. Verfügbar unter: https://www.iqwig.de/download/a10-05_rapid_report_version_1-1_surrogatendpunkte_in_der_onkologie.pdf?rev=185860 (abgerufen am: 02.03.2024).
50. European Medicines Agency (EMA). (2011) Meeting report on the paediatric high-grade glioma medicines expert workshop. 9 June 2011. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/report/meeting-report-paediatric-high-grade-glioma-medicines-expert-workshop_en.pdf (abgerufen am: 02.03.2024).
51. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2018) Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Alectinib (neues Anwendungsgebiet: Erstlinienbehandlung nicht-kleinzelliges

Lungenkarzinom). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-5066/2018-06-21_AM-RL-XII_Alectinib_D-326_TrG.pdf (abgerufen am: 02.03.2024).

52. European Medicines Agency (EMA). (2019) Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products. EMA/CHMP/205/95 Rev.6. 05 January 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf (abgerufen am 13.01.2023).

53. U.S. Department of Health and Human Services - Food and Drug Administration (FDA). (2018) Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/media/71195/download> (abgerufen am: 13.01.2023).

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). (2014) 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 - Vismodegib. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2671/2014-02-06_AM-RL-XII_Vismodegib_2013-08-15-D-069_TrG.pdf (abgerufen am: 12.03.2024).

55. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). (2018) Gliome niedrigen Malignitätsgrades im Kindes- und Jugendalter. S1-Leitlinie. Stand: 10/2018. AWMF- Registernummer: 025/024. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-0241_S1_Gliome_niedrigen_Malignit%C3%A4tsgrades_Kindesalter_Jugendalter_2018-11.pdf (abgerufen am: 12.03.2024).

56. Lamborn KR, Yung WK, Chang SM, Wen PY, Cloughesy TF, DeAngelis LM, et al. Progression-free survival: an important end point in evaluating therapy for recurrent high-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2008;10(2):162-70.

57. European Medicines Agency (EMA). (2016) Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man (EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2). London: European Medicines Agency. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/evaluation-anticancer-medicinal-products-man-appendix-4-condition-specific-guidance-revision-2_en.pdf (abgerufen am: 12.03.2024).

58. Wen PY, Chang SM, Van den Bent MJ, Vogelbaum MA, Macdonald DR, Lee EQ. Response Assessment in Neuro-Oncology Clinical Trials. *J Clin Oncol.* 2017;35(21):2439-49.

59. Novartis Pharma GmbH. (2023) Spexotras® (trametinib) powder for oral solution. Responses to Day 120 List of Questions – Clinical, Safety and Efficacy Document. .

60. Novartis Pharma GmbH. (2023) CDRB436G2201: Phase II open-label global study to evaluate the effect of dabrafenib in combination with trametinib in children and adolescent patients with BRAF V600 mutation positive Low Grade Glioma (LGG) or relapsed or refractory High Grade Glioma (HGG) Statistical Analysis Plan (SAP) for HGG cohort. Final CSR. Release date: 17-May-2023 Vertraulich.

61. Cefalo G, Massimino M, Ruggiero A, Barone G, Ridola V, Spreafico F, et al. Temozolomide is an active agent in children with recurrent medulloblastoma/primitive neuroectodermal tumor: an Italian multi-institutional phase II trial. *Neuro Oncol.* 2014;16(5):748-53.

62. 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 Public Health.* 2004;94(3):361-6.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²⁴] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²⁴ 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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations and Daily	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2024	
Zeitsegment	1946 to February 02, 2024	
Suchfilter	nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Brain Neoplasms/	173853
2	exp Glioma/	101490
3	exp Neoplasms, Neuroepithelial/	147303
4	(gliom* or hgg or glioblastom* or gangliogliom* or xanthoastrocytom* or astrocytom* or astroblastom* or oligodendrogliom* or oligoastrocytom* or ependymom* or ependymoblastom* or neurocytom* or neuroglia* or gbm or gliosarcom* or subependymom* or spongioblastom* or ponsglioma* or iponeurocytom* or medulloblastom* or "glia cell tumor" or "glia cell tumour" or "glioneuronal tumor" or "glioneuronal tumour" or "glioneuronal tumors" or "glioneuronal tumours" or "brain tumor" or "brain tumour" or "brain tumors" or "brain tumours" or "brain neoplasm" or "brain neoplasms" or "Central Nervous System Neoplasm" or "Central Nervous System Neoplasms" or "Central Nervous System tumor" or "Central Nervous System tumors" or "Central Nervous System tumour" or "Central Nervous System tumours" or "Choroid Plexus Neoplasm" or "Choroid Plexus Neoplasms" or "Neuroglial Tumor" or "Neuroglial Tumors" or "Neuroglial Tumour" or "Neuroglial Tumours" or "Intracranial Neoplasm" or "Intracranial Neoplasms").ti,ab.	166731
5	or/1-4	302737

6	exp Child/	2186504
7	exp Infant/	1266587
8	exp Pediatrics/	63237
9	exp Adolescent/	2234314
10	exp Young Adult/	1021223
11	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or newborn* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescenc* or (young\$2 adj4 adult\$1)).ti,ab.	2768754
12	or/6-11	5261359
13	and/5,12	80206
14	exp Proto-Oncogene Proteins B-raf/	12165
15	(braf or "b raf" or braf* or b-raf*).mp.	24340
16	or/14,15	24340
17	and/13,16	860
18	remove duplicates from 17	858

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2024	
Zeitsegment	1974 to 2024 February 02	
Suchfilter	nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp brain tumor/	229674
2	exp glioma/	180074
3	exp neuroepithelioma/	4403
4	(gliom* or hgg or glioblastom* or gangliogliom* or xanthoastrocytom* or astrocytom* or astroblastom* or oligodendrogliom* or oligoastrocytom* or ependymom* or ependymoblastom* or neurocytom* or neuroglia* or gbm or gliosarcom* or subependymom* or spongioblastom* or ponsglioma* or iponeurocytom* or medulloblastom* or "glia cell tumor" or "glia cell tumour" or "glioneuronal tumor" or "glioneuronal tumour" or "glioneuronal tumors" or "glioneuronal tumours" or "brain tumor" or "brain tumour" or "brain tumors" or "brain tumours" or "brain neoplasm" or "brain neoplasms" or "Central Nervous System Neoplasm" or "Central Nervous System Neoplasms" or "Central Nervous System tumor" or "Central Nervous System tumors" or "Central Nervous System tumour" or "Central Nervous System tumours" or "Choroid Plexus Neoplasm" or "Choroid Plexus Neoplasms" or "Neuroglial Tumor" or "Neuroglial Tumors" or "Neuroglial Tumour" or "Neuroglial Tumours" or "Intracranial Neoplasm" or "Intracranial Neoplasms").ti,ab.	236255

5	or/1-4	418058
6	exp child/	3157875
7	exp infant/	1158335
8	exp pediatrics/	129459
9	exp adolescent/	1815156
10	exp young adult/	534581
11	(juvenil* or child* or paediatr* or pediatr* or newborn* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen* or (young\$2 adj4 adult\$1)).ti,ab.	3478544
12	or/6,11	4449722
13	and/5,12	74534
14	exp B Raf kinase/	35528
15	(braf or "b raf" or braf* or b-raf*).mp.	55339
16	or/14,15	55339
17	and/13,16	2108
18	remove duplicates from 17	2080

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.02.2024	
Zeitsegment	1991 to December 2023	
Suchfilter	nicht zutreffend	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Brain Neoplasms/	2670
2	exp Glioma/	2067
3	exp Neoplasms, Neuroepithelial/	2385
4	(gliom* or hgg or glioblastom* or gangliogliom* or xanthoastrocytom* or astrocytom* or astroblastom* or oligodendrogliom* or oligoastrocytom* or ependymom* or ependymblastom* or neurocytom* or neuroglia* or gbm or gliosarcom* or subependymom* or spongioblastom* or ponsglioma* or iponeurocytom* or medulloblastom* or "glia cell tumor" or "glia cell tumour" or "glioneuronal tumor" or "glioneuronal tumour" or "glioneuronal tumors" or "glioneuronal tumours" or "brain tumor" or "brain tumour" or "brain tumors" or "brain tumours" or "brain neoplasm" or "brain neoplasms" or "Central Nervous System Neoplasm" or "Central Nervous System Neoplasms" or "Central Nervous System tumor" or "Central Nervous System tumors" or "Central Nervous System tumour" or "Central Nervous System tumours" or "Choroid Plexus Neoplasm" or "Choroid Plexus Neoplasms" or "Neuroglial Tumor" or	5602

	"Neuroglial Tumors" or "Neuroglial Tumour" or "Neuroglial Tumours" or "Intracranial Neoplasm" or "Intracranial Neoplasms").ti,ab.	
5	or/1-4	7178
6	exp Child/	77596
7	exp Infant/	41205
8	exp Pediatrics/	1177
9	exp Adolescent/	125451
10	exp Young Adult/	84940
11	(juvenil* or child* or paediatr* or pediater* or newborn* or boy\$1 or girl\$1 or adolescen* or infant* or schoolchild* or teen or teens or teenager* or pubert* or preteen* or preadolescen* or (young\$2 adj4 adult\$1)).ti,ab.	239345
12	or/6-11	377620
13	and/5,12	1687
14	exp Proto-Oncogene Proteins B-raf/	249
15	(braf or "b raf" or braf* or b-raf*).mp.	1838
16	or/14,15	1838
17	and/13,16	32
18	remove duplicates from 17	31

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/results/refine?show_xprt=Y
Datum der Suche	05.02.2024

Eingabeoberfläche	Expert Search
Suchstrategie	(AREA[ConditionSearch] (High Grade Glioma OR Glioma, Malignant OR Astrocytoma OR Glioblastoma OR Glioma OR Gliosarcoma OR Oligodendroglioma OR Oligoastrocytoma OR Ependymoma Malignant OR Ganglioglioma, Anaplastic OR Central Nervous System Neoplasms OR Brain Neoplasms OR Neuroepithelial Tumor OR Choroid Plexus Neoplasm OR Neuroglial Tumor OR Intracranial Neoplasm) OR glioma OR hgg OR glioblastoma OR ganglioglioma OR xanthoastrocytoma OR astrocytoma OR astroblastoma OR oligodendroglioma OR oligoastrocytoma OR ependymoma OR ependymoblastoma OR neurocytoma OR neuroglial OR gbm OR gliosarcoma OR subependymoma OR spongioblastoma OR ponsglioma OR iponeurocytoma OR medulloblastoma) AND (AREA[ConditionSearch] (Child, Only OR Pediatric Brain Tumor) OR children OR child OR paediatric OR paediatrics OR pediatric OR pediatrics OR juvenile OR adolescent OR adolescents OR adolescence OR newborn OR infant OR infants OR schoolchild OR teen OR teens OR teenager)
Treffer	1910

Studienregister	EU Clinical Trials Register
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	05.02.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	(glioma OR gliomas OR hgg OR glioblastoma OR glioblastomas OR ganglioglioma OR gangliogliomas OR xanthoastrocytoma OR xanthoastrocytomas OR astrocytoma OR astrocytomas OR astroblastoma OR astroblastomas OR oligodendroglioma OR oligodendrogliomas OR oligoastrocytoma OR oligoastrocytomas OR ependymoma OR ependymomas OR Gliosarcoma OR Gliosarcomas OR Ganglioglioma OR Gangliogliomas OR ependymoblastoma OR ependymoblastomas OR neurocytoma OR neurocytomas OR neuroglial OR gbm OR subependymoma OR subependymomas OR spongioblastoma OR spongioblastomas OR ponsglioma OR ponsgliomas OR iponeurocytoma OR iponeurocytomas OR medulloblastoma OR medulloblastomas OR "brain tumor" OR "brain tumour" OR "brain tumors" OR "brain tumours" OR "brain neoplasm" OR "brain neoplasms" OR "Central Nervous System Neoplasm" OR "Central Nervous System Neoplasms" OR "Central Nervous System tumor" OR "Central Nervous System tumors" OR "Central Nervous System tumour" OR "Central Nervous System tumours" OR "Choroid Plexus Neoplasm" OR "Choroid Plexus Neoplasms" OR "Neuroglial Tumor" OR "Neuroglial Tumors" OR "Neuroglial Tumour" OR "Neuroglial Tumours" OR "Intracranial Neoplasm" OR "Intracranial Neoplasms") AND (children OR child OR paediatric OR paediatrics OR pediatric OR pediatrics OR juvenile OR adolescent OR adolescents OR adolescence OR newborn OR infant OR infants OR schoolchild OR teen OR teens OR teenager)
Treffer	199

Aufgrund der eingeschränkten Möglichkeit zur Verknüpfung von Suchbegriffen im ICTRP-Studienregister wurden für jede Vergleichstherapie bzw. relevante Synonyme getrennte Suchen vorgenommen und danach die Treffer zusammengeführt und Dubletten identifiziert und entfernt.

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	05.02.2024
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie (1)	glioma OR gliomas OR hgg OR glioblastoma OR glioblastomas OR ganglioglioma OR gangliogliomas OR xanthoastrocytoma OR xanthoastrocytomas OR astrocytoma OR astrocytomas OR astroblastoma OR astroblastomas OR oligodendroglioma OR oligodendrogliomas OR oligoastrocytoma OR oligoastrocytomas OR ependymoma OR ependymomas OR Gliosarcoma OR Gliosarcomas OR Ganglioglioma OR Gangliogliomas OR ependymblastoma OR ependymblastomas OR neurocytoma OR neurocytomas OR neuroglial OR gbm OR subependymoma OR subependymomas OR spongioblastoma OR spongioblastomas OR ponsglioma OR ponsgliomas OR iponeurocytoma OR iponeurocytomas OR medulloblastoma OR medulloblastomas OR "brain tumor" OR "brain tumour" OR "brain tumors" OR "brain tumours" OR "brain neoplasm" OR "brain neoplasms" OR "Central Nervous System Neoplasm" OR "Central Nervous System Neoplasms" OR "Central Nervous System tumor" OR "Central Nervous System tumors" OR "Central Nervous System tumour" OR "Central Nervous System tumours" OR "Choroid Plexus Neoplasm" OR "Choroid Plexus Neoplasms" OR "Neuroglial Tumor" OR "Neuroglial Tumors" OR "Neuroglial Tumour" OR "Neuroglial Tumours" OR "Intracranial Neoplasm" OR "Intracranial Neoplasms" AND Search for <i>clinical trials in children</i>
Treffer (1)	1051
Suchstrategie (2)	children AND glioma OR children AND gliomas OR children AND hgg OR children AND glioblastoma OR children AND glioblastomas OR children AND ganglioglioma OR children AND gangliogliomas OR children AND xanthoastrocytoma OR children AND xanthoastrocytomas OR children AND astrocytoma OR children AND astrocytomas OR children AND astroblastoma OR children AND astroblastomas OR children AND oligodendroglioma OR children AND oligodendrogliomas OR children AND oligoastrocytoma OR children AND oligoastrocytomas OR children AND ependymoma OR children AND ependymomas OR children AND Gliosarcoma OR children AND Gliosarcomas OR children AND Ganglioglioma OR children AND Gangliogliomas OR children AND "brain tumor" OR children AND "brain tumour" OR children AND "brain tumors" OR children AND "brain tumours" OR children AND "brain neoplasm" OR children AND "brain neoplasms" OR children AND "Central Nervous System Neoplasm" OR children AND "Central Nervous System Neoplasms" OR children AND "Central Nervous System tumor" OR children AND "Central Nervous System tumors" OR children AND "Central Nervous

	System tumour" OR children AND "Central Nervous System tumours" OR children AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR children AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR children AND "Neuroglial Tumor" OR children AND "Neuroglial Tumors" OR children AND "Neuroglial Tumour" OR children AND "Neuroglial Tumours" OR children AND "Intracranial Neoplasm" OR children AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (2)	437
Suchstrategie (3)	child AND glioma OR child AND gliomas OR child AND hgg OR child AND glioblastoma OR child AND glioblastomas OR child AND ganglioglioma OR child AND gangliogliomas OR child AND xanthoastrocytoma OR child AND xanthoastrocytomas OR child AND astrocytoma OR child AND astrocytomas OR child AND astroblastoma OR child AND astroblastomas OR child AND oligodendroglioma OR child AND oligodendrogliomas OR child AND oligoastrocytoma OR child AND oligoastrocytomas OR child AND ependymoma OR child AND ependymomas OR child AND Gliosarcoma OR child AND Gliosarcomas OR child AND Ganglioglioma OR child AND Gangliogliomas OR child AND "brain tumor" OR child AND "brain tumour" OR child AND "brain tumors" OR child AND "brain tumours" OR child AND "brain neoplasm" OR child AND "brain neoplasms" OR child AND "Central Nervous System Neoplasm" OR child AND "Central Nervous System Neoplasms" OR child AND "Central Nervous System tumor" OR child AND "Central Nervous System tumors" OR child AND "Central Nervous System tumour" OR child AND "Central Nervous System tumours" OR child AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR child AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR child AND "Neuroglial Tumor" OR child AND "Neuroglial Tumors" OR child AND "Neuroglial Tumour" OR child AND "Neuroglial Tumours" OR child AND "Intracranial Neoplasm" OR child AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (3)	8
Suchstrategie (4)	paediatric AND glioma OR paediatric AND gliomas OR paediatric AND hgg OR paediatric AND glioblastoma OR paediatric AND glioblastomas OR paediatric AND ganglioglioma OR paediatric AND gangliogliomas OR paediatric AND xanthoastrocytoma OR paediatric AND xanthoastrocytomas OR paediatric AND astrocytoma OR paediatric AND astrocytomas OR paediatric AND astroblastoma OR paediatric AND astroblastomas OR paediatric AND oligodendroglioma OR paediatric AND oligodendrogliomas OR paediatric AND oligoastrocytoma OR paediatric AND oligoastrocytomas OR paediatric AND ependymoma OR paediatric AND ependymomas OR paediatric AND Gliosarcoma OR paediatric AND Gliosarcomas OR paediatric AND Ganglioglioma OR paediatric AND Gangliogliomas OR paediatric AND "brain tumor" OR paediatric AND "brain tumour" OR paediatric AND "brain tumors" OR paediatric AND "brain tumours" OR paediatric AND "brain neoplasm" OR paediatric AND "brain neoplasms" OR paediatric AND "Central Nervous System Neoplasm" OR paediatric AND "Central Nervous System Neoplasms" OR paediatric AND "Central Nervous System tumor" OR paediatric AND "Central Nervous System tumors" OR paediatric AND "Central Nervous System tumour" OR paediatric AND "Central Nervous System tumours" OR paediatric AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR paediatric AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR paediatric AND "Neuroglial Tumor" OR paediatric AND "Neuroglial Tumors" OR paediatric AND "Neuroglial Tumour" OR paediatric AND "Neuroglial Tumours" OR paediatric AND "Intracranial Neoplasm" OR paediatric AND "Intracranial Neoplasms"

Treffer (4)	36
Suchstrategie (5)	paediatrics AND glioma OR paediatrics AND gliomas OR paediatrics AND hgg OR paediatrics AND glioblastoma OR paediatrics AND glioblastomas OR paediatrics AND ganglioglioma OR paediatrics AND gangliogliomas OR paediatrics AND xanthoastrocytoma OR paediatrics AND xanthoastrocytomas OR paediatrics AND astrocytoma OR paediatrics AND astrocytomas OR paediatrics AND astroblastoma OR paediatrics AND astroblastomas OR paediatrics AND oligodendroglioma OR paediatrics AND oligodendrogliomas OR paediatrics AND oligoastrocytoma OR paediatrics AND oligoastrocytomas OR paediatrics AND ependymoma OR paediatrics AND ependymomas OR paediatrics AND Gliosarcoma OR paediatrics AND Gliosarcomas OR paediatrics AND Ganglioglioma OR paediatrics AND Gangliogliomas OR paediatrics AND "brain tumor" OR paediatrics AND "brain tumour" OR paediatrics AND "brain tumors" OR paediatrics AND "brain tumours" OR paediatrics AND "brain neoplasm" OR paediatrics AND "brain neoplasms" OR paediatrics AND "Central Nervous System Neoplasm" OR paediatrics AND "Central Nervous System Neoplasms" OR paediatrics AND "Central Nervous System tumor" OR paediatrics AND "Central Nervous System tumors" OR paediatrics AND "Central Nervous System tumour" OR paediatrics AND "Central Nervous System tumours" OR paediatrics AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR paediatrics AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR paediatrics AND "Neuroglial Tumor" OR paediatrics AND "Neuroglial Tumors" OR paediatrics AND "Neuroglial Tumour" OR paediatrics AND "Neuroglial Tumours" OR paediatrics AND "Intracranial Neoplasm" OR paediatrics AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (5)	1
Suchstrategie (6)	pediatric AND glioma OR pediatric AND gliomas OR pediatric AND hgg OR pediatric AND glioblastoma OR pediatric AND glioblastomas OR pediatric AND ganglioglioma OR pediatric AND gangliogliomas OR pediatric AND xanthoastrocytoma OR pediatric AND xanthoastrocytomas OR pediatric AND astrocytoma OR pediatric AND astrocytomas OR pediatric AND astroblastoma OR pediatric AND astroblastomas OR pediatric AND oligodendroglioma OR pediatric AND oligodendrogliomas OR pediatric AND oligoastrocytoma OR pediatric AND oligoastrocytomas OR pediatric AND ependymoma OR pediatric AND ependymomas OR pediatric AND Gliosarcoma OR pediatric AND Gliosarcomas OR pediatric AND Ganglioglioma OR pediatric AND Gangliogliomas OR pediatric AND "brain tumor" OR pediatric AND "brain tumour" OR pediatric AND "brain tumors" OR pediatric AND "brain tumours" OR pediatric AND "brain neoplasm" OR pediatric AND "brain neoplasms" OR pediatric AND "Central Nervous System Neoplasm" OR pediatric AND "Central Nervous System Neoplasms" OR pediatric AND "Central Nervous System tumor" OR pediatric AND "Central Nervous System tumors" OR pediatric AND "Central Nervous System tumour" OR pediatric AND "Central Nervous System tumours" OR pediatric AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR pediatric AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR pediatric AND "Neuroglial Tumor" OR pediatric AND "Neuroglial Tumors" OR pediatric AND "Neuroglial Tumour" OR pediatric AND "Neuroglial Tumours" OR pediatric AND "Intracranial Neoplasm" OR pediatric AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (6)	412

Suchstrategie (7)	pediatrics AND glioma OR pediatrics AND gliomas OR pediatrics AND hgg OR pediatrics AND glioblastoma OR pediatrics AND glioblastomas OR pediatrics AND ganglioglioma OR pediatrics AND gangliogliomas OR pediatrics AND xanthoastrocytoma OR pediatrics AND xanthoastrocytomas OR pediatrics AND astrocytoma OR pediatrics AND astrocytomas OR pediatrics AND astroblastoma OR pediatrics AND astroblastomas OR pediatrics AND oligodendroglioma OR pediatrics AND oligodendrogliomas OR pediatrics AND oligoastrocytoma OR pediatrics AND oligoastrocytomas OR pediatrics AND ependymoma OR pediatrics AND ependymomas OR pediatrics AND Gliosarcoma OR pediatrics AND Gliosarcomas OR pediatrics AND Ganglioglioma OR pediatrics AND Gangliogliomas OR pediatrics AND "brain tumor" OR pediatrics AND "brain tumour" OR pediatrics AND "brain tumors" OR pediatrics AND "brain tumours" OR pediatrics AND "brain neoplasm" OR pediatrics AND "brain neoplasms" OR pediatrics AND "Central Nervous System Neoplasm" OR pediatrics AND "Central Nervous System Neoplasms" OR pediatrics AND "Central Nervous System tumor" OR pediatrics AND "Central Nervous System tumors" OR pediatrics AND "Central Nervous System tumour" OR pediatrics AND "Central Nervous System tumours" OR pediatrics AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR pediatrics AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR pediatrics AND "Neuroglial Tumor" OR pediatrics AND "Neuroglial Tumors" OR pediatrics AND "Neuroglial Tumour" OR pediatrics AND "Neuroglial Tumours" OR pediatrics AND "Intracranial Neoplasm" OR pediatrics AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (7)	7
Suchstrategie (8)	juvenile AND glioma OR juvenile AND gliomas OR juvenile AND hgg OR juvenile AND glioblastoma OR juvenile AND glioblastomas OR juvenile AND ganglioglioma OR juvenile AND gangliogliomas OR juvenile AND xanthoastrocytoma OR juvenile AND xanthoastrocytomas OR juvenile AND astrocytoma OR juvenile AND astrocytomas OR juvenile AND astroblastoma OR juvenile AND astroblastomas OR juvenile AND oligodendroglioma OR juvenile AND oligodendrogliomas OR juvenile AND oligoastrocytoma OR juvenile AND oligoastrocytomas OR juvenile AND ependymoma OR juvenile AND ependymomas OR juvenile AND Gliosarcoma OR juvenile AND Gliosarcomas OR juvenile AND Ganglioglioma OR juvenile AND Gangliogliomas OR juvenile AND "brain tumor" OR juvenile AND "brain tumour" OR juvenile AND "brain tumors" OR juvenile AND "brain tumours" OR juvenile AND "brain neoplasm" OR juvenile AND "brain neoplasms" OR juvenile AND "Central Nervous System Neoplasm" OR juvenile AND "Central Nervous System Neoplasms" OR juvenile AND "Central Nervous System tumor" OR juvenile AND "Central Nervous System tumors" OR juvenile AND "Central Nervous System tumour" OR juvenile AND "Central Nervous System tumours" OR juvenile AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR juvenile AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR juvenile AND "Neuroglial Tumor" OR juvenile AND "Neuroglial Tumors" OR juvenile AND "Neuroglial Tumour" OR juvenile AND "Neuroglial Tumours" OR juvenile AND "Intracranial Neoplasm" OR juvenile AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (8)	5

Suchstrategie (9)	adolescent AND glioma OR adolescent AND gliomas OR adolescent AND hgg OR adolescent AND glioblastoma OR adolescent AND glioblastomas OR adolescent AND ganglioglioma OR adolescent AND gangliogliomas OR adolescent AND xanthoastrocytoma OR adolescent AND xanthoastrocytomas OR adolescent AND astrocytoma OR adolescent AND astrocytomas OR adolescent AND astroblastoma OR adolescent AND astroblastomas OR adolescent AND oligodendroglioma OR adolescent AND oligodendrogliomas OR adolescent AND oligoastrocytoma OR adolescent AND oligoastrocytomas OR adolescent AND ependymoma OR adolescent AND ependymomas OR adolescent AND Gliosarcoma OR adolescent AND Gliosarcomas OR adolescent AND Ganglioglioma OR adolescent AND Gangliogliomas OR adolescent AND "brain tumor" OR adolescent AND "brain tumour" OR adolescent AND "brain tumors" OR adolescent AND "brain tumours" OR adolescent AND "brain neoplasm" OR adolescent AND "brain neoplasms" OR adolescent AND "Central Nervous System Neoplasm" OR adolescent AND "Central Nervous System Neoplasms" OR adolescent AND "Central Nervous System tumor" OR adolescent AND "Central Nervous System tumors" OR adolescent AND "Central Nervous System tumour" OR adolescent AND "Central Nervous System tumours" OR adolescent AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR adolescent AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR adolescent AND "Neuroglial Tumor" OR adolescent AND "Neuroglial Tumors" OR adolescent AND "Neuroglial Tumour" OR adolescent AND "Neuroglial Tumours" OR adolescent AND "Intracranial Neoplasm" OR adolescent AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (9)	20
Suchstrategie (10)	adolescents AND glioma OR adolescents AND gliomas OR adolescents AND hgg OR adolescents AND glioblastoma OR adolescents AND glioblastomas OR adolescents AND ganglioglioma OR adolescents AND gangliogliomas OR adolescents AND xanthoastrocytoma OR adolescents AND xanthoastrocytomas OR adolescents AND astrocytoma OR adolescents AND astrocytomas OR adolescents AND astroblastoma OR adolescents AND astroblastomas OR adolescents AND oligodendroglioma OR adolescents AND oligodendrogliomas OR adolescents AND oligoastrocytoma OR adolescents AND oligoastrocytomas OR adolescents AND ependymoma OR adolescents AND ependymomas OR adolescents AND Gliosarcoma OR adolescents AND Gliosarcomas OR adolescents AND Ganglioglioma OR adolescents AND Gangliogliomas OR adolescents AND "brain tumor" OR adolescents AND "brain tumour" OR adolescents AND "brain tumors" OR adolescents AND "brain tumours" OR adolescents AND "brain neoplasm" OR adolescents AND "brain neoplasms" OR adolescents AND "Central Nervous System Neoplasm" OR adolescents AND "Central Nervous System Neoplasms" OR adolescents AND "Central Nervous System tumor" OR adolescents AND "Central Nervous System tumors" OR adolescents AND "Central Nervous System tumour" OR adolescents AND "Central Nervous System tumours" OR adolescents AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR adolescents AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR adolescents AND "Neuroglial Tumor" OR adolescents AND "Neuroglial Tumors" OR adolescents AND "Neuroglial Tumour" OR adolescents AND "Neuroglial Tumours" OR adolescents AND "Intracranial Neoplasm" OR adolescents AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (10)	69

Suchstrategie (11)	adolescence AND glioma OR adolescence AND gliomas OR adolescence AND hgg OR adolescence AND glioblastoma OR adolescence AND glioblastomas OR adolescence AND ganglioglioma OR adolescence AND gangliogliomas OR adolescence AND xanthoastrocytoma OR adolescence AND xanthoastrocytomas OR adolescence AND astrocytoma OR adolescence AND astrocytomas OR adolescence AND astroblastoma OR adolescence AND astroblastomas OR adolescence AND oligodendroglioma OR adolescence AND oligodendrogliomas OR adolescence AND oligoastrocytoma OR adolescence AND oligoastrocytomas OR adolescence AND ependymoma OR adolescence AND ependymomas OR adolescence AND Gliosarcoma OR adolescence AND Gliosarcomas OR adolescence AND Ganglioglioma OR adolescence AND Gangliogliomas OR adolescence AND "brain tumor" OR adolescence AND "brain tumour" OR adolescence AND "brain tumors" OR adolescence AND "brain tumours" OR adolescence AND "brain neoplasm" OR adolescence AND "brain neoplasms" OR adolescence AND "Central Nervous System Neoplasm" OR adolescence AND "Central Nervous System Neoplasms" OR adolescence AND "Central Nervous System tumor" OR adolescence AND "Central Nervous System tumors" OR adolescence AND "Central Nervous System tumour" OR adolescence AND "Central Nervous System tumours" OR adolescence AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR adolescence AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR adolescence AND "Neuroglial Tumor" OR adolescence AND "Neuroglial Tumors" OR adolescence AND "Neuroglial Tumour" OR adolescence AND "Neuroglial Tumours" OR adolescence AND "Intracranial Neoplasm" OR adolescence AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (11)	2
Suchstrategie (12)	infant AND glioma OR infant AND gliomas OR infant AND hgg OR infant AND glioblastoma OR infant AND glioblastomas OR infant AND ganglioglioma OR infant AND gangliogliomas OR infant AND xanthoastrocytoma OR infant AND xanthoastrocytomas OR infant AND astrocytoma OR infant AND astrocytomas OR infant AND astroblastoma OR infant AND astroblastomas OR infant AND oligodendroglioma OR infant AND oligodendrogliomas OR infant AND oligoastrocytoma OR infant AND oligoastrocytomas OR infant AND ependymoma OR infant AND ependymomas OR infant AND Gliosarcoma OR infant AND Gliosarcomas OR infant AND Ganglioglioma OR infant AND Gangliogliomas OR infant AND "brain tumor" OR infant AND "brain tumour" OR infant AND "brain tumors" OR infant AND "brain tumours" OR infant AND "brain neoplasm" OR infant AND "brain neoplasms" OR infant AND "Central Nervous System Neoplasm" OR infant AND "Central Nervous System Neoplasms" OR infant AND "Central Nervous System tumor" OR infant AND "Central Nervous System tumors" OR infant AND "Central Nervous System tumour" OR infant AND "Central Nervous System tumours" OR infant AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR infant AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR infant AND "Neuroglial Tumor" OR infant AND "Neuroglial Tumors" OR infant AND "Neuroglial Tumour" OR infant AND "Neuroglial Tumours" OR infant AND "Intracranial Neoplasm" OR infant AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (12)	1

Suchstrategie (13)	infants AND glioma OR infants AND gliomas OR infants AND hgg OR infants AND glioblastoma OR infants AND glioblastomas OR infants AND ganglioglioma OR infants AND gangliogliomas OR infants AND xanthoastrocytoma OR infants AND xanthoastrocytomias OR infants AND astrocytoma OR infants AND astrocytomias OR infants AND astroblastoma OR infants AND astroblastomas OR infants AND oligodendroglioma OR infants AND oligodendrogliomas OR infants AND oligoastrocytoma OR infants AND oligoastrocytomias OR infants AND ependymoma OR infants AND ependymomas OR infants AND Gliosarcoma OR infants AND Gliosarcomias OR infants AND Ganglioglioma OR infants AND Gangliogliomas OR infants AND "brain tumor" OR infants AND "brain tumour" OR infants AND "brain tumors" OR infants AND "brain tumours" OR infants AND "brain neoplasm" OR infants AND "brain neoplasms" OR infants AND "Central Nervous System Neoplasm" OR infants AND "Central Nervous System Neoplasms" OR infants AND "Central Nervous System tumor" OR infants AND "Central Nervous System tumors" OR infants AND "Central Nervous System tumour" OR infants AND "Central Nervous System tumours" OR infants AND "Choroid Plexus Neoplasm" OR infants AND "Choroid Plexus Neoplasms" OR infants AND "Neuroglial Tumor" OR infants AND "Neuroglial Tumors" OR infants AND "Neuroglial Tumour" OR infants AND "Neuroglial Tumours" OR infants AND "Intracranial Neoplasm" OR infants AND "Intracranial Neoplasms"
Treffer (13)	4
Treffer Gesamt	2053
Dubletten	902
Treffer Gesamt ohne Dubletten	1151

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

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund
1	Bennebroek CA, Schouten CR, Montauban-van SMC, Saeed P, Porro GL, et al. Treatment evaluation by volumetric segmentation in pediatric optic pathway glioma: evaluation of the effect of bevacizumab on intra-tumor components. J Neurooncol. 2024;166(1):79-87	A1
2	Parisi R, Patel RR, Rood G, Bowden A, Turco G, et al. Multi-institution analysis of tumor mutational burden and outcomes in pediatric central nervous system tumor patients. Pediatr Blood Cancer. 2023;70(3):e30139	A4
3	Nelson BE, Roszik J, Janku F, Hong DS, Kato S, et al. BRAF v600E-mutant cancers treated with vemurafenib alone or in combination with everolimus, sorafenib, or crizotinib or with paclitaxel and carboplatin (VEM-PLUS) study. NPJ Precis Oncol. 2023;7(1):19	A1
4	Bouffet E, Hansford JR, Garre ML, Hara J, Plant-Fox A, et al. Dabrafenib plus Trametinib in Pediatric Glioma with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med. 2023;389(12):1108-1120	A1
5	Gestrich C, Grieco K, Lidov HG, Baird LC, Fehnel KP, et al. H3K27-altered diffuse midline gliomas with MAPK pathway alterations: Prognostic and therapeutic implications. J Neuropathol Exp Neurol. 2023;83(1):30-35	A4

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund
6	Bouffet E, Geoerger B, Moertel C, Whitlock JA, Aerts I, et al. Efficacy and Safety of Trametinib Monotherapy or in Combination With Dabrafenib in Pediatric BRAF V600-Mutant Low-Grade Glioma. <i>J Clin Oncol</i> . 2023;41(3):664-674	A1
7	Berlanga P, Ndounga-Diakou LA, Aerts I, Corradini N, Ducassou S, et al. Measuring Safety and Outcomes for the Use of Compassionate and Off-Label Therapies for Children, Adolescents, and Young Adults With Cancer in the SACHA-France Study. <i>JAMA Netw Open</i> . 2023;6(7):e2321568	A1
8	Zuo P, Li T, Sun T, Wu W, Wang Y, et al. Clinical features and surgical outcomes of high grade pleomorphic xanthoastrocytomas: a single-center experience with a systematic review. <i>Front Oncol</i> . 2023;13:1193611	A1
9	AlShail E, Alahmari AN, Dababo AAM, Alsagob M, Al-Hindi H, et al. A molecular study of pediatric pilomyxoid and pilocytic astrocytomas: Genome-wide copy number screening, retrospective analysis of clinicopathological features and long-term clinical outcome. <i>Front Oncol</i> . 2023;13:1034292	A4
10	Zhang H, Ma XJ, Xiang XP, Wang QY, Tang JL, et al. Clinical, Morphological, and Molecular Study on Grade 2 and 3 Pleomorphic Xanthoastrocytoma. <i>Curr Oncol</i> . 2023;30(2):2405-2416	A4
11	Guidi M, Giunti L, Buccoliero AM, Fonte C, Scoccianti S, et al. Brief report: pediatric high-grade gliomas treated with vinorelbine and valproic acid added to temozolomide. <i>Am J Cancer Res</i> . 2023;13(8):3668-3678	A1
12	Sridhar S, Paul MR, Yeh-Nayre L, Khanna PC, Elster J, et al. Single-agent Bevacizumab in the Treatment of Symptomatic Newly Diagnosed and Recurrent/Refractory Pediatric Cervicomedullary Brainstem Low-grade Gliomas: A Single Institutional Experience. <i>J Pediatr Hematol Oncol</i> . 2023;45(1):e21-e25	A1
13	Del Baldo G, Carai A, Abbas R, Cacchione A, Vinci M, et al. Targeted therapy for pediatric diffuse intrinsic pontine glioma: a single-center experience. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2022;14:17588359221113693	A1
14	Yu L, Liu J, Luo M, Lin D, Wu L, et al. Diagnosis and outcomes of pediatric central nervous system tumors in China: a single-center retrospective analysis from 2015 to 2020. <i>Pediatr Med</i> . 2022;5:22	A1
15	Leclerc A, Le H-RE, Faisant M, Bernard AL, Emery E, et al. Ganglioglioma revealed by spontaneous intracerebral hematoma: A cohort study. <i>Neurochirurgie</i> . 2022;68(5):e8-e15	A1
16	Haizel-Cobbina J, Thakkar R, Richard K, Du L, Levine A, et al. Clinical and molecular features of disseminated pediatric low-grade glioma and glioneuronal tumors: a systematic review and survival analysis. <i>Neurooncol Adv</i> . 2022;4(1):vdac122	A1
17	Kata K, Rodriguez-Quintero JC, Arevalo OD, Zhang JJ, Bhattacharjee MB, et al. BRAF/MEK Dual Inhibitors Therapy in Progressive and Anaplastic Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Case Series and Literature Review. <i>J Natl Compr Canc Netw</i> . 2022;20(11):1193-1202.e6	A4
18	Garcia MR, Feng Y, Vasudevaraja V, Galbraith K, Serrano J, et al. Clinical, Pathological, and Molecular Characteristics of Diffuse Spinal Cord Gliomas. <i>J Neuropathol Exp Neurol</i> . 2022;81(11):865-872	A4
19	Gandham EJ, Goyal-Honavar A, Beno D, Pai R, Balakrishnan R, et al. Impact of Grade on Survival in Pleomorphic Xanthoastrocytoma and Low Prevalence of BRAF V600E Mutation. <i>World Neurosurg</i> . 2022;164:e922-e928	A1

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund
20	Andrews LJ, Thornton ZA, Saincher SS, Yao IY, Dawson S, et al. Prevalence of BRAFV600 in glioma and use of BRAF Inhibitors in patients with BRAFV600 mutation-positive glioma: systematic review. <i>Neuro Oncol.</i> 2022;24(4):528-540	A7
21	Rosenberg T, Yeo KK, Mauguen A, Alexandrescu S, Prabhu SP, et al. Upfront Molecular Targeted Therapy for the Treatment of BRAF-Mutant Pediatric High-Grade Glioma. <i>Neuro Oncol.</i> 2022;24(11):1964-1975	A1
22	Wen PY, Stein A, van dBM, De GJ, Wick A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2022;23(1):53-64	A1
23	Eckstein OS, Allen CE, Williams PM, Roy-Chowdhuri S, Patton DR, et al. Phase II Study of Selumetinib in Children and Young Adults With Tumors Harboring Activating Mitogen-Activated Protein Kinase Pathway Genetic Alterations: Arm E of the NCI-COG Pediatric MATCH Trial. <i>J Clin Oncol.</i> 2022;40(20):2235-2245	A1
24	Del Baldo G, Cacchione A, Dell'Anna VA, Merli P, Colafati GS, et al. Rethinking the Management of Optic Pathway Gliomas: A Single Center Experience. <i>Front Surg.</i> 2022;9:890875	A1
25	Rios JD, Velummailum R, Bennett J, Nobre L, Tsang DS, et al. Clinical and economic impact of molecular testing for BRAF fusion in pediatric low-grade Glioma. <i>BMC Pediatr.</i> 2022;22(1):13	A1
26	Armas Melián K, Delgado López FJ, Medina Imbroda JM, Rodríguez Betancor D, Rodríguez Pons D. Intramedullary spinal cord ganglioglioma: Case report and comparative literature review. <i>Neurocirugia (Astur:Engl Ed).</i> 2021;32(3):124-133	A4
27	Sun K, Zhou X, Li T, Zuo M, Li J, et al. Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of epithelioid glioblastoma. <i>Neurosurg Rev.</i> 2021;44(6):3335-3348	A4
28	Guidi M, Giunti L, Buccoliero AM, Caporalini C, Censullo ML, et al. Genetic signature and treatment of pediatric high-grade glioma. <i>Mol Clin Oncol.</i> 2021;14(4):70	A4
29	Warriner E, Fernandez PN, Freytes C, Sampor C, Oller A, et al. Terapias dirigidas con inhibidores del BRAF en gliomas pediátricos de alto y bajo grado con la mutación BRAFV600E. Experiencia del Hospital Prof. Dr. Juan P. Garrahan [Targeted therapies with BRAF inhibitors for pediatric low- and high-grade gliomas with BRAFv600e mutation. Prof. Dr. Juan P. Garrahan Hospital experience]. <i>Medicina (B Aires).</i> 2021;81(5):791-799	A4
30	Moorman B, Barbour M and Huang MA Current Salvage Treatment Strategies for Younger Children (<10 y of Age) With Progressive Low-grade Glioma After Initial Chemotherapy in North America: A Web-based Survey. <i>J Pediatr Hematol Oncol.</i> 2021;43(1):e141-e145	A1
31	Perez JPM, Muchart J, Lopez VSM, Capella MS, Salvador N, et al. Targeted therapy for pediatric low-grade glioma. <i>Childs Nerv Syst.</i> 2021;37(8):2511-2520	A1
32	Vaubel R, Zschoernack V, Tran QT, Jenkins S, Caron A, et al. Biology and grading of pleomorphic xanthoastrocytoma-what have we learned about it? <i>Brain Pathol.</i> 2021;31(1):20-32	A4
33	Chatterjee D, Radotra BD, Aggarwal D, Madan R and Gupta SK Analysis of 24 cases of epithelioid glioblastoma: Experience from a tertiary centre of North India. <i>Ann Diagn Pathol.</i> 2021;50:151679	A4

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund
34	Dorfer C, Czech T, Gojo J, Hosmann A, Peyrl A, et al. Infiltrative gliomas of the thalamus in children: the role of surgery in the era of H3 K27M mutant midline gliomas. <i>Acta Neurochir (Wien)</i> . 2021;163(7):2025-2035	A1
35	Nicolaides T, Nazemi KJ, Crawford J, Kilburn L, Minturn J, et al. Phase I study of vemurafenib in children with recurrent or progressive BRAFV600E mutant brain tumors: Pacific Pediatric Neuro-Oncology Consortium study (PNOC-002). <i>Oncotarget</i> . 2020;11(21):1942-1952	A4
36	Acharya S, Liu JF, Tatevossian RG, Chiang J, Qaddoumi I, et al. Risk stratification in pediatric low-grade glioma and glioneuronal tumor treated with radiation therapy: an integrated clinicopathologic and molecular analysis. <i>Neuro Oncol</i> . 2020;22(8):1203-1213	A1
37	Tang K, Kurland D, Vasudevaraja V, Serrano J, Delorenzo M, et al. Exploring DNA Methylation for Prognosis and Analyzing the Tumor Microenvironment in Pleomorphic Xanthoastrocytoma. <i>J Neuropathol Exp Neurol</i> . 2020;79(8):880-890	A4
38	Selt F, van TCM, Bison B, Sievers P, Harting I, et al. Response to trametinib treatment in progressive pediatric low-grade glioma patients. <i>J Neurooncol</i> . 2020;149(3):499-510	A1
39	Manoharan N, Choi J, Chordas C, Zimmerman MA, Scully J, et al. Trametinib for the treatment of recurrent/progressive pediatric low-grade glioma. <i>J Neurooncol</i> . 2020;149(2):253-262	A1
40	Nellan A, Wright E, Campbell K, Davies KD, Donson AM, et al. Retrospective analysis of combination carboplatin and vinblastine for pediatric low-grade glioma. <i>J Neurooncol</i> . 2020;148(3):569-575	A1
41	Nobre L, Zapotocky M, Ramaswamy V, Ryall S, Bennett J, et al. Outcomes of BRAF V600E Pediatric Gliomas Treated With Targeted BRAF Inhibition. <i>JCO Precis Oncol</i> . 2020;4:561-571	A2
42	Sen S, Tanaka R, Khatua S, Zaky W, Janku F, et al. Dual inhibition of BRAF and mTOR in BRAF V600E -mutant pediatric, adolescent, and young adult brain tumors. <i>Cold Spring Harb Mol Case Stud</i> . 2020;6(4):a005041	A1
43	Subbiah V, Puzanov I, Blay JY, Chau I, Lockhart AC, et al. Pan-Cancer Efficacy of Vemurafenib in BRAF V600-Mutant Non-Melanoma Cancers. <i>Cancer Discov</i> . 2020;10(5):657-663	A1
44	Dufour C, Perbet R, Leblond P, Vasseur R, Stechly L, et al. Identification of prognostic markers in diffuse midline gliomas H3K27M-mutant. <i>Brain Pathol</i> . 2020;30(1):179-190	A1
45	Lu VM, George ND, Brown DA, Akinduro OO, Raghunathan A, et al. Confirming Diagnosis and Effective Treatment for Rare Epithelioid Glioblastoma Variant: An Integrated Survival Analysis of the Literature. <i>World Neurosurg</i> . 2019;131:243-251.e2	A4
46	Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young PT, Wu S, Ligon AH, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2019;20(7):1011-1022	A1
47	Hargrave DR, Bouffet E, Tabori U, Broniscer A, Cohen KJ, et al. Efficacy and Safety of Dabrafenib in Pediatric Patients with BRAF V600 Mutation-Positive Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma: Results from a Phase I/IIa Study. <i>Clin Cancer Res</i> . 2019;25(24):7303-7311	A1
48	Kieran MW, Georger B, Dunkel IJ, Broniscer A, Hargrave D, et al. A Phase I and Pharmacokinetic Study of Oral Dabrafenib in Children and Adolescent	A5

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund
	Patients with Recurrent or Refractory BRAF V600 Mutation-Positive Solid Tumors. Clin Cancer Res. 2019;25(24):7294-7302	
49	Zhukova N, Rajagopal R, Lam A, Coleman L, Shipman P, et al. Use of bevacizumab as a single agent or in adjunct with traditional chemotherapy regimens in children with unresectable or progressive low-grade glioma. Cancer Med. 2019;8(1):40-50	A1
50	Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP, Ngo HTT, Pham TQ, et al. BRAF Mutation is Associated with an Improved Survival in Glioma-a Systematic Review and Meta-analysis. Mol Neurobiol. 2018;55(5):3718-3724	A7
51	Li YX, Aibaidula A, Shi Z, Chen H, Li KK, et al. Oligodendrogliomas in pediatric and teenage patients only rarely exhibit molecular markers and patients have excellent survivals. J Neurooncol. 2018;139(2):307-322	A1
52	Tonse R, Gupta T, Epari S, Shastri JG, Gurav M, et al. Impact of WHO 2016 update of brain tumor classification, molecular markers and clinical outcomes in pleomorphic xanthoastrocytoma. J Neurooncol. 2018;136(2):343-350	A4
53	Kaley T, Touat M, Subbiah V, Hollebecque A, Rodon J, et al. BRAF Inhibition in BRAFV600-Mutant Gliomas: Results From the VE-BASKET Study. J Clin Oncol. 2018;36(35):3477-3484	A4
54	Del Bufalo F, Ceglie G, Cacchione A, Alessi I, Colafati GS, et al. BRAF V600E inhibitor (vemurafenib) for BRAF V600E mutated low grade gliomas. Front Oncol. 2018;8:526	A1
55	Aguilera D, Castellino RC, Janss A, Schniederjan M, McNall R, et al. Clinical responses of patients with diffuse leptomeningeal glioneuronal tumors to chemotherapy. Childs Nerv Syst. 2018;34(2):329-334	A1
56	Mackay A, Burford A, Molinari V, Jones DTW, Izquierdo E, et al. Molecular, Pathological, Radiological, and Immune Profiling of Non-brainstem Pediatric High-Grade Glioma from the HERBY Phase II Randomized Trial. Cancer Cell. 2018;33(5):829-842.e5	A1
57	Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, Wu S, Nicolaidis T, et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. Neuro Oncol. 2017;19(8):1135-1144	A1
58	Upadhyaya SA, Koschmann C, Muraszko K, Venneti S, Garton HJ, et al. Brainstem Low-Grade Gliomas in Children-Excellent Outcomes With Multimodality Therapy. J Child Neurol. 2017;32(2):194-203	A1
59	Rutkowski MJ, Oh T, Niflioglu GG, Safaee M, Tihan T, et al. Pleomorphic Xanthoastrocytoma with Anaplastic Features: Retrospective Case Series. World Neurosurg. 2016;95:368-374	A1
60	Zhang RQ, Shi Z, Chen H, Chung NY, Yin Z, et al. Biomarker-based prognostic stratification of young adult glioblastoma. Oncotarget. 2016;7(4):5030-5041	A4
61	Zanello M, Pages M, Tauziède-Espariat A, Saffroy R, Puget S, et al. Clinical, Imaging, Histopathological and Molecular Characterization of Anaplastic Ganglioglioma. J Neuropathol Exp Neurol. 2016;75(10):971-980	A5
62	Broniscer A, Chamdine O, Hwang S, Lin T, Pounds S, et al. Gliomatosis cerebri in children shares molecular characteristics with other pediatric gliomas. Acta Neuropathol. 2016;131(2):299-307	A1
63	Ida CM, Rodriguez FJ, Burger PC, Caron AA, Jenkins SM, et al. Pleomorphic Xanthoastrocytoma: Natural History and Long-Term Follow-Up. Brain Pathol. 2015;25(5):575-586	A4

Referenz	Publikation	Ausschlussgrund
64	Ho CY, Mobley BC, Gordish-Dressman H, VandenBussche CJ, Mason GE, et al. A clinicopathologic study of diencephalic pediatric low-grade gliomas with BRAF V600 mutation. <i>Acta Neuropathol.</i> 2015;130(4):575-585	A1
65	Korshunov A, Ryzhova M, Hovestadt V, Bender S, Sturm D, et al. Integrated analysis of pediatric glioblastoma reveals a subset of biologically favorable tumors with associated molecular prognostic markers. <i>Acta Neuropathol.</i> 2015;129(5):669-678	A5
66	Bannykh SI, Mirocha J, Nuno M, Lopategui J and Kandala G V600E BRAF mutation in pilocytic astrocytoma is associated with a more diffuse growth pattern but does not confer a more aggressive clinical behavior. <i>Clin Neuropathol.</i> 2014;33(6):388-398	A1
67	Terashima K, Chow K, Jones J, Ahern C, Jo E, et al. Long-term outcome of centrally located low-grade glioma in children. <i>Cancer.</i> 2013;119(14):2630-2638	A1

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

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

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

Nicht zutreffend.

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

ClinicalTrials.gov

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT02664363	EGFRvIII CAR T Cells for Newly-Diagnosed WHO Grade IV Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02664363	A1
2	NCT02813135	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02813135	A1
3	NCT03458728	Safety, Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics of Copanlisib in Pediatric Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03458728	A1
4	NCT03840928	PatientSpot Formerly Known as ArthritisPower; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03840928	A1
5	NCT04192383	Evaluation of Effectiveness of CyberKnife Stereotactic Radiosurgery for Spinal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04192383	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
6	NCT04543188	A FIH Study of PF-07284890 in Participants With BRAF V600 Mutant Solid Tumors With and Without Brain Involvement; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04543188	A7
7	NCT04985604	Tovorafenib (DAY101) Monotherapy or in Combination With Other Therapies for Patients With Melanoma and Other Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04985604	A7
8	NCT05023018	NEO100 and High-Grade Meningioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05023018	A1
9	NCT05069220	18F-MFBG PET/CT in the Evaluation of Neural Crest Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05069220	A1
10	NCT05521984	Targeting Pediatric Brain Tumors With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05521984	A1
11	NCT05528939	Feasibility/Acceptability of Attentional-Control Training in Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05528939	A1
12	NCT05530356	Renal Hemodynamics, Energetics and Insulin Resistance: A Follow-up Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05530356	A1
13	NCT05533060	Clinical and Molecular Biological Data Collection and Analysis in Patients With TBI; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05533060	A1
14	NCT05535166	Molecular and Clinical Risk-Directed Therapy for Infants and Young Children With Newly Diagnosed Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05535166	A1
15	NCT05538130	A Study to Learn About the Study Medicine Called PF-07799544 in People With Advanced Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05538130	A7
16	NCT05539677	Biobank and Register of Patients With Agresive Tumors for Translational and Analytical Research; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05539677	A1
17	NCT05544526	CAR T Cells to Target GD2 for DMG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05544526	A1
18	NCT05544968	CD30biAb-AATC for CD30+ Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05544968	A1
19	NCT05553041	18F-Fluciclovine PET-MRI in High-grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553041	A1
20	NCT05553899	PET-MRI in Paediatric Brain Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05553899	A1
21	NCT05554159	A Virtually Delivered Exercise Intervention To Mitigate Cognitive Deficits From Radiotherapy In AYAs With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05554159	A1
22	NCT05555550	Evaluation of 18F-Fluciclovine Positron Emission Tomography - Magnetic Resonance Imaging (PET-MRI) in LGG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05555550	A1
23	NCT05562024	TAA06 Injection in the Treatment of Patients With B7-H3-positive Relapsed/ Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05562024	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
24	NCT05566795	DAY101 vs. Standard of Care Chemotherapy in Pediatric Patients With Low-Grade Glioma Requiring First-Line Systemic Therapy (LOGGIC/FIREFLY-2); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05566795	A1
25	NCT05580562	ONC201 in H3 K27M-mutant Diffuse Glioma Following Radiotherapy (the ACTION Study); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05580562	A1
26	NCT05592743	Vorasidenib Expanded Access Program; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05592743	A1
27	NCT05593809	Single Photon Emission Computed Tomography/Computed Tomography With Pentavalent 99mTc Dimercaptosuccinic Acid in Patients With Brain Glioma; Correlation With IDH Mutation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05593809	A1
28	NCT05595863	Correlation Between SPECT/CT and IDH Mutation in Brain Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05595863	A1
29	NCT05600517	Evaluation of Caries Prevention Based on Genetic Etiology and Risk.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05600517	A1
30	NCT05608148	Clinical Trial of GAIA-102 for Refractory/Relapse Neuroblastomas or Malignant Pediatric Solid Tumors With Lung Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05608148	A1
31	NCT05609162	Treatments for Brain Metastases With Poor Prognostic Factors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05609162	A1
32	NCT05610891	Novel Targeted Radiotherapy in Pediatric Patients With Inoperable Relapsed or Refractory HGG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05610891	A1
33	NCT05615623	Blood Brain Barrier (BBB) Disruption Using Exablate Focused Ultrasound With Doxorubicin for Treatment of Pediatric DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05615623	A1
34	NCT05616377	Combination of Local Therapy and Target Therapy for Brain Metastases With EGFR Mutation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05616377	A1
35	NCT05629702	ARISTOCRAT: Blinded Trial of Temozolomide +/- Cannabinoids; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05629702	A1
36	NCT05630209	Blood Brain Barrier (BBB) Disruption Using Exablate Focused Ultrasound With Doxorubicin for Treatment of Pediatric DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05630209	A1
37	NCT05631002	Chemical Shift Encoding-based Water-fat Magnetic Resonance Imaging in Spinal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05631002	A1
38	NCT05632562	Multiparametric Metabolic and Hypoxic PET/MRI for Disease Assessment in High Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05632562	A1
39	NCT05634655	Dissecting the Mechanism of DNA Methylation on the Invasiveness of Pituitary Tumors.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05634655	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
40	NCT05641636	Cardiovascular Disorders and Risk Factors in Childhood Cranial and Craniospinal Tumors Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05641636	A1
41	NCT05642455	SPEARHEAD-3 Pediatric Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05642455	A1
42	NCT05650749	GPC2 CAR T Cells for Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05650749	A1
43	NCT05658731	Cognitive Outcomes After Brain Substructure-informed Radiation Planning in Pediatric Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05658731	A1
44	NCT05660499	Impact of the Development of Pediatric Palliative Care; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05660499	A1
45	NCT05667402	Clinical Study of TBF Regimen in Allo-HSCT in Patients With CNS Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05667402	A1
46	NCT05672043	Genetic and Molecular Risk Profiles of Pediatric Malignant Brain Tumors in China; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05672043	A1
47	NCT05676489	MeFAMP for Imaging System A Amino Acid Transport in Primary and Metastatic Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05676489	A1
48	NCT05697874	International Rare Brain Tumor Registry; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05697874	A1
49	NCT05700955	Neoadjuvant Chemoimmunotherapy in Recurrent Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05700955	A1
50	NCT05701306	APG-115 Alone or in Combination With APG-2575 in Children With Recurrent or Refractory Neuroblastoma or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05701306	A1
51	NCT05707728	Evaluation of Role of Intraoperative Ultrasound in Gross Total Resection of Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05707728	A1
52	NCT05709522	Neurocognitive and Psychosocial Outcomes Among Pediatric Brain Tumor and Blood Cancer Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05709522	A1
53	NCT05711992	Rare Embryonal Tumors of the Central Nervous System: International Registry; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05711992	A1
54	NCT05717699	Oncolytic Virus Ad-TD-nsIL12 for Progressive Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05717699	A1
55	NCT05717712	Oncolytic Virus Ad-TD-nsIL12 for Primary Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05717712	A1
56	NCT05733572	Safety and Efficacy of the PAINLESS Nerve Growth Factor CHF6467 in Optic Pathway Glioma (OPG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05733572	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
57	NCT05740839	High-Intensity Interval Exercise in Young Adult Survivors of Pediatric Brain Tumors: A Pilot Feasibility Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05740839	A1
58	NCT05754684	Quadruple Immunotherapy for Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05754684	A1
59	NCT05755295	Horse Therapy for Children, Adolescents and Young Adults in Remission From Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05755295	A1
60	NCT05760586	Expanded Access Program (EAP) for Tovorafenib (DAY101) in RAF-Altered, Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05760586	A1
61	NCT05762419	FUS Etoposide for DMG - A Feasibility Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05762419	A1
62	NCT05768178	DETERMINE Trial Treatment Arm 05: Vemurafenib in Combination With Cobimetinib in Adult Patients With BRAF Positive Cancers.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05768178	A7
63	NCT05768880	Study of B7-H3, EGFR806, HER2, And IL13-Zetakine (Quad) CAR T Cell Locoregional Immunotherapy For Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, Diffuse Midline Glioma, And Recurrent Or Refractory Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05768880	A1
64	NCT05770037	DETERMINE Trial Treatment Arm 01: Alectinib in Adult, Teenage/Young Adults (TYA) and Paediatric Patients With ALK Positive Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05770037	A1
65	NCT05770544	DETERMINE Trial Treatment Arm 03: Entrectinib in Adult, Teenage/Young Adults and Paediatric Patients With ROS1 Gene Fusion-positive Cancers.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05770544	A1
66	NCT05772312	Quality of Life of Patients With Bone Tumor of the Lower Limbs Treated With Salvage Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05772312	A1
67	NCT05776602	Fast Brain MRI in Children With Suspected Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05776602	A1
68	NCT05776875	Atezolizumab and Bevacizumab in Combination With TACE for Patients With BCLC B HCC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05776875	A1
69	NCT05777499	MUSic Therapy In Complex Specialist Neurorehabilitation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05777499	A1
70	NCT05781919	Use of Virtual Reality for Surgical Planning in Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05781919	A1
71	NCT05781984	Role of Surgery in Management of Pineal Region Tumors in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05781984	A1
72	NCT05782959	Phase 1 Study of BCD-245 in Subjects With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05782959	A1
73	NCT05806619	Glioma: Biomolecular Aspects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05806619	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
74	NCT05826158	18F-mFBG LAFOV PET/CT Compared to 123I-mIBG Scintigraphy SPECT/CT for Evaluation of Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05826158	A1
75	NCT05835687	Loc3CAR: Locoregional Delivery of B7-H3-CAR T Cells for Pediatric Patients With Primary CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05835687	A1
76	NCT05836701	Retrospective Study of Germ Cell Tumors of the Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05836701	A1
77	NCT05839379	Targeted Pediatric High-Grade Glioma Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05839379	A1
78	NCT05843253	Study of Ribociclib and Everolimus in HGG and DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05843253	A1
79	NCT05857969	Ex Vivo Drug Sensitivity Testing and Multi-Omics Profiling; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05857969	A1
80	NCT05887882	Intra-Tumoral Injections of Natural Killer Cells for Recurrent Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05887882	A1
81	NCT05890781	Engineering Immune Organoids to Study Pediatric Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05890781	A1
82	NCT05922566	Research on the Influence of Mukbang on Brain Activation in Children With Cancer Based on fMRI; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05922566	A1
83	NCT05927467	Eurbio-Alport (RaDiCo Cohort) (RaDiCo Eurbio-Alport); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05927467	A1
84	NCT05934630	Testing Cerebrospinal Fluid for Cell-free Tumor DNA in Children, Adolescents, and Young Adults With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05934630	A1
85	NCT05946928	EMERGENCE AGITATION After Premedication IN PAEDIATRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05946928	A1
86	NCT05947045	Cognitive Training in the Virtual Reality Setting With Children Undergoing Radiotherapy for Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05947045	A1
87	NCT05952687	Trial of Idasanutlin and Selinexor Therapy for Children With Progressive/Relapsed AT/RT or Extra-CNS Malignant Rhabdoid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05952687	A1
88	NCT05956821	Treatment of Relapsed/Refractory Intracranial Glioma in Patients Under 22 Years of Age; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05956821	A1
89	NCT05974410	Expanded Access to Immunomodulatory AVM0703 for Solid Tumor and Blood Cancer Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05974410	A1
90	NCT05978557	Brain Slice Explants to Predict Drug Response in Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05978557	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
91	NCT05982691	Development of Asian Consortium for Data Collection and Clinical Trial of CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05982691	A1
92	NCT05984108	Clinical, Radiological, Histologic and Molecular Features of a Cohort of Melanocytic Tumors of the Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05984108	A7
93	NCT05990751	Multi-modular Chimeric Antigen Receptor Targeting GD2 in Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05990751	A1
94	NCT05992207	Utilization of Motor Imagery Training for Improvement of Balance of Ataxic Children After Medulloblastoma Resection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05992207	A1
95	NCT05996653	CEST in Low-grade Glioma Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05996653	A1
96	NCT06000787	MCT for the Harvard/UCSF ROBIN Center; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06000787	A1
97	NCT06001073	Prognosis Prediction System of Patients With Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases Based on Multi-omics; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06001073	A1
98	NCT06013618	Clinical Analysis of Naxitamab (hu3F8) in the Treatment of Pediatric High Risk or Refractory/ Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06013618	A1
99	NCT06014398	Improving Survivorship and Health-related Quality of Life in Patients With Primary Brain Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06014398	A1
100	NCT06018870	MRI Contrast Clearance Analysis for Glioma Grading and Genotyping; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06018870	A1
101	NCT06023212	Tranexamic Acid Use for Bleeding Prevention in the Surgical Treatment of Metastatic Spinal Tumor in Lung Cancer Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06023212	A1
102	NCT06036381	Spatial and Temporal Characterization of Gliomas Using Radiomic Analysis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06036381	A1
103	NCT06036394	Artificial Intelligence in CNS Radiation Oncology; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06036394	A1
104	NCT06040580	Can we Use Resting-state fMRI and CSD Fiber Tractography for Presurgical Mapping?; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06040580	A1
105	NCT06047535	Naxitamab and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Combined With Isotretinoin for Maintenance Treatment of Patients With High-Risk Neuroblastoma in First Complete Response.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06047535	A1
106	NCT06051240	Lithium Treatment to Prevent Cognitive Impairment After Brain Radiotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06051240	A1
107	NCT06054295	Somatic Mosaicism in Twins Discordant for Childhood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06054295	A1
108	NCT06057948	A Study of a Vaccine in Combination With Beta-glucan in People With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06057948	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
109	NCT06068075	Liquid Biopsy in Ewing Sarcoma and Osteosarcoma as a Prognostic And Response Diagnostic: LEOPARD; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06068075	A1
110	NCT06071897	Induction Chemotherapy for Patients With High-risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06071897	A1
111	NCT06087393	CONVIVO Endomicroscopy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06087393	A1
112	NCT06093165	RE-irradiation of Diffuse Midline Glioma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06093165	A1
113	NCT06102837	Tumor Vaccines for Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06102837	A1
114	NCT06104488	A Study of Avutemetinib for People With Solid Tumor Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06104488	A7
115	NCT06104930	Plasma Extracellular Vesicles in Meningioma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06104930	A1
116	NCT06140719	xPedit: A Study to Expedite DIPG and DMG Research; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06140719	A1
117	NCT06159478	Binimetinib in Patients With BRAF Fusion-positive Low-grade Glioma or Pancreatic Cancer (Perfume); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06159478	A1
118	NCT06161974	Study of Olutasidenib and Temozolomide in HGG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06161974	A1
119	NCT06172296	Dinutuximab With Chemotherapy, Surgery and Stem Cell Transplantation for the Treatment of Children With Newly Diagnosed High Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06172296	A1
120	NCT06175637	Observational Study to Evaluate the Effect and Safety of Selumetinib in Pediatric Patients With NF1-PNs; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06175637	A1
121	NCT06182410	Defibrotide Prophylaxis of Transplant Associated-Thrombotic Microangiopathy for Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06182410	A1
122	NCT06185686	Radiation Induced Alterations in Resting State Brain Networks in Pediatric Brain Tumor Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06185686	A1
123	NCT06190574	Characteristics and Prognostic Value of 18F-FDG PET/CT (MR) in Blastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06190574	A1
124	NCT06193759	Immunotherapy for Malignant Pediatric Brain Tumors Employing Adoptive Cellular Therapy (IMPACT); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06193759	A1
125	NCT06199388	Development and Validation of a Deep Learning-Based Survival Prediction Model for Pediatric Glioma Patients: A Retrospective Study Using the SEER Database and Chinese Data; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06199388	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
126	NCT06208657	Optimal Precision Therapies to Customise Care in Childhood and Adolescent Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06208657	A1
127	NCT06221553	Safety and Efficacy of Loco-regional B7H3 IL-7Ra CAR T Cell in DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06221553	A1
128	NCT06226519	Integrated PET/MRI and Germline Variants to Differentiate Brain Tumour Recurrence From Iatrogenic Changes in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06226519	A1
129	NCT06227962	Cognitive Functioning and Health Related Quality of Life in Retinoblastoma Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06227962	A1
130	NCT06231186	a Feasibility Study of iHD-SRT for BM; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06231186	A1
131	NCT06233903	18F-mFBG Expression in Neural Crest Tumors and Organs Innervated by the Sympathetic Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT06233903	A1
132	NCT05394558	AsiDNA Children, Adolescents and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05394558	A7
133	NCT04916015	Histomolecular Profiles of Gliomas in Children and Adolescent/Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04916015	A7
134	NCT04923126	SJ901: Evaluation of Mirdametinib in Children, Adolescents, and Young Adults With Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04923126	A7
135	NCT04267146	Nivolumab in Combination With Temozolomide and Radiotherapy in Children and Adolescents With Newly Diagnosed High-grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04267146	A7
136	NCT03879512	Autologous Dendritic Cells, Metronomic Cyclophosphamide and Checkpoint Blockade in Children With Relapsed HGG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879512	A7
137	NCT03243461	International Cooperative Phase III Trial of the HIT-HGG Study Group (HIT-HGG-2013); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03243461	A7
138	NCT02343224	Pegylated Interferon ALFA-2b in Children With Juvenile Pilocytic Astrocytomas and Optic Pathway Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343224	A1
139	NCT01517776	Cilengitide and Metronomic Temozolomide for Relapsed or Refractory High Grade Gliomas or Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas in Children and Adolescents; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01517776	A7
140	NCT01390948	A Study of Bevacizumab (Avastin) in Combination With Temozolomide (TMZ) and Radiotherapy in Paediatric and Adolescent Participants With High-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01390948	A1
141	NCT04758533	Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of AlocELYVIR With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) in	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Combination With Radiotherapy or Medulloblastoma in Monotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04758533	
142	NCT02840409	Vinblastine +/- Bevacizumab in Children With Unresectable or Progressive Low Grade Glioma (LGG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840409	A7
143	NCT00147160	Phase II Cisplatin + Temozolomide in Malignant Glial Tumours in Children and Adolescents; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00147160	A7
144	NCT04295759	INCB7839 in Treating Children With Recurrent/Progressive High-Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04295759	A7
145	NCT03434262	SJDawn: St. Jude Children's Research Hospital Phase 1 Study Evaluating Molecularly-Driven Doublet Therapies for Children and Young Adults With Recurrent Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03434262	A7
146	NCT03749187	BGB-290 and Temozolomide in Treating Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2-Mutant Grade I-IV Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03749187	A7
147	NCT01393912	PDGFR Inhibitor Crenolanib in Children/Young Adults With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma or Recurrent High-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393912	A1
148	NCT01777633	Palliative Re-irradiation for Progressive Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01777633	A7
149	NCT00575796	Weekly Vinblastine for Chemotherapy Naive Children With Progressive Low Grade Glioma (PLGGs); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00575796	A1
150	NCT05180825	Pediatric Low Grade Glioma - MEKinhibitor TRIal vs Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05180825	A7
151	NCT00561691	Nimotuzumab in Children With Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561691	A7
152	NCT01887522	Study of Vinblastine in Combination With Nilotinib in Children, Adolescents, and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01887522	A7
153	NCT01884922	Study Of Vinblastine in Combination With Nilotinib in Children, Adolescents and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884922	A1
154	NCT01748149	Vemurafenib in Children With Recurrent/Refractory BRAF Gene V600E (BRAfV600E)-Mutant Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748149	A4
155	NCT02233049	Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02233049	A7
156	NCT04023669	Evaluation of LY2606368 Therapy in Combination With Cyclophosphamide or Gemcitabine for Children and Adolescents With Refractory or Recurrent Group 3/Group 4 or SHH Medulloblastoma Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023669	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
157	NCT02861222	Myocet® in Children With Relapsed or Refractory Non-brainstem Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02861222	A7
158	NCT03033992	Optune for Children With High-Grade Glioma or Ependymoma, and Optune With Radiation Therapy for Children With DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033992	A7
159	NCT03330197	A Study of Ad-RTS-hIL-12 + Velelimex in Pediatric Subjects With Brain Tumors Including DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03330197	A7
160	NCT00213278	Phase 2 Study of Vinblastine in Children With Recurrent or Refractory Low Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213278	A7
161	NCT00996723	Clinical Trial Evaluating the Combination of Vandetanib and Dasatinib During and After Radiation Therapy (RT) in Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996723	A7
162	NCT04860934	Dual Task Training On Children With Ataxia After Medulloblastoma Resection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04860934	A7
163	NCT01338857	Sorafenib in Children and Young Adults With Recurrent or Progressive Low-Grade Astrocytomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01338857	A4
164	NCT04775485	A Study to Evaluate DAY101 in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Progressive Low-Grade Glioma and Advance Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04775485	A7
165	NCT00003015	Carboplatin Plus Vincristine in Treating Children and Adolescents With Low Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003015	A7
166	NCT04659421	Study of Recombinant Human Endostatin Combined With CV Regimen in the Treatment of Pediatric Low-grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04659421	A7
167	NCT02722512	Trial of Heat Shock Protein Peptide Complex-96 (HSPPC-96) Vaccine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02722512	A7
168	NCT03288168	Children's and Adolescents' Medulloblastoma Molecular Subgroups in China; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03288168	A7
169	NCT03696355	Study of GDC-0084 in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma or Diffuse Midline Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03696355	A7
170	NCT01574092	Irinotecan in Combination With Cisplatin in Pediatric Patients With Unfavorable Prognosis Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01574092	A7
171	NCT05151718	Multimodal Approach to Radioresistance of Ependymomas in Children and Adolescents; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05151718	A7
172	NCT02155920	Everolimus for Children With Recurrent or Progressive Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02155920	A7
173	NCT04185038	Study of B7-H3-Specific CAR T Cell Locoregional Immunotherapy for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma/Diffuse Midline Glioma and	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Recurrent or Refractory Pediatric Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04185038	
174	NCT01734512	PNOG 001: Phase II Study of Everolimus for Recurrent or Progressive Low-grade Gliomas in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01734512	A1
175	NCT00278278	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy With or Without Methotrexate in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278278	A1
176	NCT01497860	Vinorelbine for Children With Progressive or Recurrent Low-grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01497860	A1
177	NCT04482933	HSV G207 With a Single Radiation Dose in Children With Recurrent High-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04482933	A7
178	NCT01635140	Hypofractionated Radiotherapy Versus Conventional Radiotherapy in Diffuse Brainstem Glioma in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01635140	A1
179	NCT01878266	Prospective Trial of Two Hypofractionated Radiotherapy Regimens Versus Conventional Radiotherapy in Diffuse Brainstem Glioma in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878266	A7
180	NCT02747576	Social Cognition and Brain Integrity in Survivors of Pediatric Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02747576	A7
181	NCT00360945	Cisplatin and Temozolomide in Treating Young Patients With Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360945	A7
182	NCT03605550	A Phase 1b Study of PTC596 in Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma and High Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03605550	A7
183	NCT02285439	Study of MEK162 for Children With Low-Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02285439	A7
184	NCT00749723	Therapy Optimization Trial for the Treatment of Relapsed or Refractory Brain Tumors in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749723	A7
185	NCT04323046	Immunotherapy Before and After Surgery for Treatment of Recurrent or Progressive High Grade Glioma in Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323046	A7
186	NCT00602667	Risk-Adapted Therapy for Young Children With Embryonal Brain Tumors, Choroid Plexus Carcinoma, High Grade Glioma or Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602667	A1
187	NCT00891722	Tumor Tissue, Blood Samples, and Family History in Predicting Tumor Development and Response to Treatment in Young Patients With Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00891722	A7
188	NCT02265770	An International Clinical Program for the Diagnosis and Treatment of Children With Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02265770	A7
189	NCT03326388	Intermittent Dosing Of Selumetinib In Childhood NF1 Associated Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03326388	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
190	NCT03043391	Phase 1b Study PVSRIPO for Recurrent Malignant Glioma in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03043391	A7
191	NCT04299191	Study of LAM561 Acid in Pediatric Patients With Malignant Glioma and Other Advanced Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04299191	A7
192	NCT04655404	A Pilot Study of Larotrectinib for Newly-Diagnosed High-Grade Glioma With NTRK Fusion; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04655404	A7
193	NCT02455245	A Study Comparing Two Carboplatin Containing Regimens for Children and Young Adults With Previously Untreated Low Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02455245	A7
194	NCT01902771	Dendritic Cell Vaccine Therapy With In Situ Maturation in Pediatric Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01902771	A7
195	NCT02417324	International HIT-MED Registry (I-HIT-MED); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02417324	A7
196	NCT01188096	A Trial of Poly-ICLC in the Management of Recurrent Pediatric Low Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01188096	A1
197	NCT02717455	Trial of Panobinostat in Children With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02717455	A7
198	NCT04771897	A Study of BXQ-350 in Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) or Diffuse Midline Glioma (DMG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04771897	A7
199	NCT03355794	A Study of Ribociclib and Everolimus Following Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Non-biopsied Diffuse Pontine Gliomas (DIPG) and RB+ Biopsied DIPG and High Grade Gliomas (HGG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355794	A7
200	NCT00179907	A Phase I/II Study of the Photon Radiosurgery System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179907	A7
201	NCT00276640	Radiation Therapy or Combination Chemotherapy in Treating Patients With Clinically or Radiologically Progressive Low-Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276640	A1
202	NCT01130077	A Pilot Study of Glioma Associated Antigen Vaccines in Conjunction With Poly-ICLC in Pediatric Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130077	A1
203	NCT00634231	A Phase I Study of AdV-tk + Prodrug Therapy in Combination With Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00634231	A1
204	NCT00901849	Tarceva/Rapamycin for Children With Low-grade Gliomas With or Without Neurofibromatosis Type 1 (NF1); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901849	A7
205	NCT00077207	Carboplatin, Vincristine, and Temozolomide in Treating Children With Progressive and/or Symptomatic Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077207	A1
206	NCT00303810	Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Medulloblastoma, Supratentorial Primitive	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Neuroectodermal Tumor, or Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303810	
207	NCT02343406	Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406	A1
208	NCT01158651	Everolimus for Children With NF1 Chemotherapy-Refractory Radiographic Progressive Low Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158651	A1
209	NCT00005602	Radiation Therapy Plus Carboplatin and Loblradimil in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005602	A7
210	NCT03361033	Components of Social Functioning in Survivors of Pediatric Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361033	A7
211	NCT01774253	Erivedge (Vismodegib) in the Treatment of Pediatric Patients With Refractory Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01774253	A1
212	NCT04341311	Phase I Study of Marizomib + Panobinostat for Children With DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04341311	A7
213	NCT02644291	Phase I Study of Mebendazole Therapy for Recurrent/Progressive Pediatric Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644291	A7
214	NCT03739372	Clinical Benefit of Using Molecular Profiling to Determine an Individualized Treatment Plan for Patients With High Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03739372	A7
215	NCT00003573	Etoposide Plus Radiation Therapy Followed by Combination Chemotherapy in Treating Children With Newly Diagnosed Advanced Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003573	A1
216	NCT01222754	Lenalidomide and Radiation Therapy in High Grade Gliomas or Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222754	A1
217	NCT05082493	A Multicenter, Study of the Safety and Pharmacokinetics of Intravenously Infused Berubicin in Pediatric Patients With Progressive, Refractory, or Recurrent High Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05082493	A7
218	NCT01498783	Phase I Study of 5-Fluorouracil in Children and Young Adults With Recurrent Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01498783	A7
219	NCT00028795	Chemotherapy and Radiation Therapy After Surgery in Treating Children With Newly Diagnosed Astrocytoma, Glioblastoma Multiforme, Gliosarcoma, or Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028795	A7
220	NCT03911388	HSV G207 in Children With Recurrent or Refractory Cerebellar Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03911388	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
221	NCT00002463	Combination Chemotherapy in Treating Children With Astrocytomas and Primitive Neuroectodermal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002463	A7
222	NCT05278208	Lutathera for Treatment of Recurrent or Progressive High-Grade CNS Tumors or Meningiomas Expressing SST2A; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05278208	A7
223	NCT03250520	Application of Palliative Treatment in Children With Brain Stem Glioma and Recurrent High-grade Tumors in the Central Nervous System With the Nanomaterial NPt-Ca; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03250520	A7
224	NCT02040376	Metformin for Brain Repair in Children With Cranial-Spinal Radiation for Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02040376	A1
225	NCT02066220	International Society of Paediatric Oncology (SIOP) PNET 5 Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02066220	A7
226	NCT01644773	Study of the Combination of Crizotinib and Dasatinib in Pediatric Research Participants With Diffuse Pontine Glioma (DIPG) and High-Grade Glioma (HGG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01644773	A5
227	NCT00003477	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Visual Pathway Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003477	A1
228	NCT02078401	Ophthalmological Screening and Follow-up of Optic Pathway Gliomas in Children With Neurofibromatosis Type 1.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078401	A7
229	NCT00024336	Radiation Therapy and Tamoxifen in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024336	A7
230	NCT00003468	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Low-Grade Astrocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003468	A1
231	NCT04065204	Metabolomic Analysis of Body Fluid of Medulloblastoma in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065204	A7
232	NCT00003935	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003935	A1
233	NCT00003535	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Recurrent or Refractory High-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003535	A1
234	NCT02115074	Safety of Fluvastatin-Celebrex Association in Low-grade and High Grade Optico-chiasmatic Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02115074	A7
235	NCT01351870	Hyperfractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy in Standard Risk Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351870	A1
236	NCT00045721	Carmustine Implants and O(6)-Benzylguanine in Treating Children With Recurrent Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00045721	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
237	NCT02584413	Hypotonia and Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02584413	A7
238	NCT00036569	A Phase II Study of Pegylated Interferon Alfa 2b (PEG-Intron(Trademark)) in Children With Diffuse Pontine Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036569	A1
239	NCT03257631	A Study of Pomalidomide Monotherapy for Children and Young Adults With Recurrent or Progressive Primary Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03257631	A1
240	NCT01117155	A Pilot Study Evaluating 18F-L-Thymidine (FLT) PET Imaging in Children With Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117155	A7
241	NCT05230758	Effect of Metformin on Behaviour and the Brain in Children Treated for a Brain Tumour; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05230758	A7
242	NCT04167618	¹⁷⁷ Lu-DTPA-Omburtamab Radioimmunotherapy for Recurrent or Refractory Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04167618	A1
243	NCT05298995	GD2-CAR T Cells for Pediatric Brain Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05298995	A7
244	NCT02372409	Using MRI-Guided Laser Heat Ablation to Induce Disruption of the Peritumoral Blood Brain Barrier to Enhance Delivery and Efficacy of Treatment of Pediatric Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372409	A7
245	NCT01118377	A Study of Capecitabine (Xeloda®) and Concomitant Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Brainstem Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01118377	A1
246	NCT01356290	Antiangiogenic Therapy for Children With Recurrent Medulloblastoma, Ependymoma and ATRT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01356290	A7
247	NCT03128047	HUMC 1612: Optune NovoTTF-200A System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03128047	A7
248	NCT03632317	A Study of Panobinostat in Combination With Everolimus for Children and Young Adults With Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03632317	A7
249	NCT04532229	Nimotuzumab in Combined With Chemoradiotherapy to Treat the Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04532229	A7
250	NCT00179881	Thalomid and Carboplatin for the Treatment of Pediatric Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179881	A7
251	NCT02607124	A Phase I/II Study of Ribociclib,a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02607124	A1
252	NCT03115164	Astrocytoma / Desmoplastic Gangliogliomas (DIA / DIG) - Study of the French Cohort of the Last 20 Years : Clinical, Anatomopathological, Molecular and Radiological Characteristics; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03115164	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
253	NCT02194452	Efficacy of ⁶⁸ Ga-DOTATOC Positron Emission Tomography (PET) CT in Children and Young Adults With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02194452	A7
254	NCT01165333	Cilengitide in Combination With Irradiation in Children With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01165333	A7
255	NCT02502708	Study of the IDO Pathway Inhibitor, Indoximod, and Temozolomide for Pediatric Patients With Progressive Primary Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502708	A7
256	NCT00031590	Low-Dose Radiation and Combination Chemotherapy Following Surgery in Children With Newly Diagnosed Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031590	A1
257	NCT02197637	Phase II Trial of Oral Vinorelbine in Children With Recurrent or Progressive Unresectable Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197637	A7
258	NCT02992015	Gemcitabine in Newly-Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02992015	A7
259	NCT00053040	Immunotoxin Therapy in Treating Children With Recurrent Malignant Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053040	A7
260	NCT04804709	Non-Invasive Focused Ultrasound (FUS) With Oral Panobinostat in Children With Progressive Diffuse Midline Glioma (DMG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04804709	A7
261	NCT05096481	PEP-CMV Vaccine Targeting CMV Antigen to Treat Newly Diagnosed Pediatric HGG and DIPG and Recurrent Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05096481	A7
262	NCT05278715	Modified CV Regimen in Optic Pathway Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05278715	A7
263	NCT02212574	Study Assessing the Feasibility of a Surgery and Chemotherapy-Only in Children With Wnt Positive Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02212574	A1
264	NCT03352427	Study of Dasatinib in Combination With Everolimus for Children and Young Adults With Gliomas Harboring Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) Alterations; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03352427	A1
265	NCT00002944	Combination Chemotherapy in Treating Children With Progressive Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002944	A1
266	NCT02885324	Pilot Study of Cabozantinib for Recurrent or Progressive Central Nervous System Tumors in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02885324	A1
267	NCT03904862	Testing the Safety and Tolerability of CX-4945 in Patients With Recurrent Medulloblastoma Who May or May Not Have Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03904862	A7
268	NCT03086616	CED With Irinotecan Liposome Injection Using Real Time Imaging in Children With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) (PNOC 009); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086616	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
269	NCT00880061	An Open Label Dose Escalation Safety Study of Convection-Enhanced Delivery of IL13-PE38QQR in Patients With Progressive Pediatric Diffuse Infiltrating Brainstem Glioma and Supratentorial High-grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00880061	A7
270	NCT04254419	Intra-tumoral Injection of Natural Killer Cells in High-Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04254419	A7
271	NCT00047177	Oxaliplatin in Treating Children With Recurrent or Refractory Medulloblastoma, Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor, or Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047177	A1
272	NCT00879437	Valproic Acid, Radiation, and Bevacizumab in Children With High Grade Gliomas or Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879437	A1
273	NCT03615404	Cytomegalovirus (CMV) RNA-Pulsed Dendritic Cells for Pediatric Patients and Young Adults With WHO Grade IV Glioma, Recurrent Malignant Glioma, or Recurrent Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615404	A1
274	NCT04201457	A Trial of Dabrafenib, Trametinib and Hydroxychloroquine for Patients With Recurrent LGG or HGG With a BRAF Aberration; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04201457	A7
275	NCT00027846	Observation or Radiation Therapy and/or Chemotherapy and Second Surgery in Treating Children Who Have Undergone Surgery for Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00027846	A1
276	NCT05057702	Individualized Treatment Plan in Children and Young Adults With Relapsed Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05057702	A7
277	NCT02960230	H3.3K27M Peptide Vaccine With Nivolumab for Children With Newly Diagnosed DIPG and Other Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02960230	A1
278	NCT05125666	Efficacy of Dual Task Training on Children With Ataxia After Medulloblastoma Resection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05125666	A7
279	NCT00919750	Collecting and Storing Blood and Brain Tumor Tissue Samples From Children With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00919750	A7
280	NCT01922076	Adavosertib and Local Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01922076	A1
281	NCT02962167	Modified Measles Virus (MV-NIS) for Children and Young Adults With Recurrent Medulloblastoma or Recurrent ATRT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962167	A7
282	NCT00418327	Safety Study of Tarceva in Children With Refractory and Relapsed Malignant Brain Tumors and Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418327	A1
283	NCT01058850	Phase I Rindopepimut After Conventional Radiation in Children w/ Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058850	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
284	NCT00883688	Bevacizumab and Lapatinib in Children With Recurrent or Refractory Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883688	A1
285	NCT03893487	Fimepinostat in Treating Brain Tumors in Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03893487	A7
286	NCT01088035	Carboplatin as a Radiosensitizer in Treating Childhood Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088035	A7
287	NCT03208387	Understanding the Late Effects of Surviving a Pediatric Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03208387	A7
288	NCT01553149	Low-Dose or High-Dose Lenalidomide in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Progressive Pilocytic Astrocytoma or Optic Pathway Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553149	A1
289	NCT01682746	Photodynamic Therapy (PDT) for Recurrent Pediatric Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682746	A7
290	NCT03690869	REGN2810 in Pediatric Patients With Relapsed, Refractory Solid, or Central Nervous System (CNS) Tumors and Safety and Efficacy of REGN2810 in Combination With Radiotherapy in Pediatric Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690869	A1
291	NCT02358187	A Vaccine Trial for Low Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02358187	A7
292	NCT02875314	HeadStart4: Newly Diagnosed Children (<10 y/o) With Medulloblastoma and Other CNS Embryonal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02875314	A7
293	NCT02774421	Pilot Study of the Effect of Trastuzumab and GM-CSF on Children With Recurrent Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02774421	A7
294	NCT00031577	Paclitaxel Plus Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031577	A7
295	NCT01407744	Study of Tumor Samples From Patients With Ependymoma Treated on the Children's Oncology Group ACNS0121 Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407744	A7
296	NCT00042991	Gefitinib and Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042991	A1
297	NCT00404495	Combination of Irinotecan and Temozolomide in Children With Brain Tumors.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404495	A1
298	NCT02050243	The Use of 5-aminolevulinic Acid (ALA) as an Intraoperative Tumor Marker for Resection of Pediatric Central Nervous System (CNS) Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02050243	A7
299	NCT04049669	Pediatric Trial of Indoximod With Chemotherapy and Radiation for Relapsed Brain Tumors or Newly Diagnosed DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049669	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
300	NCT00187226	A Study for Image-Guided Radiation Therapy in Pediatric Brain Tumors and Side Effects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00187226	A1
301	NCT01032070	Erlotinib Versus Oral Etoposide in Patients With Recurrent or Refractory Pediatric Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01032070	A1
302	NCT04978727	A Pilot Study of SurVaxM in Children Progressive or Relapsed Medulloblastoma, High Grade Glioma, Ependymoma and Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04978727	A7
303	NCT00313521	Thiotepa and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00313521	A7
304	NCT00994071	A Phase I Study of ABT-888, an Oral Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase and Temozolomide in Children With Recurrent/Refractory CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994071	A7
305	NCT00025077	Combination Chemotherapy, Surgery or Radiation Therapy, and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent Medulloblastoma or Primitive Neuroectodermal and Pineal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025077	A7
306	NCT05406947	Establishment and Clinical Application of Risk Classification Model Based on Molecular Typing of Medulloblastoma in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406947	A7
307	NCT03194906	Memantine for Prevention of Cognitive Late Effects in Pediatric Patients Receiving Cranial Radiation Therapy for Localized Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03194906	A7
308	NCT00532948	A Study of Xeloda (Capecitabine) Plus Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00532948	A1
309	NCT04903080	HER2-specific Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells for Children With Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903080	A7
310	NCT01795313	Immunotherapy for Recurrent Ependymomas in Children Using Tumor Antigen Peptides With Imiquimod; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795313	A7
311	NCT01012609	External Beam Radiation Therapy and Cetuximab Followed by Irinotecan and Cetuximab for Children and Young Adults With Newly Diagnosed Diffuse Pontine Tumors and High-Grade Astrocytomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01012609	A1
312	NCT00472017	Vandetanib and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Diffuse Brainstem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00472017	A7
313	NCT00876993	Study of Irinotecan and Bevacizumab With Temozolomide in Refractory/Relapsed Central Nervous System (CNS) Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00876993	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
314	NCT05106296	Chemo-immunotherapy Using Ibrutinib Plus Indoximod for Patients With Pediatric Brain Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05106296	A7
315	NCT05293197	Safety Study of the Repeated Opening of the Blood-brain Barrier With the SonoCloud® Device to Treat Malignant Brain Tumors in Pediatric Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05293197	A7
316	NCT00004068	Irinotecan Followed by Radiation Therapy and Temozolomide in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004068	A1
317	NCT02684071	Phase II Study of Intraventricular Methotrexate in Children With Recurrent or Progressive Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02684071	A7
318	NCT00063973	Cilengitide in Treating Children With Refractory Primary Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00063973	A7
319	NCT00010101	Genetic Study of Brain Tumors in Young Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010101	A7
320	NCT03389802	Phase I Study of APX005M in Pediatric CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03389802	A7
321	NCT00003458	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003458	A1
322	NCT04544007	A Phase II Trial of Poly-ICLC for Low-Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04544007	A7
323	NCT02457845	HSV G207 Alone or With a Single Radiation Dose in Children With Progressive or Recurrent Supratentorial Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457845	A1
324	NCT00006247	SU5416 in Treating Children With Recurrent or Progressive Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006247	A1
325	NCT00782626	Everolimus (RAD001) for Children With Chemotherapy-Refractory Progressive or Recurrent Low-Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782626	A1
326	NCT01180881	Neurobehavioral Functioning in Pediatric Brain Tumor Patients After Proton Beam Radiation Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01180881	A1
327	NCT02940483	Infusion of 5-Azacytidine (5-AZA) Into the Fourth Ventricle in Children With Recurrent Posterior Fossa Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02940483	A7
328	NCT01106794	Molecular Analysis of Samples From Patients With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma and Brainstem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106794	A4
329	NCT00561873	Nimotuzumab in Children With HGG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00561873	A7
330	NCT01861990	Valproic Acid in Childhood Progressive Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01861990	A7
331	NCT00006461	Combination Chemotherapy Followed by Second-Look Surgery and Radiation Therapy in Treating Children With Nonmetastatic	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Medulloblastoma or Primitive Neuroectodermal Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006461	
332	NCT00015899	SCH 66336 in Treating Children With Recurrent or Progressive Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00015899	A1
333	NCT00003909	Motexafin Gadolinium Plus Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003909	A7
334	NCT04730349	A Study of Bempegaldesleukin (BEMPEG: NKTR-214) in Combination With Nivolumab in Children, Adolescents and Young Adults With Recurrent or Treatment-resistant Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04730349	A1
335	NCT02644460	Abemaciclib in Children With DIPG or Recurrent/Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02644460	A7
336	NCT03591861	Therapeutic Targeting of Sex Differences in Pediatric Brain Tumor Glycolysis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03591861	A7
337	NCT00683319	Observing Young Patients With Ependymoma Undergoing Standard Combination Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00683319	A7
338	NCT04911621	Adjuvant Dendritic Cell Immunotherapy for Pediatric Patients With High-grade Glioma or Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04911621	A7
339	NCT04670016	HRQL and Symptom Assessment for Patients With DIPG or Recurrent and Re-irradiated Brain Tumours and Their Caregivers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04670016	A7
340	NCT00002875	Radiation Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Children With Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002875	A1
341	NCT00005084	Magnetic Resonance Imaging in Treating Children With Progressive Low-Grade Astrocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005084	A7
342	NCT01837862	A Phase I Study of Mebendazole for the Treatment of Pediatric Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01837862	A7
343	NCT03577600	Compassionate Treatment in Children With Brain Tumors With the Cytotron®; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03577600	A7
344	NCT04501718	Apatinib Combined With Temozolomide and Etoposide Capsules in the Treatment of Recurrent Medulloblastoma in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501718	A7
345	NCT00503724	Enzastaurin in Treating Young Patients With Refractory Primary CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00503724	A7
346	NCT00229814	Study of Brain Tumors (Tectal Tumors) Using Magnetic Resonance Imaging; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229814	A7
347	NCT01125800	A Phase I Dose Finding and Safety Study of Oral LDE225 in Children and a Phase II Portion to Assess Preliminary Efficacy in Recurrent or Refractory MB; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125800	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
348	NCT00003096	Gene Testing to Help in the Diagnosis and Treatment of Childhood Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003096	A7
349	NCT01244737	FLT-PET Imaging of Brain Tumors in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01244737	A7
350	NCT00378235	Phase I/II Trial of Intracerebral IL13-PE38QQR Infusions in Pediatric Patients With Recurrent Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00378235	A7
351	NCT03416530	ONC201 in Pediatric H3 K27M Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03416530	A1
352	NCT01288235	Proton Radiotherapy for Pediatric Brain Tumors Requiring Partial Brain Irradiation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288235	A7
353	NCT00052780	Temozolomide and O6-Benzylguanine in Treating Children With Recurrent Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052780	A7
354	NCT02238899	Multicenter Register for Children and Young Adults With Intracranial Localized Medulloblastoma, CNS-PNET or Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02238899	A7
355	NCT00001502	A Pediatric Phase I Trial of RMP-7 and Carboplatin in Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001502	A7
356	NCT00003211	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Newly Diagnosed Medulloblastoma or Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003211	A1
357	NCT00003241	Phenylacetate in Treating Children With Recurrent or Progressive Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003241	A7
358	NCT02025881	Study of Sequential High-dose Chemotherapy in Children With High Risk Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02025881	A7
359	NCT01884740	Intraarterial Infusion Of Erbitux and Bevacizumab For Relapsed/Refractory Intracranial Glioma In Patients Under 22; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884740	A1
360	NCT04908709	Spectroscopic MRI Guided Proton Therapy in Assessing Metabolic Change in Pediatric Patients With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04908709	A7
361	NCT00004224	Combination Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Children With Localized Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004224	A7
362	NCT00107471	Topotecan, G-CSF, and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107471	A7
363	NCT03538587	Feasibility and Preliminary Efficacy of a Mindfulness-based Intervention for Children and Young Adults With High Grade or High-Risk Cancer and Their Caregivers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03538587	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
364	NCT00897858	Studying Cerebrospinal Fluid Proteins and Angiogenesis Proteins in Young Patients With Newly Diagnosed Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897858	A7
365	NCT00003476	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Primary Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003476	A1
366	NCT03363217	Trametinib for Pediatric Neuro-oncology Patients With Refractory Tumor and Activation of the MAPK/ERK Pathway.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363217	A7
367	NCT03334305	Adoptive Cellular Therapy in Pediatric Patients With High-grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334305	A7
368	NCT02758366	Prolonged Exposure to Doxorubicin in Patients With Glioblastoma Multiforme and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02758366	A7
369	NCT04939597	A Study to See if Memantine Protects the Brain During Radiation Therapy Treatment for Primary Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04939597	A7
370	NCT02650401	Study Of Entrectinib (Rxdx-101) in Children and Adolescents With Locally Advanced Or Metastatic Solid Or Primary CNS Tumors And/Or Who Have No Satisfactory Treatment Options; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650401	A1
371	NCT04485559	Trametinib and Everolimus for Treatment of Pediatric and Young Adult Patients With Recurrent Gliomas (PNOC021); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04485559	A7
372	NCT00890786	A Study of Bevacizumab Therapy in Patients With Newly Diagnosed High-Grade Gliomas and Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890786	A7
373	NCT00085735	Comparison of Radiation Therapy Regimens in Combination With Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Standard-Risk Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085735	A1
374	NCT00287924	High-Dose Methotrexate in Treating Young Patients With Residual Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287924	A7
375	NCT02905110	Methotrexate and Etoposide Infusions Into the Fourth Ventricle in Children With Recurrent Posterior Fossa Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02905110	A7
376	NCT05340881	Systematic Light Exposure in Pediatric Brain Tumor Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05340881	A7
377	NCT00281905	Combination Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Treating Children With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281905	A7
378	NCT03402425	The Diagnostic Value of 18F-FET PET/MRI for CNS Tumors in Children and Adolescents; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03402425	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
379	NCT00357253	Capecitabine and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed, Nonmetastatic Brain Stem Glioma or High-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357253	A7
380	NCT03050450	Study of Lenalidomide With Vorinostat in Pediatric Patients With High Grade or Progressive CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050450	A1
381	NCT05476939	Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication 2.0; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05476939	A7
382	NCT02947373	Pilot Study of Safety and Toxicity of Acquiring Hyperpolarized Carbon-13 Imaging in Children With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02947373	A7
383	NCT02274987	Molecular Profiling for Individualized Treatment Plan for DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02274987	A7
384	NCT01836549	Imetelstat Sodium in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01836549	A1
385	NCT00052624	Immunotoxin Therapy in Treating Children With Progressive or Recurrent Glioblastoma Multiforme or Anaplastic Astrocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052624	A7
386	NCT04743661	131I-Omburtamab, in Recurrent Medulloblastoma and Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04743661	A7
387	NCT02451215	Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) for the Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451215	A7
388	NCT00556153	[F-18]Fluoro-DOPA PET Imaging of Brain Tumors in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00556153	A7
389	NCT00392886	Combination Chemotherapy With or Without Etoposide Followed By an Autologous Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Previously Untreated Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392886	A1
390	NCT04212351	Frameshift Peptides of Children With NF1; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04212351	A7
391	NCT00179803	Stem Cell Transplant for High Risk Central Nervous System (CNS) Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179803	A7
392	NCT00897286	Study of Stored Tumor Samples in Young Patients With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00897286	A7
393	NCT00003765	O6-benzylguanine and Carmustine in Treating Children With Refractory CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003765	A1
394	NCT00520936	A Study of Pemetrexed in Children With Recurrent Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00520936	A1
395	NCT04943848	rHSC-DIPGVax Plus Checkpoint Blockade for the Treatment of Newly Diagnosed DIPG and DMG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04943848	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
396	NCT01535183	Irinotecan Combination Chemotherapy for Refractory or Relapsed Brain Tumor in Children and Adolescents; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535183	A7
397	NCT03500991	HER2-specific CAR T Cell Locoregional Immunotherapy for HER2-positive Recurrent/Refractory Pediatric CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03500991	A1
398	NCT00352495	Vinblastine and Carboplatin in Treating Young Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352495	A1
399	NCT05382338	A Study of Treatment for Medulloblastoma Using Sodium Thiosulfate to Reduce Hearing Loss; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05382338	A7
400	NCT03245151	Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Recurrent and Refractory Pediatric Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245151	A1
401	NCT00238173	Acetylcysteine, Mannitol, Combination Chemotherapy, and Sodium Thiosulfate in Treating Children With Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238173	A7
402	NCT03638167	EGFR806-specific CAR T Cell Locoregional Immunotherapy for EGFR-positive Recurrent or Refractory Pediatric CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638167	A7
403	NCT04738162	Clinical Safety Study on 5-Aminolevulinic Acid (5-ALA) in Children and Adolescents With Supratentorial Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04738162	A7
404	NCT00004078	Irinotecan in Treating Children With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004078	A7
405	NCT04525014	RRx-001 Given With Irinotecan and Temozolomide for Pediatric Patients With Recurrent or Progressive Malignant Solid and Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04525014	A7
406	NCT02754908	Effectiveness of Musical Training in Children Surviving Brain Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02754908	A7
407	NCT04264143	CED of MTX110 Newly Diagnosed Diffuse Midline Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04264143	A7
408	NCT00074334	TP-38 Toxin in Treating Young Patients With Recurrent or Progressive Supratentorial High-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074334	A7
409	NCT03579602	Study of Tozuleristide and the Canvas Imaging System in Pediatric Subjects With CNS Tumors Undergoing Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03579602	A7
410	NCT04065776	Evaluation of Hippocampal-Avoidance Using Proton Therapy in Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04065776	A7
411	NCT00100802	Radiation Therapy, Temozolomide, and Lomustine in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100802	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
412	NCT05099003	A Study of the Drug Selinexor With Radiation Therapy in Patients With Newly-Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine (DIPG) Glioma and High-Grade Glioma (HGG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05099003	A7
413	NCT03206021	COZMOS:Phase I/Ib Trial of Combined 5'Azacitidine and Carboplatin for Recurrent/Refractory Pediatric Brain/Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03206021	A7
414	NCT02332889	Phase I/II: Decitabine/Vaccine Therapy in Relapsed/Refractory Pediatric High Grade Gliomas/Medulloblastomas/CNS PNETs; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02332889	A1
415	NCT03975829	Pediatric Long-Term Follow-up and Rollover Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975829	A7
416	NCT01145170	Nimotuzumab and Radiotherapy in Pediatric Patients With Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01145170	A7
417	NCT00070525	Tipifarnib in Treating Young Patients With Recurrent or Progressive High-Grade Glioma, Medulloblastoma, Primitive Neuroectodermal Tumor, or Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070525	A7
418	NCT03399864	Effectiveness of Musical Training in Hong Kong Chinese Childhood Brain Tumor Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03399864	A7
419	NCT01944761	The Neuro-protective Effects of Exercise in Children With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01944761	A4
420	NCT00336024	Combination Chemotherapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors or High-Risk Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336024	A1
421	NCT04315064	Infusion of Panobinostat (MTX110) Into the Fourth Ventricle in Children and Adults With Recurrent Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04315064	A7
422	NCT02914067	Cognitive Biomarkers in Pediatric Brain Tumor Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914067	A7
423	NCT00010114	Genetic Study of Newly Diagnosed Central Nervous System Tumors in Young Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010114	A7
424	NCT03328858	Ketogenic Diet in Children With Malignant or Recurrent/Refractory Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03328858	A7
425	NCT00005952	Temozolomide Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Newly Diagnosed Malignant Glioma or Recurrent CNS or Other Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005952	A7
426	NCT00600054	Phase 2 Study of Nimotuzumab in Pediatric Recurrent Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00600054	A7
427	NCT02458339	Methotrexate Infusion Into Fourth Ventricle in Children With Recurrent Malignant Fourth Ventricular Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02458339	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
428	NCT01182350	Molecularly Determined Treatment of Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas (DIPG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01182350	A1
429	NCT00381797	Bevacizumab and Irinotecan in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Glioma, Medulloblastoma, Ependymoma, or Low Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00381797	A1
430	NCT01756989	ANGIOCOMB Antiangiogenic Therapy for Pediatric Patients With Diffuse Brain Stem and Thalamic Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01756989	A7
431	NCT02724579	Reduced Craniospinal Radiation Therapy and Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed WNT-Driven Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02724579	A7
432	NCT02129712	Neuroplasticity-Based Cognitive Remediation for Pediatric Brain Tumor Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02129712	A7
433	NCT01595139	MicroRNAs in Patients With Neurofibromatosis Type 1; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595139	A7
434	NCT02707549	Fluid Therapy During Brain Tumor Resection in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707549	A7
435	NCT00038389	Study of Vioxx and Radiation Therapy for Brainstem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038389	A7
436	NCT03451123	FET-PET/MRI for Surgical Assessment of Pediatric Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451123	A7
437	NCT03179449	In Vivo Characterization of Macrophages in Pediatric Patients With Malignant Brain Tumors Using Ferumoxytol-enhanced MRI; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179449	A7
438	NCT02255461	Palbociclib Isethionate in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02255461	A1
439	NCT00078988	High-Dose Chemotherapy Plus Autologous Stem Cell Transplantation Compared With Intermediate-Dose Chemotherapy Plus Autologous Stem Cell Transplantation With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Recurrent High-Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00078988	A7
440	NCT00528437	Temozolomide, Thiotepa and Carboplatin With Autologous Stem Cell Rescue Followed by 13-cis-retinoic Acid in Patients With Recurrent/Refractory Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00528437	A1
441	NCT00360854	Erlotinib Alone or in Combination With Radiation Therapy in Treating Young Patients With Refractory or Relapsed Malignant Brain Tumors or Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360854	A7
442	NCT04958486	Combination Intraventricular Chemotherapy Pilot Study: 5-Azacytidine (5-AZA) and Trastuzumab Infusions Into the Fourth Ventricle or Resection Cavity in Children and Adults With Recurrent or Residual Posterior Fossa Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04958486	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
443	NCT02017964	Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed, Non-metastatic Desmoplastic Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02017964	A1
444	NCT02387840	Feasibility and Clinically Application of Magnetic Resonance Fingerprinting; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02387840	A1
445	NCT04196413	GD2 CAR T Cells in Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas(DIPG) & Spinal Diffuse Midline Glioma(DMG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04196413	A1
446	NCT02462629	Study of BLZ-100 in Pediatric Subjects With CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02462629	A7
447	NCT00165542	A-protein Levels in Adult and Pediatric Brain Tumor Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165542	A4
448	NCT04174820	Child's Study of the Impact of PF Lesion on Motor Skills, Language, Cognitive Functioning and Social Cognition; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04174820	A7
449	NCT01236560	Vorinostat, Temozolomide, or Bevacizumab in Combination With Radiation Therapy Followed by Bevacizumab and Temozolomide in Young Patients With Newly Diagnosed High-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236560	A1
450	NCT03750513	LET Optimized IMPT in Treating Pediatric Patients With Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750513	A7
451	NCT03387020	Ribociclib and Everolimus in Treating Children With Recurrent or Refractory Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03387020	A1
452	NCT01697514	A Study of LY2940680 in Pediatric Medulloblastoma or Rhabdomyosarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01697514	A7
453	NCT00798811	High-dose Chemotherapy With Autologous Stem Cell Rescue in Pediatric High-risk Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798811	A7
454	NCT01878617	A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01878617	A1
455	NCT00005955	Temozolomide Followed by Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Malignant CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005955	A7
456	NCT00907244	Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance (MR) Imaging in Pediatric Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907244	A7
457	NCT00019422	Lobradimil and Carboplatin in Treating Children With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019422	A1
458	NCT00053963	FR901228 in Treating Children With Refractory or Recurrent Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053963	A7
459	NCT03761121	Developing Fast Pediatric Imaging; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03761121	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
460	NCT00229801	Evaluation of Kidney Function in Children With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00229801	A7
461	NCT04774718	A Study Evaluating the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Alectinib in Pediatric Participants With ALK Fusion-Positive Solid or CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04774718	A7
462	NCT01189266	Vorinostat and Radiation Therapy Followed by Maintenance Therapy With Vorinostat in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189266	A1
463	NCT01088763	Gamma-Secretase Inhibitor RO4929097 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, CNS Tumors, Lymphoma, or T-Cell Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01088763	A7
464	NCT01445288	Exploratory Study of Effects of Radiation Therapy in Pediatric Patients With Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445288	A7
465	NCT02750891	A Study of DSP-7888 in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory High Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750891	A7
466	NCT03554707	SGT-53 in Children With Recurrent or Progressive CNS Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03554707	A7
467	NCT00006450	Phenylbutyrate to Treat Children With Progressive or Recurrent Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006450	A7
468	NCT03068832	Neoepitope-based Personalized Vaccine Approach in Pediatric Patients With Recurrent Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03068832	A7
469	NCT02603692	Health Related Quality of Life in Pediatric Central Nervous System (CNS) Tumors: A Feasibility Study Utilizing PROMIS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02603692	A7
470	NCT02681705	Radiation Therapy and Combination Chemotherapy for Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02681705	A7
471	NCT00042367	Study of Systemic and Spinal Chemotherapy Followed by Radiation for Infants With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042367	A1
472	NCT00003141	Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Infants With Malignant Brain or Spinal Cord Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003141	A7
473	NCT00180791	High Risk Primitive Neuroectodermal (PNET) Brain Tumors in Childhood; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00180791	A7
474	NCT00124657	Erlotinib and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00124657	A1
475	NCT01503086	Computer Training Program for Younger Patients With a Brain Tumor Who Underwent Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503086	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
476	NCT05169944	Magrolimab in Children and Adults With Recurrent or Progressive Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169944	A7
477	NCT05167370	High Dose Chemotherapy With Amifostine and Autologous Stem Cell Transplantation for High Risk Relapsed Pediatric Solid Tumors and Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05167370	A1
478	NCT03396575	Brain Stem Gliomas Treated With Adoptive Cellular Therapy During Focal Radiotherapy Recovery Alone or With Dose-intensified Temozolomide (Phase I); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03396575	A7
479	NCT04351035	National Wide Cross-sectional Study in Paediatric Central Nervous System Tumours in China -- the CNOG-MC001 Registry; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04351035	A7
480	NCT01102998	Assessment of Sleep Complaints in Brain Tumor Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01102998	A7
481	NCT00946335	ABT-888 and Temozolomide in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00946335	A7
482	NCT01514201	Veliparib, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Diffuse Pontine Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01514201	A1
483	NCT00053872	Radiation Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Children With Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053872	A7
484	NCT01135563	Study of Vinblastine and Sirolimus in Children With Recurrent/Refractory Solid Tumours Including CNS Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135563	A1
485	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02359565	A7
486	NCT05081180	Study of Avelumab in Combination With Lenvatinib for Children With Primary CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05081180	A1
487	NCT02015728	Selecting Patient-Specific Biologically Targeted Therapy for Pediatric Patients With Refractory Or Recurrent Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02015728	A7
488	NCT02687386	A Study of Intravenous EEDVsMit in Children With Recurrent / Refractory Solid or CNS Tumours Expressing EGFR; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02687386	A7
489	NCT04773808	Molecular Characterization of Genetic Alterations in Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04773808	A7
490	NCT05288439	A Study of How Proton Beam Radiotherapy (PBRT) Affects Brain Function and Quality of Life in Children and Young Adults Undergoing Treatment for a Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05288439	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
491	NCT03429803	DAY101 In Gliomas and Other Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03429803	A7
492	NCT02677142	Evaluating the Efficacy of a Group Social Skills Intervention; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677142	A7
493	NCT00006024	Temozolomide Plus Lomustine Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With High-Grade Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006024	A1
494	NCT03028246	A Feasibility Safety Study of Benign Centrally-Located Intracranial Tumors in Pediatric and Young Adult Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03028246	A7
495	NCT03234309	Ferumoxytol in Magnetic Resonance Imaging of Pediatric Patients With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03234309	A7
496	NCT00978562	DSC-MRI With Ferumoxytol and DCE-MRI With Gadolinium in Imaging Vascular Properties in Younger Patients With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00978562	A1
497	NCT01247922	Single-agent Erlotinib in Patients Previously Treated With Oral Etoposide in Protocol OSI-774-205; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247922	A1
498	NCT03668847	DM-CHOC-PEN for Brain Tumors in AYA Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03668847	A7
499	NCT04870944	CBL0137 for the Treatment of Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including CNS Tumors and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04870944	A7
500	NCT00517959	SCRT Versus Conventional RT in Children and Young Adults With Low Grade and Benign Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00517959	A1
501	NCT00693914	Working Memory Performance Among Childhood Brain Tumor Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00693914	A7
502	NCT00105560	Proton Beam Radiation Therapy in Treating Young Patients Who Have Undergone Biopsy or Surgery for Medulloblastoma or Pineoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00105560	A1
503	NCT02323880	Selinexor in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or High-Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02323880	A1
504	NCT02748135	A Study of TB-403 in Pediatric Subjects With Relapsed or Refractory Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02748135	A7
505	NCT00272870	Treatment of Newly Diagnosed Brain Tumors With Chemotherapy and Radiation Using Cells Modified for Chemoprotection and an Experimental Drug to Decrease the Tumor Cell Resistance to Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00272870	A7
506	NCT05429502	Study of Efficacy and Safety of Ribociclib (LEE011) in Combination With Topotecan and Temozolomide (TOTEM) in Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05429502	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
507	NCT00006102	Rebeccamycin Analogue in Treating Children With Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006102	A1
508	NCT04837547	PEACH TRIAL- Precision Medicine and Adoptive Cellular Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04837547	A7
509	NCT05202925	Musical Training Programme to Improve Neurocognitive Functioning of Children Surviving Brain Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05202925	A7
510	NCT00107458	Valproic Acid in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107458	A1
511	NCT01067196	Outcomes Study of Late Effects After Proton RT for Pediatric Tumors of the Brain, Head, and Neck; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01067196	A7
512	NCT05222165	Study With Infigratinib in Subjects With Advanced Solid and CNS Tumors or Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma With Selected FGFR1-3 Alterations; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05222165	A7
513	NCT00098761	VNP40101M in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Primary Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098761	A1
514	NCT03216148	18F-FET PET in Childhood Brain Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03216148	A7
515	NCT02693405	Executive and Socio-cognitive Functions in Survivors of Primary Brain Tumor: Impact on Patients' Quality of Life; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693405	A1
516	NCT04276194	Vertebral Body Sparing Craniospinal Irradiation for Pediatric Patients With Cancer of the Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04276194	A7
517	NCT03101813	International Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG)/Diffuse Midline Glioma (DMG) Registry and Repository; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03101813	A7
518	NCT04528316	Physical Activity on Postural Stability and Coordination in Children With Posterior Fossa Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04528316	A7
519	NCT01462695	Sunitinib Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Progressive Malignant Glioma or Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462695	A1
520	NCT00067821	Comparison of PET and Proton MRS Imaging to Evaluate Pediatric Brain Tumor Activity; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00067821	A7
521	NCT04447755	A Study of Lenvatinib (MK-7902) in Pediatric Participants With Relapsed or Refractory Solid Malignancies (MK-7902-013/E7080); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04447755	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
522	NCT04019470	Immunomodulation Analysis of Radiation Therapy in Pediatric Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04019470	A7
523	NCT00899834	DNA Analysis of Tumor Tissue Samples From Patients With Diffuse Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899834	A7
524	NCT03478462	Dose Escalation Study of CLR 131 in Children, Adolescents, and Young Adults With Relapsed or Refractory Malignant Tumors Including But Not Limited to Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma, Ewings Sarcoma, and Osteosarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03478462	A7
525	NCT02125786	A Trial of Surgery and Fractionated Re-Irradiation for Recurrent Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02125786	A7
526	NCT00867568	TPI 287 in Patients With Refractory or Recurrent Neuroblastoma or Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867568	A1
527	NCT04479514	Preventative Skin Care for Children Undergoing Targeted CNS Tumor Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04479514	A7
528	NCT01737671	Methotrexate Infusion Into the Fourth Ventricle in Children With Malignant Fourth Ventricular Brain Tumors: A Pilot Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01737671	A1
529	NCT01483820	Safety and Efficacy Study of TPI-287 in Neuroblastoma and Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01483820	A1
530	NCT01975116	p28 in Treating Younger Patients With Recurrent or Progressive Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01975116	A7
531	NCT04334863	WP1066 in Children With Refractory and Progressive or Recurrent Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04334863	A1
532	NCT04195555	Ivosidenib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, Lymphoma, or Histiocytic Disorders With IDH1 Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04195555	A7
533	NCT01999270	Evaluation of FDOPA-PET/MRI in Pediatric Patients With CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01999270	A7
534	NCT03919071	Dabrafenib Combined With Trametinib After Radiation Therapy in Treating Patients With Newly-Diagnosed High-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03919071	A7
535	NCT01158300	PTC299 in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Primary Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01158300	A7
536	NCT00006246	Busulfan in Treating Children and Adolescents With Refractory CNS Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006246	A1
537	NCT00021229	Imatinib Mesylate With or Without Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00021229	A1
538	NCT02851355	Follow-up Survey of Patients Who Were Treated for Medulloblastoma or Primitive Neuroectodermal Tumors of the	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Central Nervous in Norway; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851355	
539	NCT00138216	Temozolomide, Vincristine, and Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00138216	A1
540	NCT00572182	MK0752 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory CNS Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00572182	A7
541	NCT01599052	Social Cognition in Children Treated for a Brain Tumour; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599052	A7
542	NCT04732065	ONC206 for Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent Diffuse Midline Gliomas, and Other Recurrent Malignant CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04732065	A7
543	NCT01239316	Vismodegib in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01239316	A1
544	NCT02153957	Trial Evaluating an Enhanced Physical Activity Intervention to Improve Cognitive Late Effects in Children Treated With Cranial Radiation for Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02153957	A7
545	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03155620	A7
546	NCT00822458	GDC-0449 in Treating Young Patients With Medulloblastoma That is Recurrent or Did Not Respond to Previous Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00822458	A7
547	NCT00411619	Everolimus (RAD001) Therapy of Giant Cell Astrocytoma in Patients With Tuberous Sclerosis Complex; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00411619	A1
548	NCT00002594	Combination Chemotherapy Followed by Bone Marrow and/or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Medulloblastoma or CNS Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002594	A1
549	NCT01096368	Maintenance Chemotherapy or Observation Following Induction Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01096368	A1
550	NCT01595126	Longitudinal Study of Biomarkers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01595126	A7
551	NCT00095940	Lapatinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095940	A1
552	NCT00003466	Temozolomide in Treating Patients With Progressive Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003466	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
553	NCT00079339	Tipifarnib and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Brainstem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079339	A1
554	NCT05367076	Fitness to Aid the Brain and Cognitive Skills; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05367076	A7
555	NCT04217694	Memantine for the Reduction of Cognitive Impairment After Radiation Therapy in Pediatric Patients With Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217694	A7
556	NCT00961922	Pediatric Research on Improving Speed, Memory and Attention; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00961922	A7
557	NCT00001574	A Pilot Study of 1H-Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Pediatric Patients With Primary and Metastatic Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001574	A7
558	NCT00924196	Natural History Study of Patients With Neurofibromatosis Type I; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00924196	A1
559	NCT02031965	Oncolytic HSV-1716 in Treating Younger Patients With Refractory or Recurrent High Grade Glioma That Can Be Removed By Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02031965	A7
560	NCT03988283	Neoepitope-based Personalized DNA Vaccine Approach in Pediatric Patients With Recurrent Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988283	A7
561	NCT01259479	Satraplatin in Children and Young Adults With Refractory Solid Tumors Including Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01259479	A7
562	NCT00003625	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003625	A7
563	NCT01182883	A Phase I Study of IMC-A12 in Combination With Temsirolimus in Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01182883	A7
564	NCT01132547	Cyproheptadine in Preventing Weight Loss in Children Receiving Chemotherapy for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132547	A1
565	NCT00392327	Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated, High-Risk Medulloblastoma/PNET; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392327	A1
566	NCT00053118	Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Treating Children With Central Nervous System Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053118	A7
567	NCT00100880	Lenalidomide in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00100880	A1
568	NCT05009992	Combination Therapy for the Treatment of Diffuse Midline Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05009992	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
569	NCT02608762	Neurobehavioral Outcomes and Quality of Life in Pediatric Patients With Brain or Head/Neck Tumors Receiving Proton or Photon Radiotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608762	A7
570	NCT00107185	Vaccine Therapy in Treating Young Patients Who Are Undergoing Surgery for Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107185	A7
571	NCT04576117	A Study to Compare Treatment With the Drug Selumetinib Alone Versus Selumetinib and Vinblastine in Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04576117	A7
572	NCT00326664	AZD2171 in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Primary CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00326664	A7
573	NCT03955068	Strict Classic Ketogenic Diet as a Therapy for Recurrent or Progressive and Refractory Brain Tumors in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03955068	A7
574	NCT00996450	Educational Follow-up in a Cohort of Children at the Royal Marsden Hospital (RMH); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996450	A7
575	NCT04790981	Effect of Motor Imagery Training on Ataxic Children After Medulloblastoma Resection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04790981	A7
576	NCT04510051	CAR T Cells After Lymphodepletion for the Treatment of IL13R α 2 Positive Recurrent or Refractory Brain Tumors in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04510051	A7
577	NCT03698994	Ulixertinib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With MAPK Pathway Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03698994	A1
578	NCT03126266	Re-Irradiation of Progressive or Recurrent DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126266	A7
579	NCT03213665	Tazemetostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With EZH2, SMARCB1, or SMARCA4 Gene Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213665	A1
580	NCT03233204	Olaparib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Defects in DNA Damage Repair Genes (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03233204	A7
581	NCT03178032	Oncolytic Adenovirus, DNX-2401, for Naive Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03178032	A1
582	NCT01707836	Neurofibromatosis Type 1 Brain Tumor Genetic Risk; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01707836	A7
583	NCT04320888	Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04320888	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
584	NCT01708174	A Phase II Study of Oral LDE225 in Patients With Hedge-Hog (Hh)-Pathway Activated Relapsed Medulloblastoma (MB); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708174	A1
585	NCT03052738	Medical Marijuana in the Pediatric Central Nervous System Tumor Population; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03052738	A7
586	NCT02574728	Sirolimus in Combination With Metronomic Chemotherapy in Children With Recurrent and/or Refractory Solid and CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574728	A7
587	NCT00514397	Temozolomide and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00514397	A7
588	NCT00006258	Combination Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With Medulloblastoma, Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor, or Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006258	A1
589	NCT01115777	Prospective Assessment of Quality of Life (QOL) in Pediatric Patients Treated With Radiation Therapy for Brain Tumors and Non-central Nervous System (Non-CNS) Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01115777	A7
590	NCT01661400	Anti-Angiogenic Therapy Post Transplant (ASCR) for Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01661400	A7
591	NCT03334162	Playful Sensorimotor Training in Pediatric Brain Tumor Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334162	A7
592	NCT01502917	Convection-Enhanced Delivery of 124I-Omburtamab for Patients With Non-Progressive Diffuse Pontine Gliomas Previously Treated With External Beam Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01502917	A1
593	NCT03690570	Long Term Follow up of Patients Under 5 Years of Age With High Grade Glioma Diagnosed in France Between 1990 and 2015; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03690570	A7
594	NCT03213704	Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213704	A7
595	NCT04066465	Neurocognitive Function After Proton Therapy in Children and Adolescents; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04066465	A7
596	NCT02420613	Vorinostat and Temozolomide With or Without Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed or Progressive Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02420613	A7
597	NCT00716976	Sodium Thiosulfate in Preventing Hearing Loss in Young Patients Receiving Cisplatin for Newly Diagnosed Germ Cell Tumor, Hepatoblastoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, or Other Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716976	A1
598	NCT01682824	Three-Factor Eating Questionnaire in Measuring Eating Behavior in Adolescent and Young Adult Survivors of CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01682824	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
599	NCT02559752	Computer-based Neurocognitive Assessment in Children With Central Nervous System Tumors Receiving Proton Beam Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559752	A7
600	NCT00363272	Ispinesib in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00363272	A7
601	NCT04859543	Pediatric Prospective Personalized Immune and Target Identification Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04859543	A7
602	NCT02006407	A Pilot Study to Evaluate Neurocognitive Injury and Longitudinal Changes in White Matter During Radiation Therapy in Children With Primary Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02006407	A1
603	NCT04573140	A Study of RNA-lipid Particle (RNA-LP) Vaccines for Newly Diagnosed Pediatric High-Grade Gliomas (pHGG) and Adult Glioblastoma (GBM); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04573140	A7
604	NCT01346267	Acupressure in Controlling Nausea in Young Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01346267	A7
605	NCT04284774	Tipifarnib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphoma, or Histiocytic Disorders With HRAS Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04284774	A7
606	NCT00238264	Radiation Therapy in Treating Young Patients With Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00238264	A1
607	NCT01089101	Selumetinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Low Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01089101	A1
608	NCT00005796	Combination Chemotherapy Plus Gene Therapy in Treating Patients With CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005796	A7
609	NCT00607984	Administration of High Dose Thiotepa and Melphalan With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Children and Adolescents With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00607984	A7
610	NCT01331135	Aflac ST0901 CHOANOME - Sirolimus in Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331135	A1
611	NCT02013297	Study of SBRT Efficacy on Intra and Extra -Cranial Tumors or Metastasis in Pediatrics Population (SBRT Pediatrics); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013297	A7
612	NCT01677741	A Study to Determine Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib In Children and Adolescent Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01677741	A2
613	NCT00253487	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Younger Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Newly Diagnosed Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253487	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
614	NCT00004212	DX-8951f in Treating Children With Advanced Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004212	A7
615	NCT01076530	Vorinostat and Temozolomide in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Primary Brain Tumors or Spinal Cord Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01076530	A1
616	NCT03213678	Samotolisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With TSC or PI3K/MTOR Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213678	A7
617	NCT04408092	Study of the Effect of GM-CSF on Macrophages in Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04408092	A7
618	NCT03838042	INFORM2 Study Uses Nivolumab and Entinostat in Children and Adolescents With High-risk Refractory Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03838042	A1
619	NCT01273090	Imetelstat Sodium in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01273090	A7
620	NCT03652545	Multi-antigen T Cell Infusion Against Neuro-oncologic Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03652545	A7
621	NCT03213652	Ensartinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With ALK or ROS1 Genomic Alterations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213652	A7
622	NCT00066248	Cyproheptadine and Megestrol in Preventing Weight Loss in Children With Cachexia Caused By Cancer or Cancer Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066248	A7
623	NCT03210714	Erdafitinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With FGFR Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03210714	A7
624	NCT00275002	O6-Benzylguanine and Temozolomide in Treating Young Patients With Recurrent or Progressive Gliomas or Brain Stem Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00275002	A1
625	NCT00994500	Vorinostat and Bortezomib in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors and Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994500	A7
626	NCT04101123	Children and Adolescents With Leukemia, Brain Tumors, and Sarcomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04101123	A7
627	NCT00085202	Treatment of Patients With Newly Diagnosed Medulloblastoma, Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor, or Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085202	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
628	NCT02530658	Next Generation Sequencing of Normal Tissues Prospectively in Pediatric Oncology Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02530658	A7
629	NCT01400672	Imiquimod/Brain Tumor Initiating Cell (BTIC) Vaccine in Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01400672	A7
630	NCT00132158	ZD1839 and Oral Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00132158	A1
631	NCT04099797	C7R-GD2.CAR T Cells for Patients With GD2-expressing Brain Tumors (GAIL-B); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04099797	A7
632	NCT00633958	A Pilot Study of 18F-FLT in Pediatric Patients With Central Nervous System (CNS) Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00633958	A7
633	NCT02708056	Sugammadex Given for the Reversal of Rocuronium Induced Neuromuscular Blockade Under Sevoflurane Anesthesia in Infants; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02708056	A7
634	NCT00001573	A Phase I Study of SU101 in Pediatric Patients With Refractory Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001573	A7
635	NCT02415153	Pomalidomide in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415153	A7
636	NCT03871686	Promotion of Well-being of Young Adult Brain Cancer Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871686	A7
637	NCT01201850	The Role of Bevacizumab in the Treatment of Radiation Necrosis in Children With Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01201850	A1
638	NCT04474964	Focal Radiotherapy Plus Low Dose Craniospinal Irradiation Followed by Adjuvant Chemotherapy in WNT Medulloblastoma.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04474964	A7
639	NCT03526250	Palbociclib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Rb Positive Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Activating Alterations in Cell Cycle Genes (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03526250	A7
640	NCT00452868	Donepezil in Treating Young Patients With Primary Brain Tumors Previously Treated With Radiation Therapy to the Brain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00452868	A1
641	NCT05219149	CNS Qualitative Interview; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05219149	A7
642	NCT02810899	Dexmedetomidine and Intelligence Development in Pediatric Patients Undergoing Craniotomy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02810899	A7
643	NCT00003273	Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003273	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
644	NCT00387790	Motexafin Gadolinium and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387790	A1
645	NCT00840047	Methionine PET/CT Studies In Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840047	A7
646	NCT00002749	Carboplatin in Patients With Progressive Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002749	A7
647	NCT00003469	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003469	A1
648	NCT02909777	Trial of CUDC-907 in Children and Young Adults With Relapsed or Refractory Solid Tumors, CNS Tumors, or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02909777	A7
649	NCT00213876	Research of Molecular and Metabolic Markers in Oligodendrogliomas Comparatively to Other Brain Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213876	A7
650	NCT01236586	RO4929097 in Children With Relapsed/Refractory Solid or CNS Tumors, Lymphoma, or T-Cell Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01236586	A7
651	NCT01171469	Vaccination With Dendritic Cells Loaded With Brain Tumor Stem Cells for Progressive Malignant Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01171469	A7
652	NCT00042445	Brain Neoplasms, Leukemia and Petrochemical Exposures; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00042445	A7
653	NCT02793466	Durvalumab in Pediatric and Adolescent Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02793466	A7
654	NCT00867178	Vorinostat Combined With Isotretinoin and Chemotherapy in Treating Younger Patients With Embryonal Tumors of the Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00867178	A7
655	NCT01342237	Tandem High Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Rescue for High Risk Pediatric Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01342237	A7
656	NCT00012181	Flavopiridol in Treating Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00012181	A7
657	NCT01381718	Modafinil in Treating Children With Memory and Attention Problems Caused by Cancer Treatment for a Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01381718	A1
658	NCT00019630	Liposomal Doxorubicin in Treating Children With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00019630	A7
659	NCT03455140	A Study Evaluating the Safety and Activity of Pegylated Recombinant Human Arginase (BCT-100); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03455140	A1
660	NCT00458744	Talotrexin in Treating Young Patients With Recurrent Solid Tumors or Leukemia That is Recurrent or Does Not Respond to Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458744	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
661	NCT00091182	Oxaliplatin in Treating Young Patients With Recurrent Solid Tumors That Have Not Responded to Previous Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00091182	A7
662	NCT04239092	9-ING-41 in Pediatric Patients With Refractory Malignancies.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239092	A7
663	NCT01233479	Biomarkers in Blood Samples From Young Patients With Newly Diagnosed Brain Tumors Undergoing Standard Radiation Therapy and Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233479	A7
664	NCT03871257	A Study of the Drugs Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Patients With Neurofibromatosis and Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03871257	A7
665	NCT04166409	A Study of the Drugs Selumetinib vs. Carboplatin and Vincristine in Patients With Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04166409	A7
666	NCT03572530	Infusion of 5-Azacytidine (5-AZA) Into the Fourth Ventricle in Patients With Recurrent Posterior Fossa Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03572530	A7
667	NCT05131815	The BurnAlong Pilot Study for Adolescent and Young Adult Cancer Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05131815	A7
668	NCT04722237	Acceptance and Commitment Therapy for Neuro-Oncology Wellbeing; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04722237	A7
669	NCT01326104	Vaccine Immunotherapy for Recurrent Medulloblastoma and Primitive Neuroectodermal Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01326104	A1
670	NCT00276666	Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Metastatic Medulloblastoma Who Have Undergone Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276666	A7
671	NCT03675230	Study of Tomotherapy HD in Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03675230	A7
672	NCT05503264	A Study To Evaluate The Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Satralizumab In Patients With Anti-N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor (NMDAR) Or Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 (LGI1) Encephalitis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05503264	A7
673	NCT00002485	Development of Strategies to Increase Enrollment in Clinical Trials for Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002485	A7
674	NCT03142087	The Effect of Virtual Reality Exercises on Balance in Children With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03142087	A7
675	NCT01538095	Trebananib in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538095	A7
676	NCT00679354	Cilengitide in Treating Younger Patients With Recurrent or Progressive High-Grade Glioma That Has Not Responded to Standard Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679354	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
677	NCT03581292	Veliparib, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Malignant Glioma Without H3 K27M or BRAFV600 Mutations; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581292	A7
678	NCT02160795	Feasibility of Identifying a Chinese Study Population and Eligible Pediatric Cancer Cases, and Linking the Two Groups to Assess the Role of Periconceptional Folic Acid Supplements in Risk of Pediatric Cancer.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02160795	A7
679	NCT02846038	Understanding Communication in Healthcare to Achieve Trust (U-CHAT); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02846038	A7
680	NCT00836628	Study of Busulfan for Refractory Central Nervous System (CNS) Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00836628	A7
681	NCT03281889	Proton Craniospinal Irradiation With Bone Sparing to Decrease Growth Decrement From Radiation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03281889	A7
682	NCT02444546	Wild-Type Reovirus in Combination With Sargramostim in Treating Younger Patients With High-Grade Relapsed or Refractory Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444546	A7
683	NCT03220035	Vemurafenib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With BRAF V600 Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03220035	A4
684	NCT03299309	PEP-CMV in Recurrent MEDulloblastoma/Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299309	A7
685	NCT01751308	Safety and Efficacy of Cabazitaxel in Pediatric Patients With Refractory Solid Tumors Including Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01751308	A1
686	NCT02780804	Entinostat in Treating Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780804	A1
687	NCT00659334	Imaging of Intravenous (IV) Combidex to Brain, Intra-cerebral Tumors and in Central Nervous System (CNS) Inflammation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659334	A1
688	NCT04402073	Personalized Risk-Adapted Therapy in Post-Pubertal Patients With Newly-Diagnosed Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04402073	A7
689	NCT00002825	Docetaxel in Treating Children With Recurrent Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002825	A1
690	NCT05128903	Quantitative Assessment of Radiation-induced Neuroinflammation - A Proof of Principle Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05128903	A7
691	NCT03860376	Ex Vivo Drug Sensitivity Testing and Mutation Profiling; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860376	A7
692	NCT03750188	Evaluation of Safety and Efficacy of ProHance in Pediatric Patients <2yrs; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750188	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
693	NCT03990597	StrataXRT in Preventing Radiation Dermatitis in Pediatric Patients Undergoing Radiation Therapy to the Brain or Spinal Cord; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03990597	A7
694	NCT05065268	Visual Rehabilitation in Children With Homonymous Hemianopia: a Pilot Study on Virtual-reality Stimulation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05065268	A7
695	NCT03709680	Study Of Palbociclib Combined With Chemotherapy In Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03709680	A7
696	NCT01447810	Constraint-Induced Movement Therapy in a Pediatric Oncology Population; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01447810	A7
697	NCT01369121	Tolerability Study of Xerecept® in Pediatric Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01369121	A7
698	NCT01109095	CMV-specific Cytotoxic T Lymphocytes Expressing CAR Targeting HER2 in Patients With GBM; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109095	A7
699	NCT00002647	Photodynamic Therapy With Porfimer Sodium in Treating Patients With Refractory Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002647	A7
700	NCT03668522	Clinical Research of H3F3AK27M in Spinal Glioma and Its Impact on TMZ Chemoradiotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03668522	A7
701	NCT02496520	Dendritic Cell-based Immunotherapy for Advanced Solid Tumours of Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02496520	A7
702	NCT01528046	Metformin in Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01528046	A7
703	NCT02864888	Effect of Antineoplaston Therapy on the QT/QTc Interval In Subjects With Diffuse, Intrinsic, Brainstem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864888	A7
704	NCT04094610	A Study of Repotrectinib in Pediatric and Young Adult Subjects Harboring ALK, ROS1, OR NTRK1-3 Alterations; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094610	A7
705	NCT01585389	Studying Gene Expression and Location in Samples From Patients With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585389	A7
706	NCT05135975	A Study of Cabozantinib as a Maintenance Agent to Prevent Progression or Recurrence in High-Risk Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05135975	A7
707	NCT03972514	Observational Trial of the Impact of Radiation Dose in Children With Brain and Skull Base Tumors.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03972514	A7
708	NCT00601003	Study of Nifurtimox to Treat Refractory or Relapsed Neuroblastoma or Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00601003	A1
709	NCT00084838	Chemotherapy Combined With Radiation Therapy for Newly Diagnosed CNS AT/RT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084838	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
710	NCT01808820	Dendritic Cell (DC) Vaccine for Malignant Glioma and Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808820	A7
711	NCT01217437	Temozolomide and Irinotecan Hydrochloride With or Without Bevacizumab in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Medulloblastoma or CNS Primitive Neuroectodermal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217437	A1
712	NCT01542736	Concurrent Carboplatin and Reduced Dose Craniospinal Radiation for Medulloblastoma and Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01542736	A1
713	NCT03967093	A Study of BXQ-350 in Children and Young Adults With Relapsed Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03967093	A7
714	NCT00278252	Etoposide in Treating Young Patients With Relapsed Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278252	A1
715	NCT03095248	Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095248	A7
716	NCT02271711	Expanded Natural Killer Cell Infusion in Treating Younger Patients With Recurrent/Refractory Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02271711	A7
717	NCT00931931	HSV1716 in Patients With Non-Central Nervous System (Non-CNS) Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00931931	A7
718	NCT01598454	Use of Racotumomab in Patients With Pediatric Tumors Expressing N-glycolylated Gangliosides; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01598454	A1
719	NCT04773782	A Study of Avapritinib in Pediatric Patients With Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04773782	A7
720	NCT01260103	Phase 3 Study of ANP Therapy vs. TMZ for Optic Pathway Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01260103	A7
721	NCT02291822	Retrospective Study of MRI in Pediatric Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02291822	A7
722	NCT04852354	Tissue Collection for Drug Screening and Bioanalysis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04852354	A7
723	NCT00570817	Prevention of Methotrexate Induced Nephrotoxicity and Prolonged Drug Elimination Time With 12 Hours Prehydration; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00570817	A7
724	NCT01014767	Intercontinental Multidisciplinary Registry and Treatment Optimization Study for Choroid Plexus Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01014767	A1
725	NCT00003234	Vinorelbine in Treating Children With Recurrent or Refractory Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003234	A1
726	NCT00498719	Cognitive Training in Attenuating Attention Deficits/Child Treatment for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00498719	A7
727	NCT00003859	Surgery Plus Radiation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Children With Primitive Neuroectodermal Tumors of the CNS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003859	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
728	NCT04296617	Brain Imaging Changes Following Proton Therapy for Pediatric Primary Central Nervous System and Base of Skull Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04296617	A7
729	NCT01205334	Administration of CMV-Specific Cytotoxic T Cells in Patients With Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205334	A7
730	NCT00187174	Everolimus for Treating Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00187174	A7
731	NCT00112619	Topotecan in Treating Young Patients With Neoplastic Meningitis Due to Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112619	A7
732	NCT04337177	Flavored, Oral Irinotecan VAL-413 (Orotecan®) Given With Temozolomide for Treatment of Recurrent Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04337177	A7
733	NCT00576472	Learning Impairments Among Survivors of Childhood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576472	A1
734	NCT01650922	Molecular Genetic Studies of Childhood Brain Tumors and Blood Samples; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01650922	A7
735	NCT00349024	Polyvinylpyrrolidone-Sodium Hyaluronate Gel in Reducing Pain From Oral Mucositis in Young Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00349024	A7
736	NCT05518838	Expanded Access to OKN-007 for Patients With Diffuse Midline Glioma, H3 K27-altered; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05518838	A7
737	NCT03598244	Volitinib in Treating Patients With Recurrent or Refractory Primary CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598244	A7
738	NCT03914768	Immune Modulatory DC Vaccine Against Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03914768	A7
739	NCT01688401	Intra-arterial Chemotherapy for the Treatment of Progressive Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas (DIPG).; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01688401	A7
740	NCT03841435	Hypofractionated Radiotherapy for Recurrent DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03841435	A7
741	NCT02808650	Prexasertib in Treating Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02808650	A1
742	NCT02095132	Adavosertib and Irinotecan Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095132	A1
743	NCT03294434	Predicting Sites of Tumour Progression in the Invasive Margin of Glioblastomas (PRaM-GBM Study); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294434	A7
744	NCT00006342	Genetic Study in Patients Receiving Treatment for Hodgkin's Disease or Childhood Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006342	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
745	NCT04749641	Neoantigen Vaccine Therapy Against H3.3-K27M Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04749641	A7
746	NCT02889445	A Phase I Trial of DM-CHOC-PEN in Adolescent and Young Adult (AYA) Subjects With Advanced Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02889445	A7
747	NCT02975882	Nanoparticle Albumin-Bound Rapamycin, Temozolomide, and Irinotecan Hydrochloride in Treating Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02975882	A1
748	NCT02689336	Erlotinib in Combination With Temozolomide in Treating Relapsed/Recurrent/Refractory Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02689336	A7
749	NCT01698437	Magnetic Resonance (MR) Guided Focused Ultrasound in the Treatment of Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698437	A7
750	NCT00945828	Assessing the Effectiveness of Individual Education Plans for Childhood Cancer Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00945828	A7
751	NCT00671710	Study of Aminolevulinic Acid to Enhance Visualization and Resection of Malignant Glial Tumors of the Brain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00671710	A7
752	NCT00003459	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Brain Stem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003459	A1
753	NCT05511714	Expanded Access [11C] Methionine PET Imaging; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05511714	A7
754	NCT01512147	Dexmedetomidine on Intraoperative Somatosensory and Motor Evoked Potential Monitoring During Neurosurgery in Pediatric Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01512147	A7
755	NCT00920738	Metabolic Syndrome in Childhood Cancer Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00920738	A7
756	NCT01857453	Interest of a Dose Decrease for Radiotherapy Associated With Chemotherapy for Treatment of Standard Risk Adult Medulloblastomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857453	A7
757	NCT02162732	Molecular-Guided Therapy for Childhood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02162732	A7
758	NCT00085098	Radiation Therapy Compared With Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Primary Central Nervous System (CNS) Germ Cell Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085098	A1
759	NCT02573441	KEYS to Succeed: Cognitive and Academic Intervention Program for Children and Adolescents Surviving Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573441	A7
760	NCT02505165	Illness Management and Parental Adjustment to Cancer Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02505165	A4
761	NCT00505141	Urban Environmental Exposures and Childhood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00505141	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
762	NCT04308330	Vorinostat in Combination With Chemotherapy in Relapsed/Refractory Solid Tumors and CNS Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04308330	A7
763	NCT00624962	Early Enteral Tube Feedings in Children Receiving Chemo for AML/MDS & High Risk Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00624962	A7
764	NCT00025324	Chemotherapy, Surgery, Radiation Therapy and Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Primary CNS Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025324	A7
765	NCT00001565	Phase I and Pharmacokinetic Trial of Phenylbutyrate Given as a Continuous Infusion in Pediatric Patients With Refractory Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001565	A7
766	NCT01063114	Proton Beam Radiotherapy for Medulloblastoma and Pineoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01063114	A1
767	NCT02409121	A Novel Health Information Technology System (BMT Roadmap) for Pediatric BMT Patients and Caregivers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02409121	A4
768	NCT00303940	Talabostat Combined With Temozolomide or Carboplatin in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Brain Tumors or Other Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00303940	A7
769	NCT00407433	Clinical Studies of Gemcitabine-Oxaliplatin; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00407433	A7
770	NCT03727841	Marizomib for Recurrent Low-Grade and Anaplastic Supratentorial, Infratentorial, and Spinal Cord Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03727841	A1
771	NCT01802567	Molecular-Guided Therapy for Relapsed and Refractory Childhood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802567	A7
772	NCT02343718	Vinblastine and Temozolomide in Pediatrics With Recurrent or Refractory Lymphoma or Solid Tumours Including CNS Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343718	A1
773	NCT01130623	A Phase I Study of Pazopanib as a Single Agent for Children With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01130623	A7
774	NCT02564198	A Study of Ramucirumab (LY3009806) in Children With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02564198	A1
775	NCT00009035	Natural History of Patients With Brain and Spinal Cord Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00009035	A7
776	NCT04454268	Intracranial Hydatid Cyst; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04454268	A7
777	NCT01132911	A Phase I Study of Vorinostat and Bortezomib in Children With Refractory of Recurrent Solid Tumors, Including CNS Tumors and Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01132911	A7
778	NCT04696029	DFMO as Maintenance Therapy for Molecular High/Very High Risk and Relapsed Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04696029	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
779	NCT01556178	Blood and Cerebrospinal Fluid for Pediatric Brain Tumor Research; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01556178	A7
780	NCT00178386	Comparison of Educational Services and Outcomes for Patients Treated for Childhood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178386	A7
781	NCT04238819	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Other Anti-Cancer Treatments in Children and Young Adult Participants With Solid Tumors, Including Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04238819	A7
782	NCT04794686	ETMR One: An International Registry and Research Platform for Children With Embryonal Tumor With Multilayer Rosettes; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04794686	A7
783	NCT02608307	Medical Treatment Decision Making Using Adaptive Conjoint Analysis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02608307	A7
784	NCT02442297	T Cells Expressing HER2-specific Chimeric Antigen Receptors(CAR) for Patients With HER2-Positive CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02442297	A7
785	NCT00020150	Temozolomide and O6-benzylguanine in Treating Children With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020150	A7
786	NCT00629395	Computerized Cognitive Training for Childhood Cancer Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629395	A7
787	NCT00047320	Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Second-Look Surgery Followed by Radiation Therapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Intracranial Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00047320	A1
788	NCT02261649	Impact of Cerebellar Mass Resection on Pain Processing; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02261649	A7
789	NCT00935545	Study of Peptide Vaccination With Tumor Associated Antigens Mixed With Montanide in Patients With CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00935545	A7
790	NCT01117168	Enrollment on the Childhood Cancer Research Network (CCRN) of the Children s Oncology Group; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01117168	A7
791	NCT01709435	Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01709435	A1
792	NCT03566199	MTX110 by Convection-Enhanced Delivery in Treating Participants With Newly-Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03566199	A1
793	NCT04706676	Integrative Neuromuscular Training in Adolescents and Children Treated for Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706676	A7
794	NCT04897880	A Study of Panobinostat in Pediatric Patients With Solid Tumors Including MRT/ATRT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897880	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
795	NCT01987596	Study of Fixed vs. Flexible Filgrastim to Accelerate Bone Marrow Recovery After Chemotherapy in Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01987596	A1
796	NCT00666614	A Pilot Study to Examine Sleep and Fatigue in Pediatric Brain Tumor Patients Hospitalized for High Dose Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666614	A4
797	NCT02164838	VEGF Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Axitinib in Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164838	A7
798	NCT01540175	Immune Reconstitution in Oncology Patients Following Autologous Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01540175	A7
799	NCT04051047	Gemcitabine in Newly-Diagnosed Diffuse Midline Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04051047	A7
800	NCT05108012	Nk Cell Therapy for Recurrent Glioblastoma Multiform Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05108012	A7
801	NCT00025558	Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Brain Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025558	A7
802	NCT05375617	European Prospective Investigation Into Childhood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05375617	A7
803	NCT05063357	131I-omburtamab Delivered by Convection-Enhanced Delivery in Patients With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05063357	A7
804	NCT04367779	Research of Biomarkers of Response to Proton Beam Therapy in Pediatric and Adult Patients.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04367779	A7
805	NCT00098865	Thalidomide and Temozolomide in Relapsed or Progressive CNS Disease or Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00098865	A1
806	NCT03620032	Study of Re-irradiation at Relapse Versus RT and Multiple Elective rt Courses; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03620032	A7
807	NCT00106353	Study Evaluating Biomarkers In Relapsed/Refractory Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00106353	A1
808	NCT05392374	Expanded Access Use of ONC201 in a Patient With Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05392374	A7
809	NCT02390843	Simvastatin With Topotecan and Cyclophosphamide in Relapsed and/or Refractory Pediatric Solid and CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02390843	A7
810	NCT04085887	Panitumumab-IRDye800 to Detect Pediatric Neoplasms During Neurosurgical Procedures; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04085887	A7
811	NCT04501731	Controlling Coordination After Childhood Cerebellar Cancer, a Pilot Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501731	A7
812	NCT00513981	High-Dose Methotrexate in Treating Young Patients With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513981	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
813	NCT01469247	Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Reirradiation (ReRT); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01469247	A7
814	NCT00003203	Carboplatin and Vincristine Plus Radiation Therapy Followed By Adjuvant Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed CNS Embryonal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003203	A1
815	NCT00101270	Oxaliplatin and Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101270	A7
816	NCT01639612	Pilot Study of Bone Marrow/Stem Cells in Grade IV Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01639612	A7
817	NCT03654716	Phase 1 Study of the Dual MDM2/MDMX Inhibitor ALRN-6924 in Pediatric Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03654716	A7
818	NCT01170000	Timely End-of-Life Communication to Parents of Children With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01170000	A7
819	NCT05480904	Characterizing Sleep Among Long-term Survivors of Childhood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05480904	A7
820	NCT04188535	Serial MRI Scans During Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188535	A7
821	NCT03013387	Dosimetry Guided PRRT With 90Y-DOTATOC; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013387	A7
822	NCT02624388	Study of Genistein in Pediatric Oncology Patients (UVA-Gen001); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02624388	A7
823	NCT00036959	ABT-751 in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036959	A7
824	NCT05308407	POWER UP: Participating Online While Exercising to Recover Using Play; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05308407	A7
825	NCT05123534	A Phase 2 Study of Sonodynamic Therapy Using SONALA-001 and Exablate 4000 Type 2.0 in Patients With DIPG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05123534	A7
826	NCT00788125	Dasatinib, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Young Patients With Metastatic or Recurrent Malignant Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00788125	A1
827	NCT00231712	Immuno 1: Immune Reconstitution Following Conventional or High-Dose Chemotherapy With Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00231712	A7
828	NCT00756340	A Trial of Everolimus and Bevacizumab in Children With Recurrent Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00756340	A1
829	NCT00274911	Radiation Therapy Followed By Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00274911	A7
830	NCT03086421	Social Emotional Development in Young Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03086421	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
831	NCT02932280	Safety and Dose Finding Study of Neratinib in Children and Young Adults With Cancer That Has Returned or Not Responded to Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932280	A7
832	NCT00007813	Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Chemotherapy in Treating Patients With Malignant Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007813	A7
833	NCT05474378	B7-H3 Chimeric Antigen Receptor T Cells (B7-H3CART) in Recurrent Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05474378	A7
834	NCT00002543	Gallium Nitrate in Treating Children With Brain Tumor, Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma, Non-Hodgkin's Lymphoma, or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002543	A7
835	NCT01217996	Computerized Intervention for Amelioration of Cognitive Late Effects Among Childhood Cancer Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217996	A7
836	NCT00293358	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Germ Cell Tumors in the Brain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293358	A1
837	NCT00278239	Quality of Life in Patients Who Have Undergone Previous Treatment for Primitive Neuroectodermal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278239	A7
838	NCT01535911	Pilot Study of a Metabolic Nutritional Therapy for the Management of Primary Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01535911	A4
839	NCT00003846	Radiation Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Primitive Neuroectodermal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003846	A7
840	NCT01204450	Temsirolimus and Valproic Acid in Treating Young Patients With Relapsed Neuroblastoma, Bone Sarcoma, or Soft Tissue Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01204450	A7
841	NCT05169151	Mobility and Physical Activity in Adolescent and Young Adult Cancer Patients or Survivors at Risk for Cardiovascular Morbidity and Frailty, The MOBILE AYA Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05169151	A7
842	NCT00003926	Amifostine to Protect From Side Effects of PSCT in Treating Patients With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003926	A7
843	NCT04324450	Memory Neuroimaging in Children, Adolescents and Young Adults Following Pediatric Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04324450	A4
844	NCT00030108	Ixabepilone in Treating Young Patients With Solid Tumors or Leukemia That Haven't Responded to Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030108	A1
845	NCT04253873	Clinical Study of Apatinib Combined With Temozolomide in the Treatment of Uncontrolled or Repeated High-grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253873	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
846	NCT05478837	Genetically Modified Cells (KIND T Cells) for the Treatment of HLA-A*0201-Positive Patients With H3.3K27M-Mutated Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05478837	A7
847	NCT05457959	Peptide-Pulsed Dendritic Cell Vaccination in Combination With Nivolumab and Ipilimumab for the Treatment of Recurrent and/or Progressive Diffuse Hemispheric Glioma, H3 G34-mutant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05457959	A7
848	NCT05124951	The Efficacy of WVI in Patients With Localized Basal Ganglia Intracranial Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05124951	A7
849	NCT01213407	Dendritic Cell Cancer Vaccine for High-grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213407	A1
850	NCT04617002	Intermediate-size Expanded Access to ONC201 for Patients With H3 K27M-mutant and/or Midline Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04617002	A7
851	NCT01419639	Phase II Study of Everolimus (RAD001) in Children and Adults With Neurofibromatosis Type 2; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419639	A1
852	NCT01952769	Anti PD1 Antibody in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01952769	A7
853	NCT02840123	Safety Study of DIPG Treatment With Autologous Dendritic Cells Pulsed With Lysated Allogenic Tumor Lines; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02840123	A7
854	NCT01348607	Methylphenidate HCl or Modafinil in Treating Young Patients With Excessive Daytime Sleepiness After Cancer Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01348607	A1
855	NCT00095771	Arsenic Trioxide and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00095771	A7
856	NCT00002619	Chemotherapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme or Brain Stem Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002619	A7
857	NCT00006263	Carboplatin, Temozolomide, and Filgrastim in Treating Patients With Newly Diagnosed or Recurrent High-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006263	A7
858	NCT02034981	Phase 2 Study Assessing Efficacy and Safety of Crizotinib in Patients Harboring an Alteration on ALK, MET or ROS1; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02034981	A7
859	NCT00031928	Mafosfamide in Treating Patients With Progressive or Refractory Meningeal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031928	A7
860	NCT04250064	A Study of Low Dose Bevacizumab With Conventional Radiotherapy Alone in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04250064	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
861	NCT00003597	Colony-Stimulating Factors in Treating Children With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003597	A5
862	NCT02338609	Long-term Follow-up for Growth and Development of Pediatric Patients From CRAD001M2301; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02338609	A7
863	NCT00789828	Efficacy and Safety of Everolimus (RAD001) in Patients of All Ages With Subependymal Giant Cell Astrocytoma Associated With Tuberous Sclerosis Complex (TSC)(EXIST-1); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00789828	A1
864	NCT00049023	Radiolabeled Octreotide in Treating Children With Advanced or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049023	A7
865	NCT02000986	Dietary and Exercise Interventions in Preventing Cardiovascular Disease in Younger Survivors of Leukemia, Lymphoma, or Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02000986	A7
866	NCT02653196	A Multi-Institutional Pilot Study of Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Patients With Malignant Neuro-Epithelial and Other Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02653196	A7
867	NCT00152126	Chemotherapy With CD133+ Select Autologous Hematopoietic Stem Cells for Children With Solid Tumors and Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00152126	A7
868	NCT03273712	Dosimetry-Guided, Peptide Receptor Radiotherapy (PRRT) With 90Y-DOTA- tyr3-Octreotide (90Y-DOTATOC); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03273712	A1
869	NCT05077735	Stereotactic Biopsy Split-Course Radiation Therapy in Diffuse Midline Glioma, SPORT-DMG Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05077735	A7
870	NCT02052648	Study of IDO Inhibitor and Temozolomide for Adult Patients With Primary Malignant Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02052648	A7
871	NCT00533169	ZD6474 Alone and in Combination With Retinoic Acid in Pediatric Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00533169	A7
872	NCT00001686	Evaluation, Treatment, and Natural History of Children and Young Adults With Cancer or Rare Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001686	A7
873	NCT03899792	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03899792	A7
874	NCT00929903	Pazopanib Hydrochloride in Treating Young Patients With Solid Tumors That Have Relapsed or Not Responded to Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00929903	A1
875	NCT02639546	Safety and Pharmacokinetics of Cobimetinib in Pediatric and Young Adult Participants With Previously Treated Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639546	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
876	NCT05064306	131I-omburtamab for the Treatment of Central Nervous System/Leptomeningeal Neoplasms in Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05064306	A7
877	NCT00890435	Decision Making About Participating in Pharmacokinetic Studies in Patients Enrolled in a Phase I Treatment Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890435	A7
878	NCT02199548	The Good Patient Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199548	A7
879	NCT00918320	Studies of Temozolomide in Combination With Topotecan in Refractory and Relapsed Paediatric Solid Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00918320	A7
880	NCT03936465	Study of the Bromodomain (BRD) and Extra-Terminal Domain (BET) Inhibitors BMS-986158 and BMS-986378 in Pediatric Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03936465	A7
881	NCT00418899	Gliogene: Brain Tumor Linkage Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00418899	A7
882	NCT03274037	Evaluation of Cerebral Elastography by Magnetic Resonance: Comparison of Healthy Subjects and Patients With Glial Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03274037	A7
883	NCT03834961	Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834961	A7
884	NCT02300766	Cerebellar Mutism Syndrome Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300766	A1
885	NCT01445314	Analysis of Data Collected From Individuals Administered Neurobehavioral Assessments; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445314	A7
886	NCT04521946	Chemotherapy and Donor Stem Transplant for the Treatment of Patients With High Grade Brain Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04521946	A7
887	NCT00736749	Long-Term Follow-Up of Patients Who Have Participated in Children's Oncology Group Studies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00736749	A7
888	NCT01222780	To Evaluate the Safety, Activity and Pharmacokinetics of Marqibo in Children and Adolescents With Refractory Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222780	A7
889	NCT01730209	Efficacy of RAD001/Everolimus in Autism and NeuroPsychological Deficits in Children With Tuberous Sclerosis Complex; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730209	A1
890	NCT04404569	Continued Treatment for Participants Enrolled in Studies of BXQ-350; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04404569	A7
891	NCT01572168	Acupuncture for the Treatment of Cancer Related Fatigue; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01572168	A7
892	NCT00923650	Informed Consent in Pediatric Cancer Trials; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923650	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
893	NCT00939484	Vismodegib in Treating Patients With Recurrent or Refractory Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939484	A1
894	NCT00002472	Cisplatin and Etoposide Prior to Radiation Therapy in Treating Patients With CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002472	A7
895	NCT02392793	Talazoparib Plus Irinotecan With or Without Temozolomide in Children With Refractory or Recurrent Solid Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392793	A1
896	NCT00077454	Erlotinib and Temozolomide in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00077454	A7
897	NCT00002753	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002753	A7
898	NCT01553175	Studying Gene Expression in Samples From Patients With Rhabdoid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553175	A7
899	NCT04944875	Effects of Music and Maternal Voice on Sedation Depth and Sedative Use During Pediatric Magnetic Resonance Imaging.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04944875	A7
900	NCT01614795	Cixutumumab and Temozolomide in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01614795	A1
901	NCT02637687	A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02637687	A1
902	NCT02698254	Radiation Therapy in Treating Patients With Recurrent Brain Tumors Who Have Undergone Previous Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02698254	A7
903	NCT05356312	Glioblastoma and Individualized Therapies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05356312	A7
904	NCT04843085	Proteomic Characterization of Aggressive Oligodendrogliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04843085	A7
905	NCT05062772	Brain Tumor Intraoperative Ultrasound Database; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05062772	A7
906	NCT05019196	fMRI Study of Functional Reorganization in Glioma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05019196	A7
907	NCT05100602	Clinical Evaluation of Genetron TERT PCR Kit in Glioma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05100602	A7
908	NCT03332030	Stem Cells in NF1 Patients With Tumors of the Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332030	A7
909	NCT05100173	Clinical Evaluation of Genetron IDH1 PCR Kit in Glioma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05100173	A7
910	NCT00276718	Etoposide, Carboplatin, and Bleomycin in Treating Young Patients Undergoing Surgery For Malignant Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276718	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
911	NCT04674579	Automatic Segmentation MRI Cerebral Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674579	A7
912	NCT04562077	Role of Surgery in Treatment of Recurrent Brian Glioma:Prognostic Factors and Outcome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04562077	A7
913	NCT04846257	Specific Preoperative Dynamic Contrast-enhanced MRI Semi-quantitative Markers Can Correlate With Vascularity in Specific Areas of the Glioblastoma Tissue and Predict Recurrence; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04846257	A7
914	NCT04469244	Evaluation of the Use of Radiomics in 18F-FDOPA PET Examinations for the Characterization of Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04469244	A4
915	NCT04118036	Abemaciclib + Pembrolizumab In Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04118036	A7
916	NCT03997136	Prognostic Impact of Surgical Resection Extent for Supratentorial High Grade Gliomas.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03997136	A7
917	NCT03916757	V-Boost Immunotherapy in Glioblastoma Multiforme Brain Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03916757	A7
918	NCT04215211	MR Based Survival Prediction of Glioma Patients Using Artificial Intelligence; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215211	A7
919	NCT04215224	Histopathology Images Based Survival Prediction of Glioma Patients Using Artificial Intelligence; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04215224	A7
920	NCT04180046	Utility of Primary Glioblastoma Cell Lines; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04180046	A4
921	NCT04374305	Innovative Trial for Understanding the Impact of Targeted Therapies in NF2-Related Schwannomatosis (INTUITT-NF2); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04374305	A7
922	NCT04863950	Investigator-Initiated Study of Imipramine Hydrochloride and Lomustine in Recurrent Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04863950	A7
923	NCT04211974	Genomic Landscape of Intramedullary Astrocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211974	A7
924	NCT04220424	Glioma Patients Registry Based on Radiological, Histopathological and Genetic Analysis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04220424	A7
925	NCT03463733	Hydroxy-urea and Temozolomide in Patients With a Recurrent Malignant Brain Tumor (Glioblastoma); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03463733	A7
926	NCT04217018	MR Based Prediction of Molecular Pathology in Glioma Using Artificial Intelligence; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217018	A7
927	NCT04217044	Histopathology Images Based Prediction of Molecular Pathology in Glioma Using Artificial Intelligence; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04217044	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
928	NCT05004116	A Study of Repotrectinib in Combination With Chemotherapy in Children and Young Adults With Solid Tumor Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05004116	A7
929	NCT04216537	Survival Significance of Molecular Pathology and Genetic Variation in Brain Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04216537	A7
930	NCT03102112	Noninvasively Predicting Gene Status of Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102112	A7
931	NCT03750890	Visual Study of Molecular Genotype in Glioma Evolution; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03750890	A7
932	NCT03170141	Immunogene-modified T (IgT) Cells Against Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03170141	A7
933	NCT03134131	Expanded Access to ONC201 for Patients With H3 K27M-mutant and/or Midline High Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03134131	A1
934	NCT02941302	Multimodality Imaging Combined With Multiple Targets Pathological Examination for Detecting of Biological Borders of Gliomas: a Clinical Application Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941302	A7
935	NCT02848794	Apatinib and Irinotecan in Treating Patients With Recurrent High-grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02848794	A1
936	NCT02772094	Dendritic Cell-Based Tumor Vaccine Adjuvant Immunotherapy of Human Glioblastoma Multiforme (WHO Grade IV Gliomas); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02772094	A1
937	NCT03593993	A Biospecimen Collection Study in BRAF-V600E Mutated Recurrent Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03593993	A7
938	NCT02725684	Using Genomic Analysis to Guide Individual Treatment in Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02725684	A4
939	NCT03152708	CAN008 Biomarker CD95 Ligand and CpG2 Methylation in Chinese Patients With Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03152708	A7
940	NCT02550249	Neoadjuvant Nivolumab in Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02550249	A1
941	NCT02525692	Oral ONC201 in Recurrent GBM, H3 K27M Glioma, and Midline Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02525692	A1
942	NCT02586857	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-label Study of ACP-196 in Subjects With Recurrent Glioblastoma Multiforme (GBM); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586857	A1
943	NCT02887040	Study of Antineoplaston Therapy + Radiation vs. Radiation Only in Diffuse, Intrinsic, Brainstem Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02887040	A7
944	NCT03954691	Targeting Potassium Channels to Reprogram Glioblastoma Microenvironment: in Vitro and in Vivo Studies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03954691	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
945	NCT02300506	Post-Marketing Surveillance of Long-Term Observation of Gliadel Wafer-Investigation of Vital Prognosis in Patients With High Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300506	A1
946	NCT02256137	A Longitudinal Assessment of Frailty in Young Adult Survivors of Childhood Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256137	A7
947	NCT03528642	Telaglenastat With Radiation Therapy and Temozolomide in Treating Patients With IDH-Mutated Diffuse Astrocytoma or Anaplastic Astrocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528642	A7
948	NCT03075514	Ketogenic Diets as an Adjuvant Therapy in Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075514	A7
949	NCT02590497	Correlation Between the Genetic and Neuroimaging Signatures in Newly Diagnosed Glioblastoma Patients Before Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590497	A7
950	NCT04553757	Seizure Control as a New Metric in Assessing Efficacy of Tumor Treatment in Patients With Low Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04553757	A7
951	NCT04164901	Study of Vorasidenib (AG-881) in Participants With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation (INDIGO); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164901	A1
952	NCT02520882	⁶⁸ Ga-NOTA-Aca-BBN(7-14) PET/CT in Patients With Primary Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02520882	A7
953	NCT04007185	Surgically Induced Neurological Deficits in Glioblastomas (SIND Study); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04007185	A7
954	NCT02622620	Study on Neuroepithelial Tumor Grading and Pseudoprogression After Glioma Therapy Using Advanced Functional MRI Techniques; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622620	A4
955	NCT02048176	Posterior Fossa Mutism on Quality of Life; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048176	A7
956	NCT02152748	Disease Progression and Treatment-induced Alterations in Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152748	A7
957	NCT02104310	A Pilot Study Using ¹⁸ F-DOPA PET-guided Radiotherapy in Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02104310	A7
958	NCT02300532	Post-Marketing Surveillance of Gliadel 7.7mg Implant (All-case Observational Study); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300532	A7
959	NCT02742883	A Study of Atengenal and Astugenal in Diffuse, Intrinsic Pontine Glioma (DIPG); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02742883	A7
960	NCT01923922	CT Perfusion in the Prognostication of Cerebral High Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01923922	A1
961	NCT02020720	¹⁸ F-DOPA-PET in Planning Surgery in Patients With Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020720	A7
962	NCT05189366	Sophrology Treatment for Patients With Glial Tumours Requiring Speech Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05189366	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
963	NCT02175745	18F-FDOPA PET/CT or PET/MRI in Measuring Tumors in Patients With Newly-Diagnosed or Recurrent Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02175745	A1
964	NCT02375334	Adherence Monitoring System in Managing Myelosuppression in Patients With Newly Diagnosed Malignant Gliomas Receiving Temozolomide and Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02375334	A7
965	NCT02666066	Radiomics for Prediction of Survival in GBM; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02666066	A7
966	NCT00336531	Efficacy of Prophylactic Itraconazole in High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00336531	A4
967	NCT04684368	A Study of a New Way to Treat Children and Young Adults With a Brain Tumor Called NGGCT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04684368	A7
968	NCT04500548	Testing the Combination of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) in Children, Adolescent, and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Cancers That Have an Increased Number of Genetic Changes, The 3CI Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04500548	A7
969	NCT02303938	Effects of Exercise on Cognitive Function in Glioma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02303938	A1
970	NCT01364064	Conventional Adjuvant Temozolomide With Dose Intensive Temozolomide in Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01364064	A7
971	NCT01172964	A Pilot Feasibility Study of Oral 5-Fluorocytosine and Genetically-Modified Neural Stem Cells Expressing E.Coli Cytosine Deaminase for Treatment of Recurrent High Grade Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01172964	A1
972	NCT04274283	Tessa Jowell BRAIN MATRIX - Platform Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04274283	A7
973	NCT01263821	Image Guided Therapy in the Treatment of Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01263821	A7
974	NCT00990496	A Study Using Allogenic-Cytomegalovirus (CMV) Specific Cells for Glioblastoma Multiforme (GBM); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00990496	A7
975	NCT01331616	Optic Neuropathy in 10 Patients With Glioblastoma Receiving Bevacizumab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01331616	A7
976	NCT00705198	Temozolomide All-Case-Registered Surveillance (Designated Drug Use Investigation)(Study P05062); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00705198	A7
977	NCT00002752	Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Primary or Metastatic Brain Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002752	A7
978	NCT00576641	Immunotherapy for Patients With Brain Stem Glioma and Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576641	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
979	NCT00504660	6-TG, Capecitabine and Celecoxib Plus TMZ or CCNU for Anaplastic Glioma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00504660	A1
980	NCT00974987	Boron Neutron Capture Therapy, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00974987	A1
981	NCT05171127	Differentiation Between Healthy Cerebral Tissue and Tumor Tissue Using a Tissue Sensing Instrument; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05171127	A7
982	NCT00412542	Thalidomide and Temozolomide or Camptothecin-11 (CPT-11) in Patients With Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00412542	A1
983	NCT01351337	Functional Monitoring for Motor Pathway in Brain Tumor Surgery Within Eloquent Area; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01351337	A1
984	NCT00723827	Temodal (Temozolomide) Post Marketing Surveillance Protocol (Study P05557AM2); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00723827	A1
985	NCT02208362	Genetically Modified T-cells in Treating Patients With Recurrent or Refractory Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208362	A1
986	NCT00985036	Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Levels in Brain Tumor Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00985036	A7
987	NCT00725010	Temozolomide in Concomitant Radiochemotherapy Followed by Sequential Temozolomide Chemotherapy - Observational Program (Study P04816); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00725010	A1
988	NCT00508456	Dietary Methionine Restriction Plus Temozolomide for Recurrent GBM; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00508456	A7
989	NCT00331526	Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331526	A1
990	NCT01004523	Study of Tissue and Blood Samples From Patients With Low-Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01004523	A7
991	NCT00003564	Procarbazine and Isotretinoin in Treating Patients With Recurrent Primary Malignant Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003564	A7
992	NCT00008008	Thiotepa Followed by Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplant in Treating Patients With Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00008008	A7
993	NCT01174537	New Castle Disease Virus (NDV) in Glioblastoma Multiforme (GBM), Sarcoma and Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174537	A7
994	NCT00004200	Prinomastat Plus Temozolomide Following Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004200	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
995	NCT03641391	Awake Intraoperative Language Mapping and Chinese Probabilistic Map Construction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641391	A7
996	NCT00052208	Gefitinib and Radiation Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00052208	A7
997	NCT00458731	Bevacizumab and Cediranib Maleate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor, Lymphoma, Intracranial Glioblastoma, Gliosarcoma or Anaplastic Astrocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00458731	A7
998	NCT00050986	Phase I/II Evaluation of Temozolomide and ZARNESTRA (R115777) for Recurrent and Progressive Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00050986	A1
999	NCT01811524	The Etiology and Progression of Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811524	A7
1000	NCT00088400	Comparison of TransMID vs Standard Treatment of Cancerous Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00088400	A7
1001	NCT00006386	Radiation Therapy Followed by Carmustine in Treating Patients Who Have Supratentorial Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006386	A1
1002	NCT00001148	Detecting Malignant Brain Tumor Cells in the Bloodstream During Surgery to Remove the Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001148	A7
1003	NCT00022360	Taurolidine in Treating Patients With Recurrent or Progressive Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00022360	A7
1004	NCT03323034	Pevonedistat, Irinotecan, and Temozolomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03323034	A1
1005	NCT00576537	Tumor Lysate Pulsed Dendritic Cell Immunotherapy for Patients With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00576537	A1
1006	NCT04044937	Fluoroethyltyrosine for Evaluation of Intracranial Neoplasms; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04044937	A7
1007	NCT00031538	Genetic Analysis of Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031538	A7
1008	NCT00002840	Radiation Therapy With and Without Combination Chemotherapy in Patients With Resected Anaplastic Oligodendroglioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002840	A1
1009	NCT00588523	Intensive Chemotherapy and Autotransplantation for Patients With Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588523	A1
1010	NCT01100658	Effects of Methylphenidate on Attention Deficits in Childhood Cancer Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01100658	A1
1011	NCT00059020	The Role of Gene Changes in Brain Tumor Formation and Growth; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00059020	A7
1012	NCT02849743	Intranasal Oxytocin in Hypothalamic Obesity; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02849743	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1013	NCT00003479	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Ependymoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003479	A1
1014	NCT00638898	Busulfan, Melphalan, Topotecan Hydrochloride, and a Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed or Relapsed Solid Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638898	A7
1015	NCT00058370	Intrathecal Radioimmunotherapy, Radiation Therapy, and Chemotherapy After Surgery in Treating Patients With Medulloblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00058370	A1
1016	NCT01800032	PET/MRI in CNS and Extra-CNS Tumors of Patients With Neurofibromatosis-1 (NF1); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800032	A7
1017	NCT00002620	Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002620	A1
1018	NCT00004688	Phase II Study of Carmustine, Streptozocin, and Mercaptopurine for Refractory or Recurrent Brain Neoplasms; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004688	A7
1019	NCT04321694	Expanded Access for KHK2455; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04321694	A7
1020	NCT00001171	Evaluation of Factors in Human Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001171	A7
1021	NCT00258453	Observation of Young Patients Who Are Undergoing Surgery for Craniopharyngioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00258453	A4
1022	NCT03866109	A Study Evaluating Temferon in Patients With Glioblastoma & Unmethylated MGMT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03866109	A7
1023	NCT04289155	Individual Patient Compassionate Use of GX-I7; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04289155	A7
1024	NCT03452774	SYNERGY-AI: Artificial Intelligence Based Precision Oncology Clinical Trial Matching and Registry; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03452774	A7
1025	NCT00001328	Gene Therapy for the Treatment of Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001328	A7
1026	NCT00014573	Chemotherapy and Vaccine Therapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation and Interleukin-2 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Brain Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014573	A7
1027	NCT05386043	Registering Genomics and Imaging of Tumors (ReGIT); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05386043	A7
1028	NCT00002639	Suramin in Treating Patients With Recurrent Primary Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002639	A7
1029	NCT01135550	Low Dose Versus Usual Dose Dexamethasone for Symptom Control in Children Undergoing Cranial or Craniospinal Radiation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135550	A7
1030	NCT03130959	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and Nivolumab in Combination With Ipilimumab in	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Pediatric Participants With High Grade Primary Central Nervous System (CNS) Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03130959	
1031	NCT02743481	Early Life Exposures in Agriculture; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743481	A7
1032	NCT01905228	A Phase 1 Trial of CBL0137 in Patients With Metastatic or Unresectable Advanced Solid Neoplasm; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905228	A7
1033	NCT02124772	Study to Investigate Safety, Pharmacokinetic (PK), Pharmacodynamic (PD) and Clinical Activity of Trametinib in Subjects With Cancer or Plexiform Neurofibromas and Trametinib in Combination With Dabrafenib in Subjects With Cancers Harboring V600 Mutations; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02124772	A1
1034	NCT04427384	Registry of Patients With Brain Tumors Treated With STaRT (GammaTiles); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427384	A7
1035	NCT04674683	Study Comparing Investigational Drug HBI-8000 Combined With Nivolumab vs. Nivolumab in Patients With Advanced Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04674683	A7
1036	NCT00069940	Vaccine Therapy and Sargramostim in Treating Patients With Sarcoma or Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00069940	A7
1037	NCT04365647	Intra-operative Variation in Size of Brain Tumors After Craniotomy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04365647	A7
1038	NCT00923468	Pharmacokinetic Studies Participation Survey; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923468	A7
1039	NCT00445965	Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Central Nervous System Cancer or Leptomeningeal Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445965	A7
1040	NCT00001807	(1)H-Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging of the Brain in Patients Who Receive Neurotoxic Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001807	A7
1041	NCT01288573	A Combined Study in Pediatric Cancer Patients for Dose Ranging and Efficacy/Safety of Plerixafor Plus Standard Regimens for Mobilization Versus Standard Regimens Alone; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288573	A1
1042	NCT00973739	Lapatinib Study for Children and Adults With Neurofibromatosis Type 2 (NF2) and NF2-Related Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00973739	A1
1043	NCT03496402	Biological Characterisation of High Risk Childhood Cancer in Children, Adolescents and Young Adults (MICCHADO); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03496402	A7
1044	NCT02867592	Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867592	A1
1045	NCT00004659	Phase II Randomized Study of Stereotactic Radiosurgery Plus Fractionated Whole-Brain Radiotherapy Vs Fractionated Whole-	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Brain Radiotherapy Alone for Multiple Primary or Metastatic Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004659	
1046	NCT00005811	Topotecan Hydrochloride in Treating Children With Meningeal Cancer That Has Not Responded to Previous Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005811	A7
1047	NCT03581240	An Intermediate Expanded Use Trial of DFMO; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03581240	A7
1048	NCT03606161	Navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Improving Motor Rehabilitation in Participants With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03606161	A7
1049	NCT00002986	Chemotherapy in Treating Patients With Recurrent Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002986	A7
1050	NCT00500890	Treatment of Tumors of the Choroid Plexus Epithelium; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00500890	A1
1051	NCT00002754	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Primary or Metastatic Melanoma or Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002754	A7
1052	NCT00597246	Imaging Brain Tumors With FACBC and Methionine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00597246	A4
1053	NCT03213691	Selumetinib Sulfate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Activating MAPK Pathway Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03213691	A1
1054	NCT00204295	Study on Amino Acid Uptake in Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00204295	A7
1055	NCT00002608	Combination Chemotherapy and Tamoxifen in Treating Patients With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002608	A7
1056	NCT00011414	Phase I Trial of Tariquidar (XR9576) in Combination With Doxorubicin, Vinorelbine, or Docetaxel in Pediatric Patients With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00011414	A1
1057	NCT02692898	Biomarker Analysis of Central Nervous System Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692898	A7
1058	NCT00787982	Magnetic Resonance Imaging-Guided Laser Induced Thermal Therapy for Treatment of Metastatic Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00787982	A7
1059	NCT02367469	Tryptophan Metabolism in Human Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02367469	A4
1060	NCT02851706	Natural History of and Specimen Banking for People With Tumors of the Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851706	A7
1061	NCT03793088	A Patient-Centric Platform Trial for Precision Oncology; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03793088	A7
1062	NCT00308165	Safety Study of Intracerebral Topotecan for Recurrent Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00308165	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1063	NCT03113799	A Study Evaluate Aqueduct's Smart External Drain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03113799	A7
1064	NCT00811148	Florida Center for Brain Tumor Research; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00811148	A7
1065	NCT00265174	Serum DNA Analysis: Potential Application for Diagnosis and Prognosis in Brain Cancer.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00265174	A7
1066	NCT02402244	Project: Every Child for Younger Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402244	A7
1067	NCT00067067	Investigating Endothelial Precursor Cells (EPCs); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00067067	A7
1068	NCT02116777	Talazoparib and Temozolomide in Treating Younger Patients With Refractory or Recurrent Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116777	A1
1069	NCT03055364	Cognitive Function After Treatment of Primary CNS Malignancy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055364	A7
1070	NCT02208336	Electronic Medical Record Review in Monitoring the Effects of Adherence on Myelosuppression and Morbidity in Patients With Newly Diagnosed Brain Tumors Receiving Temozolomide and Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208336	A7
1071	NCT00720837	Magnetic Resonance Temperature Imaging & Imaging-Guided Laser Induced Thermal Therapy for Treatment of Metastatic Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00720837	A7
1072	NCT03042416	¹⁸ F-DOPA PET Imaging: an Evaluation of Biodistribution and Safety; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042416	A7
1073	NCT03531307	Lactate Levels Correlates With Ki-67 in Brain Tumor Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531307	A7
1074	NCT03586401	Creating a Decision Support System for the Corporate Management of Physical Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03586401	A7
1075	NCT02276053	Study of Lacosamide as an Adjunctive Drug Treatment for Epilepsy in Patients With Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02276053	A1
1076	NCT00743353	Exploratory, Phase 0 Study of Positron Emission Tomography (PET) Imaging Agent, F-18 RGD-K5; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743353	A4
1077	NCT02165995	Use of Navigated Transcranial Magnetic Stimulation (nTMS) in Generated Motor and Language Mapping to Evaluate Brain Recovery Following Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165995	A7
1078	NCT02441062	Impact of Ga-68 DOTATOC PET-CT Imaging in Management of Neuroendocrine Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441062	A4
1079	NCT00003073	Chemotherapy in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Meningeal Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003073	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1080	NCT02452216	Using Ferumoxytol-Enhanced MRI to Measure Inflammation in Patients With Brain Tumors or Other Conditions of the CNS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452216	A7
1081	NCT00217412	Vorinostat With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00217412	A7
1082	NCT00075166	Surgery Versus Radiosurgery to Treat Metastatic Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075166	A7
1083	NCT00067418	Light Scattering Spectroscopy to Determine Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00067418	A7
1084	NCT01048060	Consent for Obtaining Additional Bone Marrow Specimens at Time of Diagnostic Bone Marrow Procedure; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048060	A7
1085	NCT00477503	Nuclear Imaging of Human CSF Flow Using Ga-67 Citrate and In-111 DTPA; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00477503	A7
1086	NCT00003022	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003022	A7
1087	NCT05231655	Ex Vivo DEtermined Cancer Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05231655	A7
1088	NCT04460495	Quantifying Oxygen Utilization of Tumors Using Oxygen-Enhanced Molecular MRI; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04460495	A7
1089	NCT00040911	Electroacupuncture in Treating Delayed Nausea and Vomiting in Patients Receiving Chemotherapy For Newly Diagnosed Childhood Sarcoma, Neuroblastoma, Nasopharyngeal Cancer, Germ Cell Tumors, or Hodgkin Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040911	A7
1090	NCT00178295	Radiation-Induced Cytokine Cascades and Their Correlation With Central Nervous System Injury; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178295	A7
1091	NCT01207687	Bevacizumab for Symptomatic Vestibular Schwannoma in Neurofibromatosis Type 2 (NF2); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01207687	A1
1092	NCT03462914	Comparative Study Between Different Approaches to CPA-petroclival Meningiomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462914	A7
1093	NCT01184274	A Phase I Study of SB939 in Pediatric Patients With Refractory Solid Tumours and Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184274	A1
1094	NCT00357500	Etoposide, Cyclophosphamide, Thalidomide, Celecoxib, and Fenofibrate in Relapsed or Progressive Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357500	A1
1095	NCT01619865	Safety of 68Ga-DOTA-tyr3-Octreotide PET in Diagnosis of Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619865	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1096	NCT00024258	Arsenic Trioxide in Treating Patients With Advanced Neuroblastoma or Other Childhood Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024258	A1
1097	NCT00795457	Effects of Vaccinations With HLA-A2-Restricted Glioma Antigen-Peptides in Combination With Poly-ICLC for Adults With High-Risk WHO Grade II Astrocytomas and Oligo-Astrocytomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795457	A7
1098	NCT00898755	Collecting and Storing Tissue From Young Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898755	A7
1099	NCT00874861	HLA-A2-Restricted Glioma Antigen-Peptides Vaccinations With Poly-ICLC for Recurrent WHO Grade II Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874861	A7
1100	NCT03896958	The PIONEER Initiative: Precision Insights On N-of-1 Ex Vivo Effectiveness Research Based on Individual Tumor Ownership (Precision Oncology); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03896958	A7
1101	NCT01505569	Auto Transplant for High Risk or Relapsed Solid or CNS Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505569	A7
1102	NCT00555711	Monitoring Neural Tissues Properties by Modulated Imaging (MI); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555711	A7
1103	NCT00323076	[18]F-FAZA PET Imaging Study in Patients With Cancer of the Head & Neck, Lung, Renal Cell, Brain, Lymphoma and Neuroendocrine Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323076	A4
1104	NCT02100891	Phase 2 STIR Trial: Haploidentical Transplant and Donor Natural Killer Cells for Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100891	A7
1105	NCT02654340	Biomarkers for Tuberous Sclerosis Complex (BioTuScCom); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654340	A7
1106	NCT03147989	Retrospective Study of MRI With MULTIHANCE at 0.10 and 0.05 mmol/Kg Dose in CNS Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03147989	A7
1107	NCT03666507	Vegetative Monitoring During Brainstem-associated Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03666507	A7
1108	NCT02880111	Rates DMBT1 (Glycoprotein) in Sputum of CF Patients With Pseudomonas Aeruginosa; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02880111	A7
1109	NCT00087815	Hyperbaric Oxygen Therapy in Treating Patients With Radiation Necrosis of the Brain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00087815	A7
1110	NCT01801813	Risk Factors of Complications Regarding Patients Undergoing Brain Tumour Neuro-surgery (Cranioscore).; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01801813	A4
1111	NCT00025311	Topotecan in Treating Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Cancer That is Metastatic to the Lining Around the Brain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025311	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1112	NCT00002965	Interferon Alfa in Treating Patients With Recurrent Unresectable Meningiomas and Malignant Meningiomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002965	A7
1113	NCT04313374	Integrated Pulmonary Index and Opioid Based Patient Controlled Analgesia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04313374	A7
1114	NCT00632437	Intraoperative Optical Imaging of Brain Function; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632437	A7
1115	NCT00002572	Cytotoxic T Cells and Interleukin-2 in Treating Adult Patients With Recurrent Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002572	A7
1116	NCT01510743	Ultrasound Guided Central Vein Catheterization and Complications; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510743	A7
1117	NCT00180947	Study of Vinorelbine and Cyclofosfamide Among Patients With Refractory Tumours or in Relapse; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00180947	A7
1118	NCT00724737	Presurgical Planning With Functional MRI (fMRI) Mapping of Motor Cortex in Patients With Cerebral Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00724737	A7
1119	NCT02389855	Laser Ablation in Stereotactic Neurosurgery (LAISE): NeuroBlate® Retrospective Registry; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389855	A7
1120	NCT01353300	Gene Mutation in Samples From Young Patients With Pleuropulmonary Blastoma Syndrome at Risk for Developing Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01353300	A7
1121	NCT02389309	Dasatinib, Temsirolimus, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Advanced, Recurrent, or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389309	A7
1122	NCT00006119	Hydroxyurea in Treating Patients With Recurrent and/or Unresectable Meningioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006119	A7
1123	NCT01518413	Dose Escalation Study of Sorafenib and Irinotecan Combination Therapy in Pediatric Patients With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01518413	A1
1124	NCT00460395	Surgery Versus Stereotactic Radiosurgery in the Treatment of Single Brain Metastasis: A Randomized Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460395	A7
1125	NCT01875601	NK White Blood Cells and Interleukin in Children and Young Adults With Advanced Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875601	A7
1126	NCT04566393	Expanded Access to Ulixertinib (BVD-523) in Patients With Advanced MAPK Pathway-Altered Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04566393	A7
1127	NCT00141765	Study of High-Dose Chemotherapy With Bone Marrow or Stem Cell Transplant for Rare Poor-Prognosis Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141765	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1128	NCT03406273	Standardized Protocol of Surgery and Radiation for Patients With Brain Metastases in Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03406273	A7
1129	NCT00623077	MT2004-30: Tomotherapy for Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623077	A7
1130	NCT02639325	Tumor Related Epilepsy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02639325	A7
1131	NCT03270059	Gadolinium and Ferumoxytol MRI in Diagnosing Patients With Abnormalities in the Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03270059	A7
1132	NCT01638533	Romidepsin in Treating Patients With Lymphoma, Chronic Lymphocytic Leukemia, or Solid Tumors With Liver Dysfunction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638533	A1
1133	NCT03912753	Building Mobile HIV Prevention and Mental Health Support in Low-resource Settings; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03912753	A7
1134	NCT00281944	Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Advanced Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281944	A7
1135	NCT02672241	Nimotuzumab in Combination With Radio-chemotherapy for the Treatment of Brainstem Tumor in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02672241	A7
1136	NCT00416819	Combination Chemotherapy and Rituximab in Treating Patients With Newly Diagnosed Primary CNS Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416819	A1
1137	NCT05500508	Oral AMXT 1501 Dicaprte in Combination With IV DFMO; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05500508	A7
1138	NCT04232059	The Effect of Different Ventilation Strategies on Cerebral Oxygenation Using Near Infrared Spectroscopy (NIRS) in Pediatrics Undergoing Posterior Fossa Tumor Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04232059	A7
1139	NCT00416923	Intrathecal Rituximab in Treating Patients With Recurrent CNS Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416923	A1
1140	NCT02392078	Laser Ablation of Abnormal Neurological Tissue Using Robotic NeuroBlate System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392078	A1
1141	NCT00089245	Radiolabeled MAB Therapy in Patients With Refractory, Recurrent, or Advanced CNS or Leptomeningeal Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089245	A1
1142	NCT00389584	Irinotecan and Whole-Brain Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases From Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389584	A7
1143	NCT05503797	A Study to Assess the Efficacy and Safety of FORE8394 in Participants With Cancer Harboring BRAF Alterations; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05503797	A7
1144	NCT01858168	Phase I Study of Olaparib and Temozolomide for Ewings Sarcoma or Rhabdomyosarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01858168	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1145	NCT04344626	Use of a Tonometer to Identify Epileptogenic Lesions During Pediatric Epilepsy Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344626	A7
1146	NCT05170087	Radiomic Analysis for Predicting Treatment Response and Clinical Outcomes in Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05170087	A7
1147	NCT01295697	Study of EZN-2208 Pediatric Patients With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295697	A7
1148	NCT02057146	Endoscopic Evaluation of Premalignant Lesions in the Biliary Tract and Pancreatic Ducts; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02057146	A7
1149	NCT03471702	A Secondary Study Evaluating Aqueduct's Smart External Drain (SED); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471702	A7
1150	NCT03336931	PRecISion Medicine for Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03336931	A1
1151	NCT01868490	The Adoptive Immunotherapy for Solid Tumors Using Modified Autologous Cytokine-induced Killer Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868490	A7
1152	NCT01983969	Aza-SAHA-GBM With AutoSCT for Refractory Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01983969	A1
1153	NCT03762343	Ultrasound-guided Greater Occipital Nerve Block in Children Undergoing Posterior Fossa Craniotomy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03762343	A7
1154	NCT00754286	A Randomized Trial of The Effectiveness of Aromatherapy on Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00754286	A7
1155	NCT03471026	Advanced MRI for Posterior Fossa Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03471026	A4
1156	NCT03951246	Cognitive and Motor Training in Pediatric Posterior Fossa Tumor Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03951246	A7
1157	NCT05504772	Precision Medicine for Every Child With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05504772	A7
1158	NCT01602666	Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Localized Central Nervous System Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01602666	A1
1159	NCT04474678	Quality Improvement Project - "My Logbook! - I Know my Way Around!"; ("Mein Logbuch - Ich Kenne Mich Aus!"); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04474678	A7
1160	NCT04322734	Transgenerational Metabolic-Immune Biomarkers of Neurological and Neurodevelopmental Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04322734	A7
1161	NCT02596828	Prospective Pilot Trial to Assess a Multimodal Molecular Targeted Therapy in Children, Adolescent and Young Adults With Relapsed or Refractory High-grade Pineoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02596828	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1162	NCT03945682	The ASsessment and Physiotherapy managEment of Ataxia in Children Following Surgical Resection of Posterior Fossa Tumour; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03945682	A7
1163	NCT02532322	Efficacy of Acetaminophen in Posterior Fossa Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02532322	A7
1164	NCT05225883	GWAS in NMDAR Encephalitis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05225883	A7
1165	NCT03433183	SARC031: MEK Inhibitor Selumetinib (AZD6244) in Combination With the mTOR Inhibitor Sirolimus for Patients With Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03433183	A7
1166	NCT01065805	A Study to Demonstrate the Safety and Preliminary Efficacy of 18F-FLT in Patients With Solid Tumours or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01065805	A7
1167	NCT04909307	Surveillance of Association of Immune Status and Prognosis of CNS Germ Cell Tumor Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909307	A7
1168	NCT00001972	PET Scan of Brain Metabolism in Relation to Age and Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001972	A7
1169	NCT00592709	Analysis of Brain Tumors Using Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00592709	A7
1170	NCT01772771	Molecular Testing for the MD Anderson Cancer Center Personalized Cancer Therapy Program; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01772771	A4
1171	NCT00551122	Gemcitabine, Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin in Treating Patients With Progressive or Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00551122	A7
1172	NCT05355701	A Study to Learn About the Study Medicine Called PF-07799933 in People With Advanced Solid Tumors.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05355701	A7
1173	NCT02465060	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Patients With Advanced Refractory Solid Tumors, Lymphomas, or Multiple Myeloma (The MATCH Screening Trial); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02465060	A1
1174	NCT03149575	VAL-083 Phase 3 Study in Temozolomide-Avastin (Bevacizumab) Recurrent GBM; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03149575	A7
1175	NCT02340884	A Pilot RCT of the PRISM Intervention for AYAs With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02340884	A4
1176	NCT00513162	Valproate and Etoposide for Patients With Neuronal Tumors and Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00513162	A7
1177	NCT05199363	Pediatric Patient Experience on a Diagnostic Path; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05199363	A7
1178	NCT04798859	The Child in Context Intervention Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04798859	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1179	NCT03382158	International PPB/DICER1 Registry; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03382158	A7
1180	NCT01869725	Comparative Study of Sensitivity of Ga-DOTATOC PET vs Octreoscan SPECT + CT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01869725	A1
1181	NCT01484873	Weight Loss Study for Patients With Obesity Due to Craniopharyngioma or Other Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484873	A1
1182	NCT00049127	Imatinib Mesylate in Treating Patients With Recurrent Brain Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00049127	A1
1183	NCT00582608	Tumor Detection Using Iodine-131-Labeled Monoclonal Antibody 8H9; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00582608	A1
1184	NCT02428712	A Study of FORE8394 as a Single Agent in Patients With Advanced Unresectable Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02428712	A7
1185	NCT02451696	A Pilot Study To Evaluate The Effects of Everolimus on Brain mTOR Activity and Cortical Hyperexcitability in TSC and FCD; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02451696	A1
1186	NCT00637637	External-Beam Radiation Therapy With or Without Indinavir and Ritonavir in Treating Patients With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00637637	A7
1187	NCT04893356	Impact of O6-methylguanine-DNA Methyltransferase (MGMT) Promoter Methylation and MGMT Expression on Dacarbazine Treated Sarcoma Patients (MGMT); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04893356	A7
1188	NCT00031967	Melatonin and Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00031967	A1
1189	NCT00007007	Evaluation of Memory Skills in Patients Receiving Radiation Therapy for Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007007	A7
1190	NCT02773888	An Evaluation of Non-Invasive ICP Monitoring in Patients Undergoing Invasive ICP Monitoring Via an Intraparenchymal Pressure Monitoring Device; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02773888	A7
1191	NCT00122239	A Study of Gene Polymorphisms and Normal Tissue Radiation Injury in Patients Treated for Breast, Prostate, Brain, Lung, and Head and Neck Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00122239	A7
1192	NCT00598351	Natural History Study of Patients With Neurofibromatosis Type 2; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00598351	A7
1193	NCT05503251	Neuropsychological Care for Maintaining Quality of Life After Radiation Therapy in Patients With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05503251	A7
1194	NCT00071383	Analysis of Brain Metastasis in Patients With Breast Cancer, With and Without Over-Expression of HER-2; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071383	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1195	NCT00070096	Ixabepilone in Treating Patients With Advanced Cisplatin-Refractory Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070096	A7
1196	NCT01884194	Morphological Analysis of the Pineal Gland in Pediatric Retinoblastoma Patients Using Magnetic Resonance Imaging; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01884194	A1
1197	NCT03475186	Testing Ramipril to Prevent Memory Loss in People With Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475186	A7
1198	NCT00123760	Study of 18F-Fluorodeoxyglucose (FluGlucoScan) in Patients With Cancer or Suspected Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00123760	A7
1199	NCT05359120	Pyrotinib Combined With Capecitabine in HER-2 Positive Advanced Breast Cancer and Brain Metastases (Post-PERMEATE); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05359120	A7
1200	NCT00565903	Elucidating the Genetic Basis of the Pleuropulmonary Blastoma (PPB) Familial Cancer Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00565903	A7
1201	NCT05406167	Prospective Data Registry and Quality of Life Assessment of Patients Undergoing Radiotherapy With the RefleXion Medical Radiotherapy System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05406167	A7
1202	NCT01814813	Vaccine Therapy With Bevacizumab Versus Bevacizumab Alone in Treating Patients With Recurrent Glioblastoma Multiforme That Can Be Removed by Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01814813	A1
1203	NCT00704054	A Multi-Center Phase I Study of Intravenous Deforolimus (AP23573, MK-8669) Administered QDX5 Every Other Week in Pediatric Patients With Advanced Solid Tumors (8669-028)(COMPLETED); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00704054	A1
1204	NCT00074165	Treating Patients With Recurrent PCNSL With Carboplatin/BBBD and Adding Rituxan To The Treatment Regimen; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074165	A1
1205	NCT04745715	Genomic Study in Non-small Cell Lung Cancer Brain Metastasis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04745715	A7
1206	NCT00352599	Trial to Evaluate the Safety of Lovastatin in Individuals With Neurofibromatosis Type I (NF1); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00352599	A1
1207	NCT00892177	Dasatinib and Bevacizumab in Treating Patients With Recurrent or Progressive High-Grade Glioma or Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00892177	A1
1208	NCT03222258	Prospective Cohort Study Depending on the Use of Palliative Care for Advanced Stage of Cancer Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222258	A7
1209	NCT05159531	Virtual PrEP: Rendering PrEP Delivery More Efficient; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05159531	A7
1210	NCT02567643	Stereotactic Radiosurgery (SRS) for Multiple CNS Mets; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567643	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1211	NCT02147028	Hippocampal Sparing Whole Brain Radiotherapy vs Conventional Whole Brain Radiotherapy in Patients With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02147028	A7
1212	NCT00623766	Evaluation of Tumor Response to Ipilimumab in the Treatment of Melanoma With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623766	A1
1213	NCT00003911	S9903: Whole Brain Radiotherapy Followed By Stereotactic Radiosurgery for Limited Malignant Melanoma Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003911	A7
1214	NCT03638206	Autologous CAR-T/TCR-T Cell Immunotherapy for Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03638206	A7
1215	NCT04994977	Intra-Arterial Chemotherapy for Newly Diagnosed, Residual, or Recurrent Atypical Choroid Plexus Papilloma and Choroid Plexus Carcinoma Prior to Second-Look Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04994977	A7
1216	NCT03348501	Study and Follow-up of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03348501	A7
1217	NCT05253131	Trial of Selumetinib and Bromodomain Inhibitor With Durvalumab for Sarcomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05253131	A7
1218	NCT01087554	Sirolimus or Everolimus or Temsirolimus and Vorinostat in Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01087554	A7
1219	NCT00062881	Intrathecal Mafosfamide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062881	A7
1220	NCT02325505	Characterization of Patients With Tuberous Sclerosis Complex, Lymphangiomyomatosis and Angiomyolipoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02325505	A7
1221	NCT03917654	Pfs230D1M-EPA/AS01 Vaccine, a Transmission Blocking Vaccine Against Plasmodium Falciparum, in an Age De-Escalation Trial of Children and a Family Compound Trial in Mali; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03917654	A1
1222	NCT00002931	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed Germ Cell Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002931	A1
1223	NCT04253015	A Post-Authorisation Safety Study Patient Registry of Patients With Neuroblastoma Being Treated With Dinutuximab Beta; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04253015	A7
1224	NCT00071344	Analysis of Brain Metastasis in Patients With Lung Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00071344	A7
1225	NCT03710278	The Effectiveness and Safety of Human Lumbar Puncture Assist Device (LPat); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03710278	A7
1226	NCT04654975	Metachronic Brain Metastases After Esophagectomy for Esophageal Cancer (METABREC); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04654975	A7
1227	NCT00001452	Defining the Genetic Basis for the Development of Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD) and the Carney Complex; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001452	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1228	NCT04557410	Open Label Study: Treatment of ALS Fatigue With PolyMVA; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04557410	A7
1229	NCT00653068	Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and an Autologous Peripheral Blood Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Atypical Teratoid/Rhabdoid Tumor of the Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00653068	A1
1230	NCT04585724	Stereotactic Radiosurgery With Abemaciclib, Ribociclib, or Palbociclib in Treating Patients With Hormone Receptor Positive Breast Cancer With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04585724	A7
1231	NCT00003616	Irinotecan in Treating Patients With Progressive or Recurrent Malignant Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003616	A1
1232	NCT00004868	SU5416 in Treating Patients With Recurrent Astrocytoma or Mixed Glioma That Has Not Responded to Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004868	A7
1233	NCT00003176	Temozolomide and Carmustine in Treating Patients With Anaplastic Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003176	A1
1234	NCT01730274	Cerebellum - Cognitive Outcome and Functional Connectivity; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01730274	A7
1235	NCT03593330	Neurosurgical Transitional Care Programme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03593330	A7
1236	NCT02414165	The Toca 5 Trial: Toca 511 & Toca FC Versus Standard of Care in Patients With Recurrent High Grade Glioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02414165	A1
1237	NCT00340496	Analysis of NF2 Mutations in Radiation-Related Neural Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340496	A7
1238	NCT03975712	Evaluation of the Prevalence of Rathke's Cleft Cyst of Children Under 15 Years; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03975712	A7
1239	NCT05095376	Testing the Addition of the Chemotherapy Drug Lomustine (Gleostine®) to the Usual Treatment (Temozolomide and Radiation Therapy) for Newly Diagnosed MGMT Methylated Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05095376	A7
1240	NCT01135849	B-Receptor Signaling in Cardiomyopathy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01135849	A7
1241	NCT04145115	A Study Testing the Effect of Immunotherapy (Ipilimumab and Nivolumab) in Patients With Recurrent Glioma With Elevated Mutational Burden; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04145115	A7
1242	NCT00126672	RAPAMYCIN FOR KIDNEY ANGIOMYOLIPOMAS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126672	A1
1243	NCT03275402	131I-omburtamab Radioimmunotherapy for Neuroblastoma Central Nervous System/Leptomeningeal Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275402	A7
1244	NCT04396860	Testing the Use of the Immunotherapy Drugs Ipilimumab and Nivolumab Plus Radiation Therapy Compared to the Usual Treatment (Temozolomide and Radiation Therapy) for Newly	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Diagnosed MGMT Unmethylated Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396860	
1245	NCT00014300	Glufosfamide in Treating Patients With Recurrent Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014300	A7
1246	NCT03543020	Radiation- Induced Alopecia in Patients Undergoing Radiation Therapy to the Brain; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03543020	A7
1247	NCT02152982	Temozolomide With or Without Veliparib in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02152982	A1
1248	NCT00731731	Vorinostat, Temozolomide, and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00731731	A1
1249	NCT00641706	Vorinostat and Bortezomib in Treating Patients With Progressive, Recurrent Glioblastoma Multiforme; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00641706	A1
1250	NCT00884741	Temozolomide and Radiation Therapy With or Without Bevacizumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884741	A1
1251	NCT04706910	18F-DOPA II - PET Imaging Optimization; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04706910	A7
1252	NCT01406041	Disturbance of Water and Sodium Metabolism After Surgery of Sellar Lesions, and Correspond Clinical Strategy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01406041	A7
1253	NCT00304031	Radiation Therapy (RT) and Temozolomide (TMZ) in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma or Gliosarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00304031	A1
1254	NCT04067960	Pharmacogenomics Testing in Directing the Optimal Use of Supportive Care Medications in Patients With Stage III-IV Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04067960	A7
1255	NCT00002750	Melphalan in Patients With Neoplastic Meningitis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002750	A7
1256	NCT00003173	High-Dose Thiotepa Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003173	A7
1257	NCT00900120	Collecting and Storing Blood Samples From Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00900120	A7
1258	NCT04158284	Multicenter Registry for Patients With Childhood.Onset Craniopharyngioma, Xanthogranuloma, Cysts of Rathke's Pouch, Meningioma, Pituitary Adenoma, Arachnoid Cysts; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158284	A7
1259	NCT01932047	Patients Who Refractory Cancer Conqueror for Bio New Drug Development Translational Research Establishment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01932047	A7
1260	NCT01791686	Clinical Trial of CDX-1135 in Pediatric and Adult Patients With Dense Deposit Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01791686	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1261	NCT03012620	Secured Access to Pembrolizumab for Patients With Selected Rare Cancer Types; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012620	A7
1262	NCT04801342	Neurocognitive Outcome of Bilateral or Unilateral Hippocampal Avoidance WBRT With Memantine for Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04801342	A7
1263	NCT02393131	Neurocognitive Outcome of Conformal WBRT w/wo Hippocampal Avoidance for Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02393131	A1
1264	NCT01106937	Factor XIII and Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01106937	A7
1265	NCT02792582	A Phase II Trial of Intensity-Modulated Proton Therapy for Incompletely Resected Craniopharyngioma and Observation for Craniopharyngioma After Radical Resection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792582	A1
1266	NCT00674674	Phase 1 Intrathecal Topotecan for Neoplastic Meningitis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674674	A1
1267	NCT05179824	Tempus Priority Study: A Pan-tumor Observational Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05179824	A7
1268	NCT04249921	Evaluation of Acupuncture Effects for Complications After Surgery of Cerebellopontine Angle Tumor in Skull Base; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04249921	A7
1269	NCT00753246	Nimotuzumab in Adults With Glioblastoma Multiforma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00753246	A1
1270	NCT00074607	Intrathecal Gemcitabine to Treat Neoplastic Meningitis, IT Gemcitabine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00074607	A1
1271	NCT02171260	This is a Phase 1 Study of Eribulin Mesylate in Pediatric Participants With Recurrent or Refractory Solid Tumors (Excluding [Central Nervous System] CNS), Including Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02171260	A1
1272	NCT02114229	Phase 2 Study of Alisertib Therapy for Rhabdoid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02114229	A7
1273	NCT02541370	Treatment of Relapsed and/or Chemotherapy Refractory Advanced Malignancies by CART133; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541370	A7
1274	NCT00005590	Levofloxacin to Prevent Infection Following Chemotherapy in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005590	A4
1275	NCT03123302	Our Anesthesia Experience During MRI Scan; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123302	A7
1276	NCT00823524	Donor Natural Killer Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00823524	A7
1277	NCT01793168	Rare Disease Patient Registry & Natural History Study - Coordination of Rare Diseases at Sanford; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01793168	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1278	NCT01424839	Prospective Trial for the Diagnosis and Treatment of Intracranial Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01424839	A1
1279	NCT00039494	Erlotinib and Temozolomide With Radiation Therapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme or Other Brain Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00039494	A1
1280	NCT04808245	A MultiCeNTER Phase I Peptide VaCcine Trial for the Treatment of H3-Mutated Gliomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04808245	A7
1281	NCT01049230	Proton Beam Radiation Therapy for Central Nervous System (CNS) Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01049230	A7
1282	NCT02749877	Efficacy of Cognitive and Physical Trainings in Pediatric Cancer Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02749877	A4
1283	NCT00943826	A Study of Bevacizumab (Avastin®) in Combination With Temozolomide and Radiotherapy in Participants With Newly Diagnosed Glioblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00943826	A1
1284	NCT05427838	Simulation Training in Emergency Department Imaging 2; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05427838	A7
1285	NCT04567251	Survivorship Study of Cancer Patients Who Received Cranial Radiation Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04567251	A7
1286	NCT00001251	Phase I Study of Intrathecal Mafosfamide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001251	A7
1287	NCT00636337	Inattention in Childhood Cancer Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00636337	A7
1288	NCT03451825	Phase I/II Study of Avelumab in Pediatric Cancer Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03451825	A1
1289	NCT05397106	Post Market Clinical Follow-up of CODMAN CERTAS Programmable Valve; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05397106	A7
1290	NCT01453283	Tabectedin to Treat Children and Adolescents With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01453283	A7
1291	NCT00005664	Evaluation of Patients With Endocrine-Related Conditions; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005664	A7
1292	NCT04472013	Systematic Assessment of SARS-CoV-2 Neurotropic Capacity in Modestly and Critically Ill Patients, and Patients Who Died From COVID-19; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04472013	A7
1293	NCT05130866	Efficacy and Safety of REC-2282 in Patients With Progressive Neurofibromatosis Type 2 (NF2) Mutated Meningiomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05130866	A7
1294	NCT01272622	Prospective Study of Children and Adolescents With Craniopharyngioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272622	A1
1295	NCT04183101	Evaluation of a Renin Inhibitor, Aliskiren, Compared to Enalapril, in C3 Glomerulopathy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04183101	A7
1296	NCT00481130	Alport Syndrome Treatments and Outcomes Registry; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00481130	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1297	NCT03977896	Feasibility of 11C-MET PET/MRI Imaging in Pediatric Brain Fossa Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03977896	A7
1298	NCT00580463	Collection of Tumor Tissue, Blood and Spinal Fluid From Patients With Brain or Spine Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580463	A7
1299	NCT01459237	Effects of Hormone Stimulation on Brain Scans for Cushing s Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01459237	A1
1300	NCT02809651	Confounding Factors in the Detection of Intracranial Hemorrhage With the Infrascanner; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02809651	A7
1301	NCT04938401	Construction and Application of a Risk Prediction Model Forepistaxis After Pituitary Tumor Resection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04938401	A7
1302	NCT03933241	Nasal Irrigation Apply in Patients After Transssphenoidal Pituitary Tumor Resection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03933241	A7
1303	NCT02854228	PITUITary Carcinoma or Aggressive Tumors REgistry -Lyon; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02854228	A1
1304	NCT03973450	Epidemiology of Pituitary Tumours: Prevalence of Associated Neoplasia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03973450	A7
1305	NCT03665064	Long Term Outcome Study in Patients With Pituitary Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03665064	A1
1306	NCT03282058	Silastic Stent Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03282058	A7
1307	NCT02852382	The Effects of Scalp Block on Haemodynamic Response and Postoperative Pain in Posterior Fossa Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02852382	A7
1308	NCT03885258	Melatonin Replacement Therapy in Pinealectomized Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03885258	A1
1309	NCT00886054	The Prediction of Intracranial Pressure and Clinical Outcome by Transcranial Doppler in Neurocritical Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00886054	A7
1310	NCT03137615	The Cardiovascular Changes Associated With Septal Local Anaesthesia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03137615	A7
1311	NCT01442220	Genome-wide Association Study of Pituitary Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01442220	A7
1312	NCT05448690	Comparative Effectiveness of Different Surgical Approaches for Giant Pituitary Adenomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05448690	A7
1313	NCT04076046	Multicentric Prospective Validation of the Zurich Pituitary Score; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04076046	A7
1314	NCT00889525	Study of Cabergoline in Treatment of Corticotroph Pituitary Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889525	A7
1315	NCT04021212	Pituitary Adenoma and Serum Lipid; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04021212	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1316	NCT03815838	Molecular Imaging of Pituitary Adenomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815838	A7
1317	NCT03624114	Prediction of Sphenoid Septation in MRI Compared With CT and Intraoperative Findings During Endoscopic Pituitary Adenoma Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03624114	A7
1318	NCT04569591	Corticotrophin-releasing Hormone (CRH) Stimulation for 18F-FDG-PET Detection of Pituitary Adenoma in Cushing's Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04569591	A7
1319	NCT00461188	Genetics of Endocrine Tumours - Familial Isolated Pituitary Adenoma - FIPA; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00461188	A1
1320	NCT00001860	Sandostatin LAR Depot vs. Surgery for Treating Acromegaly; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001860	A7
1321	NCT02574793	Glycemic Fluctuations in Newly Diagnosed Growth Hormone-Secreting Pituitary Adenoma and Cushing Syndrome Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02574793	A7
1322	NCT01465672	Copeptin as a Diagnostic Marker in the Management of Neurosurgical Patients With Disturbance of Water Homeostasis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01465672	A4
1323	NCT01541800	Circulating microRNAs as Disease Markers in Pediatric Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541800	A7
1324	NCT00001404	Phenotype and Etiology of Pallister-Hall Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001404	A7
1325	NCT02723591	To Compare the Effects of Immediate-release Tacrolimus and Astagraf XL on Donor-Specific Antibody (DSA) Formation and the Development of Immune Activation (IA) in de Novo Kidney Transplant Recipients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723591	A1
1326	NCT02973256	Oncological Care for Patients With Meningioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973256	A7
1327	NCT02784054	Reduced Dose Radiotherapy Following High Dose Chemotherapy in Intracranial Non-germinomatous Germ Cell Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02784054	A7
1328	NCT01596127	Intrathecal Rituximab in Lymphoid Malignancies Involving Central Nervous System; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01596127	A1
1329	NCT00001333	Phase I Study of Intrathecal Topotecan; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001333	A7
1330	NCT01698450	Magnetic Resonance (MR) Guided Functional Ultrasound-Neurosurgery for Movement Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01698450	A7
1331	NCT05124964	Prospective Study on Quality of Life in Patients With Intracranial Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05124964	A7
1332	NCT00340522	Childhood Cancer and Plexiform Neurofibroma Tissue Microarray for Molecular Target Screening and Clinical Drug Development; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340522	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1333	NCT04868799	Finding New Targets by Proteomic Approaches (InnovRT1); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04868799	A7
1334	NCT04343573	Proton Craniospinal Radiation Therapy vs. Partial Photon Radiation Therapy for Leptomeningeal Metastasis From Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04343573	A7
1335	NCT03994796	Genetic Testing in Guiding Treatment for Patients With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03994796	A7
1336	NCT04903678	Intrathecal Chemotherapy for Central Nervous System Metastasis in Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903678	A7
1337	NCT00314925	Safety Study of Seneca Valley Virus in Patients With Solid Tumors With Neuroendocrine Features; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00314925	A7
1338	NCT02595905	Cisplatin With or Without Veliparib in Treating Patients With Recurrent or Metastatic Triple-Negative and/or BRCA Mutation-Associated Breast Cancer With or Without Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02595905	A7
1339	NCT03550391	Stereotactic Radiosurgery Compared With Hippocampal-Avoidant Whole Brain Radiotherapy (HA-WBRT) Plus Memantine for 5 or More Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03550391	A7
1340	NCT04968730	Establishment and Application of Early Postoperative Activity Plan for Patients After Hemi-laminectomy for Lumbar Spinal Tumor Resection; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04968730	A7
1341	NCT00631670	Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) for Tumors Near the Spinal Cord; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00631670	A1
1342	NCT00936156	Treatment of High-Risk Cerebral Primitive Neuroectodermal Tumors in Children Aged Over 5 Years; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936156	A7
1343	NCT04952818	The Value of Preoperative Diagnosis and Prognostic Prediction Based on Radiomics of Giant Cell Tumor of Spine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04952818	A7
1344	NCT04955522	Multimodal Imaging Analysis of Spinal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04955522	A7
1345	NCT02803619	A Multi-center Prospective Observational Biomarker Study on EGFRm+ Non-small Cell Lung Cancer Patients With Leptomeningeal Metastasis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803619	A1
1346	NCT01407341	Beta-Tricalcium Phosphate Bone Graft in Treating Patients Undergoing Surgery For Metastatic Spine Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407341	A7
1347	NCT02494622	Alternative Treatment of Giant Spinal Schwannomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02494622	A1
1348	NCT00001417	Direct Injection of Alcohol for the Treatment of Spinal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001417	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1349	NCT05414123	A Therapy Treatment Response Trial in Patients With Leptomeningeal Metastases ((LM) Using CNSide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05414123	A7
1350	NCT03001349	68Ga-DOTA-TOC PET/CT in Imaging Participants With Neuroendocrine Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001349	A7
1351	NCT01967823	T Cell Receptor Immunotherapy Targeting NY-ESO-1 for Patients With NY-ESO-1 Expressing Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01967823	A1
1352	NCT03520504	Study of Proton Radiation to the Brain and Spinal Cord for Patients With Leptomeningeal Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520504	A7
1353	NCT01197924	MEDIR Medulloblastome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01197924	A7
1354	NCT00750009	Personalized Information or Basic Information in Helping Patients Make Decisions About Participating in a Clinical Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00750009	A4
1355	NCT03771625	Evaluating Structural and Functional Changes of Brain by fMRI and DTI in Patients With Intracranial Germ Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03771625	A1
1356	NCT04710485	Sphenoorbital Meningioma Management.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04710485	A7
1357	NCT04792463	Frequency and Clinical Phenotype of BAP1 Hereditary Predisposition Syndrome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04792463	A7
1358	NCT02590510	Different Dose of Methotrexate for the Treatment of Meningeal Carcinomatosis; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590510	A7
1359	NCT03752203	Sodium Fluorescein-Guided Resection of Pediatric Neurosurgical Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03752203	A7
1360	NCT00004483	NF2 Natural History Consortium; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004483	A1
1361	NCT00387920	Sunitinib in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387920	A1
1362	NCT03157128	A Study of Selpercatinib (LOXO-292) in Participants With Advanced Solid Tumors, RET Fusion-Positive Solid Tumors, and Medullary Thyroid Cancer (LIBRETTO-001); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157128	A1
1363	NCT04287309	CAR-T Cellular Therapy for B Cell Malignancies Involved in CNS; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04287309	A7
1364	NCT01524978	A Study of Vemurafenib in Participants With BRAF V600 Mutation-Positive Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524978	A4
1365	NCT00003515	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Primitive Neuroectodermal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003515	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1366	NCT04511013	A Study to Compare the Administration of Encorafenib + Binimetinib + Nivolumab Versus Ipilimumab + Nivolumab in BRAF-V600 Mutant Melanoma With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04511013	A7
1367	NCT04737785	Central Nervous System Disorders Following Hematopoietic Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04737785	A7
1368	NCT00000801	Phase II Trial of Sequential Chemotherapy and Radiotherapy for AIDS-Related Primary Central Nervous System Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000801	A1
1369	NCT00790400	Efficacy and Safety of RAD001 in Patients Aged 18 and Over With Angiomyolipoma Associated With Either Tuberous Sclerosis Complex (TSC) or Sporadic Lymphangioleiomyomatosis (LAM); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790400	A1
1370	NCT00060541	Evaluation and Treatment of Neurosurgical Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00060541	A1
1371	NCT04291235	The NEUROlogically-impaired Extubation Timing Trial (NEURO-ETT); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04291235	A7
1372	NCT02920580	The NEUROlogically-impaired Extubation Timing Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920580	A7
1373	NCT01270724	Gemcitabine, Paclitaxel and Oxaliplatin (GemPOx); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01270724	A7
1374	NCT04532203	A Study of CAR-T Cells Therapy for Patients With Relapsed and/or Refractory Central Nervous System Hematological Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04532203	A7
1375	NCT05445271	Optic Nerve Sheath Diameter in Pediatric Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05445271	A7
1376	NCT00950001	Stereotactic Radiosurgery Compared to Observation in Treating Patients With Brain Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950001	A1
1377	NCT01885299	RSSearch Patient Registry-Long Term Study of Use of SRS/SBRT; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01885299	A1
1378	NCT05305092	Assessment of Brain Cognitive Impairment in Breast Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05305092	A7
1379	NCT04519983	Efficacy of SRT as Salvage Therapy in Patients With Brain Oligo-progression of EGFR-mutant Non-small Cell Lung Cancer After Failure of the Third-generation EGFR-TKIs; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519983	A7
1380	NCT03031613	Effects of PEEP on Intracranial and Intraocular Pressure in Robot-assisted Laparoscopic Radical Prostatectomy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03031613	A7
1381	NCT02282917	Exploratory Evaluation of AR-42 Histone Deacetylase Inhibitor in the Treatment of Vestibular Schwannoma and Meningioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282917	A1
1382	NCT02523014	Vismodegib, FAK Inhibitor GSK2256098, Capivasertib, and Abemaciclib in Treating Patients With Progressive Meningiomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02523014	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1383	NCT01064349	Breast Cancer With Over-expression of erbB2-BRAINSTORM; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064349	A1
1384	NCT05018338	Brain-Shift Monitoring Using 3D Scanning; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05018338	A7
1385	NCT04952298	EASINESS-TRIAL - Enhancing Safety in Epilepsy Surgery; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04952298	A7
1386	NCT00003460	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Primitive Neuroectodermal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003460	A1
1387	NCT04114981	Single Fraction Stereotactic Radiosurgery Compared With Fractionated Stereotactic Radiosurgery in Treating Patients With Resected Metastatic Brain Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04114981	A7
1388	NCT01585649	PK/PD of XM22 in Children With Ewing Family of Tumors or Rhabdomyosarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01585649	A7
1389	NCT05302921	Neoadjuvant Dual Checkpoint Inhibition and Cryoablation in Relapsed/Refractory Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05302921	A7
1390	NCT01048086	90Y DOTA/Retinoic Acid for Neuroblastoma and Neuroendocrine Tumor (NET); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048086	A7
1391	NCT00003191	Fenretinide in Treating Children With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003191	A1
1392	NCT04164134	New Strategies to Detect Cancers in Carriers of Mutations in RB1; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04164134	A7
1393	NCT03618381	EGFR806 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03618381	A7
1394	NCT04483778	B7H3 CAR T Cell Immunotherapy for Recurrent/Refractory Solid Tumors in Children and Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04483778	A7
1395	NCT02536183	A Phase I Study of Lyso-thermosensitive Liposomal Doxorubicin and MR-HIFU for Pediatric Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02536183	A7
1396	NCT02076906	MR-guided High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) on Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02076906	A7
1397	NCT02164097	ODSH + ICE Chemotherapy in Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02164097	A7
1398	NCT02372006	Trial of Afatinib in Pediatric Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02372006	A1
1399	NCT01445379	Phase I Study of Ipilimumab (Anti-CTLA-4) in Children and Adolescents With Treatment-Resistant Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445379	A1
1400	NCT01109394	Comprehensive Omics Analysis of Pediatric Solid Tumors and Establishment of a Repository for Related Biological Studies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109394	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1401	NCT02444884	MLN8237 to Treat Children With Relapsed/Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02444884	A1
1402	NCT01095926	Pharmacokinetic Study of Doxorubicin in Children With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01095926	A7
1403	NCT03686566	Pediatric Solid Tumor Metabolism [A Prospective Study Exploring Metabolism of Solid Tumors in Pediatrics]; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03686566	A4
1404	NCT04901702	Study of Onivyde With Talazoparib or Temozolomide in Children With Recurrent Solid Tumors and Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04901702	A7
1405	NCT04530487	Donor Stem Cell Transplant After Chemotherapy for the Treatment of Recurrent or Refractory High-Risk Solid Tumors in Pediatric and Adolescent-Young Adults; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04530487	A7
1406	NCT02130869	A Pilot Study of Immunotherapy Including Haploidentical NK Cell Infusion Following CD133+ Positively-Selected Autologous Hematopoietic Stem Cells in Children With High Risk Solid Tumors or Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02130869	A7
1407	NCT05245123	Psychosocial Situation of Children With Rare Solid Abdominal Tumors and Their Families; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05245123	A7
1408	NCT04851119	Tegavivint for the Treatment of Recurrent or Refractory Solid Tumors, Including Lymphomas and Desmoid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04851119	A7
1409	NCT00186992	Radiation Therapy to Treat Musculoskeletal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186992	A1
1410	NCT01169584	Safety Study of Recombinant Vaccinia Virus to Treat Refractory Solid Tumors in Pediatric Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169584	A5
1411	NCT05179850	Computer Aided Diagnostic Tool on Computed Tomography Images for Diagnosis of Retroperitoneal Tumor in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05179850	A7
1412	NCT01946529	Therapeutic Trial for Patients With Ewing Sarcoma Family of Tumor and Desmoplastic Small Round Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01946529	A1
1413	NCT02982941	Enoblituzumab (MGA271) in Children With B7-H3-expressing Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02982941	A7
1414	NCT02304458	Nivolumab With or Without Ipilimumab in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Sarcomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02304458	A1
1415	NCT01625351	A Study of CD45RA+ Depleted Haploidentical Stem Cell Transplantation in Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors and Lymphomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625351	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1416	NCT04897321	B7-H3-Specific Chimeric Antigen Receptor Autologous T-Cell Therapy for Pediatric Patients With Solid Tumors (3CAR); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897321	A7
1417	NCT00075634	Decitabine, Doxorubicin, and Cyclophosphamide in Treating Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00075634	A7
1418	NCT00003750	Biological Therapy in Treating Children With Refractory or Recurrent Neuroblastoma or Other Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003750	A1
1419	NCT00001509	A Phase II Trial of All-Trans-Retinoic Acid in Combination With Interferon-Alpha 2a in Children With Recurrent Neuroblastoma or Wilms' Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001509	A7
1420	NCT04890093	Vincristine and Temozolomide in Combination With PEN-866 for Adolescents and Young Adults With Relapsed or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04890093	A7
1421	NCT01962103	Study to Find a Safe Dose and Show Early Clinical Activity of Weekly Nab-paclitaxel in Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01962103	A1
1422	NCT00960063	A Study of Robatumumab (SCH 717454, MK-7454) in Combination With Different Treatment Regimens in Pediatric Participants With Advanced Solid Tumors (P05883, MK-7454-006); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960063	A1
1423	NCT00618813	Two Regimens of Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Localized Ewing Sarcoma Family of Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618813	A1
1424	NCT00186888	Study of Treatment for Patients With Cancer of the Eye - Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186888	A1
1425	NCT02452554	Lorvotuzumab Mertansine in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Wilms Tumor, Rhabdomyosarcoma, Neuroblastoma, Pleuropulmonary Blastoma, Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor, or Synovial Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02452554	A1
1426	NCT00609141	IMC-A12 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Ewing Sarcoma/Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor or Other Solid Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00609141	A7
1427	NCT04029688	A Study Evaluating the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Preliminary Activity of Idasanutlin in Combination With Either Chemotherapy or Venetoclax in Treatment of Pediatric and Young Adult Participants With Relapsed/Refractory Acute Leukemias or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04029688	A7
1428	NCT01154816	Alisertib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Leukemia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01154816	A1
1429	NCT00898053	Study of Tumor Samples From Patients With Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898053	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1430	NCT02508038	Alpha/Beta CD19+ Depleted Haploidentical Transplantation + Zometa for Pediatric Hematologic Malignancies and Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02508038	A7
1431	NCT00405327	A Pilot Study of Tumor Cell Vaccine for High-risk Solid Tumor Patients Following Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00405327	A7
1432	NCT03373097	Anti-GD2 CAR T Cells in Pediatric Patients Affected by High Risk and/or Relapsed/Refractory Neuroblastoma or Other GD2-positive Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03373097	A7
1433	NCT02011126	Imetelstat Sodium in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02011126	A7
1434	NCT00030667	Imatinib Mesylate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors of Childhood; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030667	A7
1435	NCT00331643	Ixabepilone in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331643	A7
1436	NCT02107963	A Phase I Trial of T Cells Expressing an Anti-GD2 Chimeric Antigen Receptor in Children and Young Adults With GD2+ Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02107963	A7
1437	NCT02094625	NAC to Prevent Cisplatin-induced Hearing Loss; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02094625	A7
1438	NCT02013336	Phase 1 Dose-escalating Study of MM-398 (Irinotecan Sucrofosate Liposome Injection) Plus Intravenous Cyclophosphamide in Recurrent or Refractory Pediatric Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02013336	A7
1439	NCT00002643	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Ewing's Sarcoma or Primitive Neuroectodermal Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002643	A1
1440	NCT00939770	Crizotinib in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939770	A1
1441	NCT00831844	Cixutumumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00831844	A1
1442	NCT00187109	Recombinant Human Thrombopoietin in Children Receiving Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00187109	A7
1443	NCT01048892	Seneca Valley Virus-001 and Cyclophosphamide in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma, or Rare Tumors With Neuroendocrine Features; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01048892	A7
1444	NCT00674193	Evaluating Dactinomycin and Vincristine in Young Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00674193	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1445	NCT04040088	An Investigational Scan (68Ga-DOTATATE PET/CT) in Diagnosing Pediatric Metastatic Neuroendocrine Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04040088	A7
1446	NCT00048984	Diagnostic Study of Tumor Characteristics in Patients With Ewing's Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048984	A7
1447	NCT00428272	HGS-ETR2 to Treat Children With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00428272	A1
1448	NCT03236857	A Study of the Safety and Pharmacokinetics of Venetoclax in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Refractory Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03236857	A1
1449	NCT02933333	G-CSF Alone or Combination With GM-CSF on Prevention and Treatment of Infection in Children With Malignant Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02933333	A7
1450	NCT01747876	Study of Safety and Efficacy in Patients With Malignant Rhabdoid Tumors (MRT) and Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01747876	A1
1451	NCT00179920	Chemotherapy Treatment for Children With Intraocular Germ-Line Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00179920	A7
1452	NCT03050268	Familial Investigations of Childhood Cancer Predisposition; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03050268	A7
1453	NCT02581384	Stereotactic Body Radiotherapy (SBRT) for Pulmonary Metastases in Ewing Sarcoma, Rhabdomyosarcoma, and Wilms Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581384	A1
1454	NCT00436657	Continuous Hyperthermic Peritoneal Perfusion (CHPP) With Cisplatin for Children With Peritoneal Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436657	A7
1455	NCT01853345	iCAT for Recurrent/Refractory/HR Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853345	A1
1456	NCT01606878	Crizotinib and Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Anaplastic Large Cell Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01606878	A1
1457	NCT00726934	The Effectiveness of the Neutropenic Diet in Pediatric Oncology Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00726934	A7
1458	NCT00112645	Donor Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00112645	A7
1459	NCT00070109	Trabectedin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Soft Tissue Sarcoma or Ewing's Family of Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070109	A1
1460	NCT01807468	Haploidentical Stem Cell Transplantation and NK Cell Therapy in Patients With High-risk Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01807468	A7
1461	NCT01876303	Genetic Biomarkers in Saliva Samples From Patients With Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01876303	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1462	NCT00026780	Eligibility Screening for a NCI Pediatric Oncology Branch Research Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026780	A7
1463	NCT01192555	Allogeneic Tumor Cell Vaccination With Oral Metronomic Cytosin in Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01192555	A7
1464	NCT02745756	A Combined Cell Therapy Approach to the Treatment of Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02745756	A7
1465	NCT04947501	A Study of N9 Chemotherapy in Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04947501	A7
1466	NCT01358617	Prognostic Biomarkers in Tumor Tissue Samples From Young Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358617	A7
1467	NCT00093821	Tanespimycin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Leukemia or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093821	A7
1468	NCT00923351	Therapy to Treat Ewing's Sarcoma, Rhabdomyosarcoma or Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00923351	A1
1469	NCT00055952	Exatecan Mesylate in Treating Patients With Ewing's Sarcoma, Primitive Neuroectodermal Tumor, or Desmoplastic Small Round Cell Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00055952	A7
1470	NCT00899990	Collecting and Storing Biological Samples From Patients With Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00899990	A7
1471	NCT00996710	Genomic Structural Variation in Cancer Susceptibility; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00996710	A7
1472	NCT01231906	Combination Chemotherapy in Treating Patients With Non-Metastatic Extracranial Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01231906	A1
1473	NCT02557854	HIFU Hyperthermia With Liposomal Doxorubicin (DOXIL) for Relapsed or Refractory Pediatric and Young Adult Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02557854	A7
1474	NCT00309907	Etanercept in Treating Young Patients With Idiopathic Pneumonia Syndrome After Undergoing a Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00309907	A1
1475	NCT04239040	GVAX Plus Checkpoint Blockade in Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04239040	A7
1476	NCT00025597	Combination Chemotherapy Followed by Surgery in Treating Infants With Newly Diagnosed Neuroblastoma.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025597	A1
1477	NCT00025649	Combination Chemotherapy Followed by Surgery and Peripheral Stem Cell or Bone Marrow Transplantation in Treating Infants With Newly Diagnosed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025649	A7
1478	NCT00072488	Whole-Body MRI and Conventional Imaging in Detecting Distant Metastases in Young Patients With Solid Tumors or Lymphoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072488	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1479	NCT02866136	Conservative Treatments of Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866136	A7
1480	NCT00416559	Observation of Young Patients With Localized Neuroblastoma Who Have Undergone Surgery Only; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416559	A7
1481	NCT02173093	Activated T Cells Armed With GD2 Bispecific Antibody in Children and Young Adults With Neuroblastoma and Osteosarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02173093	A7
1482	NCT04539366	Testing a New Immune Cell Therapy, GD2-Targeted Modified T-cells (GD2CART), in Children, Adolescents, and Young Adults With Relapsed/Refractory Osteosarcoma and Neuroblastoma, The GD2-CAR PERSIST Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04539366	A7
1483	NCT02329002	SPT Screening in Irradiated Hereditary Retinoblastoma Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02329002	A7
1484	NCT00003661	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Umbilical Cord Blood Transplantation in Treating Patients With Hematologic Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003661	A7
1485	NCT02780128	Next Generation Personalized Neuroblastoma Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02780128	A7
1486	NCT05440786	CAMPFIRE: A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Participants With Ewing's Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05440786	A7
1487	NCT02159443	Pretreatment Anti-Therapeutic Antibodies (PATA) in Patients Treated With hu14.18K322A Antibody; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02159443	A7
1488	NCT03860207	Study of the Safety and Efficacy of Humanized 3F8 Bispecific Antibody (Hu3F8-BsAb) in Patients With Relapsed/Refractory Neuroblastoma, Osteosarcoma and Other Solid Tumor Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03860207	A1
1489	NCT01247597	DICER1-related Pleuropulmonary Blastoma Cancer Predisposition Syndrome: A Natural History Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01247597	A7
1490	NCT01642823	Cancer Biology of Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01642823	A7
1491	NCT01553448	Studying Gene Expression in Samples From Younger Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01553448	A7
1492	NCT00001209	A Pilot Study for the Treatment of Patients With Metastatic and High Risk Sarcomas and Primitive Neuroectodermal Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001209	A7
1493	NCT00695279	Long Term Follow Up Of Patients Who Have Received Gene Therapy Or Gene Marked Products; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00695279	A7
1494	NCT00907920	Studying Tumor Samples From Young Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00907920	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1495	NCT04455139	A Prospective International Multicenter Clinical Trial for Eyes With Relapsed Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04455139	A7
1496	NCT00445718	Natural History Study of Infants With Adrenal Masses Found on Prenatal and/or Neonatal Imaging; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00445718	A1
1497	NCT00904241	Biomarkers in Tumor Tissue Samples From Patients With Newly Diagnosed Neuroblastoma or Ganglioneuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00904241	A7
1498	NCT00003119	Surgery in Treating Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003119	A1
1499	NCT01222767	Study of Zalypsis® (PM00104) in Patients With Unresectable Locally Advanced and/or Metastatic Ewing Family of Tumors (EFT) Progressing After at Least One Prior Line of Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01222767	A1
1500	NCT00703222	A Phase I/II Study Of Immunization With Lymphotactin And Interleukin 2 Gene Modified Neuroblastoma Tumor Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703222	A7
1501	NCT00516295	Vincristine Sulfate, Topotecan Hydrochloride, and Cyclophosphamide With or Without Bevacizumab in Treating Young Patients With Refractory or First Recurrent Extracranial Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00516295	A1
1502	NCT00118326	Donor Bone Marrow Transplant in Treating Young Patients With Cancer or a Non-Cancerous Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00118326	A7
1503	NCT00066599	Voriconazole in Preventing Fungal Infections in Children With Neutropenia After Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00066599	A7
1504	NCT03677128	Mobile Health Case Management System for Reducing Pediatric Treatment Abandonment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03677128	A1
1505	NCT01586104	Intensity-Modulated Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Lung Metastases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586104	A7
1506	NCT00101309	Vaccine Therapy and Interleukin-2 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Ewing's Sarcoma or Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00101309	A7
1507	NCT01305200	Supersaturated Calcium Phosphate Rinse in Preventing Oral Mucositis in Young Patients Undergoing Autologous or Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01305200	A1
1508	NCT03635632	C7R-GD2.CART Cells for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Other GD2 Positive Cancers (GAIL-N); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03635632	A7
1509	NCT00110110	Combination Chemotherapy and Cyclosporine Followed by Focal Therapy for Bilateral Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00110110	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1510	NCT01493830	Biomarkers in Tumor Samples From Younger Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493830	A7
1511	NCT00135135	Therapy for Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00135135	A1
1512	NCT00080873	Traumeel® S in Preventing and Treating Mucositis in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00080873	A1
1513	NCT03495921	A Trial For Participants With Ewing's Sarcoma Treated With Vigil in Combination With Irinotecan and Temozolomide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03495921	A1
1514	NCT00036712	Light-Emitting Diode Therapy in Preventing Mucositis in Children Receiving Chemotherapy With or Without Radiation Therapy Before Bone Marrow Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00036712	A7
1515	NCT03561259	A Study of Therapeutic Iobenguane (131-I) and Vorinostat for Recurrent or Progressive High-Risk Neuroblastoma Subjects; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03561259	A7
1516	NCT00002466	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Peripheral Neuroectodermal Tumors, Ewing's Sarcoma, Wilms' Tumor, or Bone Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002466	A7
1517	NCT00002515	Combination Chemotherapy Followed by Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Rare Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002515	A7
1518	NCT00165139	Intensive Chemo-Radiotherapy With Peripheral Blood Progenitor Cell Rescue for Children With Advanced Neuroblastoma and Sarcomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00165139	A7
1519	NCT02177773	GA-68 DOTA-TOC of Somatostatin Positive Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02177773	A4
1520	NCT03275818	Trial of Nab-paclitaxel in Patients With Desmoid Tumors and Multiply Relapsed/Refractory Desmoplastic Small Round Cell Tumors and Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03275818	A7
1521	NCT00020527	Caspofungin Acetate in Treating Children With Fever and Neutropenia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00020527	A7
1522	NCT00947167	A Phase II Study of Pertuzumab and Erlotinib for Metastatic or Unresectable Neuroendocrine Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947167	A1
1523	NCT00062205	Imatinib Mesylate in Treating Patients With Recurrent Ewing's Family of Tumors or Desmoplastic Small Round-Cell Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062205	A7
1524	NCT00014313	Chemotherapy in Treating Patients With Metastatic Ewing's Sarcoma or Primitive Neuroectodermal Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00014313	A7
1525	NCT02431715	18F-FDOPA PET in Neuroendocrine Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02431715	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1526	NCT01407731	Protein Expression in Human Neuroblastoma Tumor Samples; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01407731	A7
1527	NCT01241162	Decitabine Followed by a Cancer Antigen Vaccine for Patients With Neuroblastoma and Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01241162	A7
1528	NCT04864821	Clinical Study of CD276 Targeted Autologous Chimeric Antigen Receptor T Cell Infusion in Patients With CD276 Positive Advanced Solid Tumor; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04864821	A7
1529	NCT01077440	Presence of Donor-Derived DNA in Semen Samples From Cancer Survivors Who Underwent Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01077440	A7
1530	NCT01005654	Prospective Comprehensive Molecular Analysis of Endocrine Neoplasms; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01005654	A7
1531	NCT01953900	iC9-GD2-CAR-VZV-CTLs/Refractory or Metastatic GD2-positive Sarcoma and Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01953900	A7
1532	NCT00536601	High-Dose Chemotherapy With or Without Total-Body Irradiation Followed by Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Hematologic Cancer or Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00536601	A1
1533	NCT00563680	QUILT-3.025: A Phase 2 Study of AMG 479 in Relapsed or Refractory Ewing's Family Tumor and Desmoplastic Small Round Cell Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00563680	A1
1534	NCT00474760	Study Of Anti-IGF-IR CP-751,871 In Patients With Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00474760	A1
1535	NCT03546387	Determining Whether Multiple Anesthesia Exposures Affect Cognitive Function for Retinoblastoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03546387	A7
1536	NCT02306161	Combination Chemotherapy With or Without Ganitumab in Treating Patients With Newly Diagnosed Metastatic Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306161	A1
1537	NCT00782145	A Web-Based Stem Cell Transplant Support System or Standard Care in Young Patients Undergoing Stem Cell Transplant and Their Families; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782145	A7
1538	NCT01151748	Intra-arterial Chemotherapy for Advanced Intraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01151748	A7
1539	NCT00608452	Prevalence+Significance of Paraneoplastic Autoantibodies in Many Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00608452	A7
1540	NCT00588068	Molecular Characterization of Neuroblastic Tumor: Correlation With Clinical Outcome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00588068	A1
1541	NCT03568669	Neurocognition in Congenital Central Hypoventilation Syndrome (CCHS); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03568669	A7
1542	NCT02043899	A Phase I/II Study of [¹²⁴ I]mIBG PET/CT in Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02043899	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1543	NCT00003887	Lymphocyte Infusion in Treating Patients With Relapsed Cancer After Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003887	A7
1544	NCT00824083	Functional and Clinical Long-Term Outcome of Ewing Sarcoma Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824083	A7
1545	NCT01662804	Humanized 3F8 Monoclonal Antibody (Hu3F8) When Combined With Interleukin-2 in Patients With High-Risk Neuroblastoma and GD2-positive Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662804	A7
1546	NCT02761915	A Phase I Trial of Anti-GD2 T-cells (1RG-CART); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02761915	A1
1547	NCT03026998	MRI Screening of Second Primary Cancer Occurring Within Radiation Fields After Treatment by External Beam Radiation Therapy for Hereditary Retinoblastoma (DepsCARRH); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03026998	A7
1548	NCT00003081	Combination Chemotherapy, Peripheral Stem Cell Transplantation, and Radiation Therapy in Treating Patients With Ewing's Sarcoma, Peripheral Primitive Neuroectodermal Tumor, or Rhabdomyosarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003081	A1
1549	NCT02457650	T Cell Receptor-transduced T Cells Targeting NY-ESO-1 for Treatment of Patients With NY-ESO-1- Expressing Malignancies; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02457650	A7
1550	NCT05192980	SIOPEN BIOPORTAL, An International Registry Linked to a Virtual Biobank for Patients With Peripheral Neuroblastic Tumours; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05192980	A7
1551	NCT00068497	Gefitinib in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Head and Neck Cancer or Non-Small Cell Lung Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00068497	A7
1552	NCT01373736	123I-MIBG Scintigraphy in Patients Being Evaluated for Neuroendocrine Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01373736	A7
1553	NCT02307630	PET Imaging of Solid Tumors Using 124I-Humanized 3F8: A Pilot Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02307630	A7
1554	NCT01419834	Humanized 3F8 Monoclonal Antibody (Hu3F8) in Patients With High-Risk Neuroblastoma and GD2-Positive Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01419834	A7
1555	NCT02415816	Diffusion Weighted Magnetic Resonance in Imaging Younger Patients With Newly Diagnosed Bone or Soft Tissue Sarcomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02415816	A7
1556	NCT00004157	Interleukin-11 Plus Filgrastim Prior to Peripheral Stem Cell Transplantation in Patients With Non-Hodgkin's Lymphoma, Hodgkin's Disease, Breast Cancer, or Other Solid Tumors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004157	A7
1557	NCT00001335	New Therapeutic Strategies for Patients With Ewing's Sarcoma Family of Tumors, High Risk Rhabdomyosarcoma, and Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001335	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1558	NCT04959097	RB Liquid Biopsy Biorepository; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04959097	A1
1559	NCT00003023	Monoclonal Antibody A1G4 Plus BCG in Treating Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003023	A7
1560	NCT00003408	Biological Therapy Following Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Cancer; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003408	A7
1561	NCT05421897	Rapid Administration Pilot for Infusing Dinutuximab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05421897	A7
1562	NCT01295762	Immunomonitoring of Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01295762	A7
1563	NCT04755205	A Natural History Study of Children and Adults With Olfactory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04755205	A7
1564	NCT00003425	Phase I/II Study of Escalating-Dose Melphalan w/Autologous SCS & Amifostine Cytoprotect; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003425	A7
1565	NCT03932786	Studying Health Outcomes After Treatment in Patients With Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03932786	A7
1566	NCT02169609	Safety Study of Dinutuximab Combined With Immunotherapy to Treat Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02169609	A7
1567	NCT00084695	Umbilical Cord Blood for Stem Cell Transplantation in Treating Young Patients With Malignant or Nonmalignant Diseases; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084695	A7
1568	NCT02558244	Impact of Image-defined Risk Factors on the Outcome of Patients With Neuroblastoma: A Retrospective Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02558244	A7
1569	NCT04428879	Topotecan Episcleral Plaque for Treatment of Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04428879	A7
1570	NCT03517280	Nutritional Status in Neuroblastoma in Sao Paulo, Brazil; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03517280	A7
1571	NCT00617890	A Study to Determine the Activity of Robatumumab (SCH 717454) in Participants With Relapsed Osteosarcoma or Ewing's Sarcoma (MK-7454-002/P04720); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00617890	A1
1572	NCT02282735	Parental Decision-Making for Children With Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282735	A7
1573	NCT01482741	Understanding Patient Perspectives on the Risks of Ionizing Radiation Used for Medical Imaging; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01482741	A7
1574	NCT00410657	Alemtuzumab and Glucocorticoids in Treating Newly Diagnosed Acute Graft-Versus-Host Disease in Patients Who Have Undergone a Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410657	A7
1575	NCT00464620	Trial of Dasatinib in Advanced Sarcomas; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00464620	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1576	NCT01795430	Whole-Body Radiation Therapy, Systemic Chemotherapy, and High-Dose Chemotherapy Followed By Stem Cell Rescue in Treating Patients With Poor-Risk Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01795430	A7
1577	NCT01404702	Pilot Study of Zoledronic Acid and Interleukin-2 for Refractory Pediatric Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01404702	A7
1578	NCT02736565	Pbi-shRNA™ EWS/FLI1 Type 1 LPX in Subjects With Advanced Ewing's Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02736565	A7
1579	NCT01825902	18F-FLT Positron Emission Tomography and Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging in Planning Surgery and Radiation Therapy and Measuring Response in Patients With Newly Diagnosed Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01825902	A7
1580	NCT00107289	Iodine I 131 Metaiodobenzylguanidine in Treating Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Neuroblastoma or Malignant Pheochromocytoma or Paraganglioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00107289	A1
1581	NCT00432445	Proton Beam Radiation Therapy for Intraocular and Periocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00432445	A1
1582	NCT01313936	High-Dose 131I-MIBG Therapy Combined With Vincristine and Five Days of Irinotecan for Resistant/Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01313936	A1
1583	NCT00010283	Beclomethasone in Treating Patients With Graft-Versus-Host Disease of the Esophagus, Stomach, Small Intestine, or Colon; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00010283	A7
1584	NCT00668148	A Five-Tier, Open-Label Study of IMC-A12 in Advanced Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00668148	A1
1585	NCT01986595	A Pilot Study on ALK Gene Mutations in Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01986595	A7
1586	NCT00944580	A Vaccine Study for High Risk Cancers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00944580	A7
1587	NCT03545542	Investigating the Microbiome and Volatile Organic Compound Profile of Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03545542	A7
1588	NCT02657005	TK216 in Patients With Relapsed or Refractory Ewing Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02657005	A7
1589	NCT02914405	Phase I Study of 131-I mIBG Followed by Nivolumab & Dinutuximab Beta Antibodies in Children With Relapsed/Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02914405	A7
1590	NCT00743496	A Phase I Trial Of The Humanized Anti-GD2 Antibody In Children And Adolescents With Neuroblastoma, Osteosarcoma, Ewing Sarcoma and Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00743496	A5
1591	NCT01467986	Multimodal Molecular Targeted Therapy to Treat Relapsed or Refractory High-risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467986	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1592	NCT01576692	Combination Chemotherapy, Monoclonal Antibody, and Natural Killer Cells in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01576692	A7
1593	NCT02641314	Metronomic Treatment in Children and Adolescents With Recurrent or Progressive High Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641314	A7
1594	NCT00002802	Therapy Based on Stage of Disease and Risk Assessment in Treating Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002802	A7
1595	NCT01728155	European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01728155	A7
1596	NCT01857934	Therapy for Children With Advanced Stage Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857934	A1
1597	NCT05338541	Tucidinostat Plus Etoposide in the Treatment of Neuroblastoma in Childhood.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05338541	A7
1598	NCT02308527	Activity Study of Bevacizumab With Temozolomide \hat{A} ± Irinotecan for Neuroblastoma in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02308527	A7
1599	NCT00417053	Combination Chemotherapy in Treating Infants With Newly Diagnosed Neuroblastoma Who Are Undergoing Surgery With or Without Autologous Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00417053	A7
1600	NCT00003093	Combination Chemotherapy in Treating Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003093	A1
1601	NCT00025610	Combination Chemotherapy in Treating Infants With Newly Diagnosed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025610	A1
1602	NCT00186849	Therapy for Children With Advanced Stage High Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186849	A1
1603	NCT00287950	Combination Chemotherapy, Surgery, and Radiation Therapy in Treating Infants With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00287950	A7
1604	NCT00002803	Combination Chemotherapy or Observation Following Surgery in Treating Infants With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002803	A1
1605	NCT02617862	PCI Imaging System in Pediatric Ophthalmology; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02617862	A7
1606	NCT02919046	Study Evaluating the Efficacy and Safety With CAR-T for Relapsed or Refractory Neuroblastoma in Children; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919046	A7
1607	NCT01916187	Imetelstat Given Intravenously Alone and With Standard 13-Cis-Retinoic Acid in Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01916187	A7
1608	NCT00025623	Combination Chemotherapy Followed by Surgery in Treating Infants With Newly Diagnosed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025623	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1609	NCT04842526	Efficacy and Safety of Anlotinib, Irinotecan and Temozolomide in the Treatment of Refractory or Recurrent Neuroblastoma in Children: an Open, Single Arm, Single Center, Phase II Clinical Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04842526	A1
1610	NCT02258815	CH14.18 1021 Antibody and IL2 After Haplo SCT in Children With Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02258815	A7
1611	NCT00808899	Neuroblastoma Protocol 2008: Therapy for Children With Advanced Stage High Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00808899	A1
1612	NCT00005576	Monoclonal Antibody Therapy With Sargramostim and Interleukin-2 in Treating Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005576	A7
1613	NCT04425434	Therapeutic Recommendations For The Treatment Of Children With A Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04425434	A7
1614	NCT04700514	Effect of Anesthetic Drugs on Neurocognitive Function in Children With Retinoblastoma Requiring Multiple Anesthetic Exposure - Preliminary Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04700514	A7
1615	NCT00436852	ABT-751 in Treating Children With Neuroblastoma That Has Relapsed or Not Responded to Previous Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436852	A1
1616	NCT03966651	A Clinical Study Evaluating the Safety of Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) With ¹⁷⁷ Lu-DOTA0-Tyr3-Octreotate in Children With Refractory or Recurrent Neuroblastoma Expressing Somatostatin Receptors.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03966651	A7
1617	NCT01868269	Opsoclonus Myoclonus Syndrome/Dancing Eye Syndrome (OMS/DES) in Children With and Without Neuroblastoma (NBpos and NBneg)Opsoclonus Myoclonus Syndrome/Dancing Eye Syndrome (OMS/DES) in Children With and Without Neuroblastoma (NBpos and NBneg); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868269	A7
1618	NCT05027386	Apatinib Mesylate Combined With IT Regimen for the Treatment of Recurrent or Refractory Pediatric Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05027386	A7
1619	NCT00202930	Use of Rituximab in Opsoclonus-Myoclonus in Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00202930	A1
1620	NCT04903899	¹⁷⁷ Lutetium-DOTATATE in Children With Primary Refractory or Relapsed High-risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04903899	A1
1621	NCT01156350	Haplo-identical Hematopoietic Stem Cell Transplantation Following Reduced-intensity Conditioning in Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01156350	A7
1622	NCT00017368	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Newly Diagnosed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017368	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1623	NCT04344652	Photoscreening for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04344652	A7
1624	NCT00186862	Gene Modified Allogeneic Neuroblastoma Cells For Treatment of Relapsed/Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00186862	A7
1625	NCT01119560	Genetic Susceptibility Biomarkers in Children With Neuroblastoma (Also Known as Neuroblastoma Epidemiology in North America [NENA]); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01119560	A7
1626	NCT00644696	Study of Irinotecan and Bortezomib in Children With Recurrent/Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00644696	A7
1627	NCT00025428	Combination Chemotherapy Before Surgery in Treating Children With Localized Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00025428	A7
1628	NCT00906113	Intra-arterial Chemotherapy for Children With Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00906113	A7
1629	NCT00053326	Fenretinide in Treating Children With Recurrent or Resistant Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053326	A7
1630	NCT00002748	Gene Therapy in Treating Children With Refractory or Recurrent Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002748	A7
1631	NCT00002730	Chemotherapy in Treating Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002730	A7
1632	NCT03294954	GD2 Specific CAR and Interleukin-15 Expressing Autologous NKT Cells to Treat Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03294954	A1
1633	NCT01418495	Pharmacokinetics of Ch14.18 in Younger Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01418495	A7
1634	NCT00582049	Research on the Environment and Children's Health: Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00582049	A7
1635	NCT00278031	Quality of Life in Children Cured of Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00278031	A7
1636	NCT00793351	Reduced Intensity Stem Cell Transplantation in Children With Relapsed Neuroblastoma After Autologous Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793351	A1
1637	NCT00002794	Carboplatin Plus Vincristine in Treating Children With Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002794	A7
1638	NCT05400603	Allogeneic Expanded Gamma Delta T Cells With GD2 Chemoimmunotherapy in Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05400603	A7
1639	NCT02924324	Local Injection of Pain Medication to Reduce Pain After Bone Marrow Procedures in Pediatric Neuroblastoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02924324	A4
1640	NCT03559894	Severe and Transient Hypoxemia During Selective Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma in Children: Evaluation of the	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Right-sided Heart Function.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03559894	
1641	NCT00072384	Systemic Chemotherapy and Subtenon Carboplatin, and Local Ophthalmic Therapy in Children With Intraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072384	A1
1642	NCT01440283	A Phase II Study of Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) in High Risk Abdominal Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440283	A1
1643	NCT00486564	Safety Study of Nifurtimox for Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486564	A1
1644	NCT00360750	Chemotherapy With or Without Radiation Therapy or Observation in Treating Young Patients With Advanced Retinoblastoma Who Have Undergone Surgery to Remove the Eye; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00360750	A7
1645	NCT00033293	Cyclophosphamide and Prednisone With or Without Immunoglobulin in Treating Abnormal Muscle Movement in Children With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00033293	A1
1646	NCT02097134	Intra-arterial Melphalan in Treating Younger Patients With Unilateral Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02097134	A1
1647	NCT03126916	Testing the Addition of 131I-MIBG or Lorlatinib to Intensive Therapy in People With High-Risk Neuroblastoma (NBL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03126916	A1
1648	NCT02311621	Engineered Neuroblastoma Cellular Immunotherapy (ENCIT)-01; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02311621	A7
1649	NCT00578864	Protracted Etoposide During Induction Therapy for High Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00578864	A1
1650	NCT00093353	N2003-01: Irinotecan, Temozolomide, and Cefixime in Treating Young Patients With Recurrent or Resistant Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093353	A1
1651	NCT04753658	Real World Data Collection Pediatric Neuroblastoma Treated With Lorlatinib; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04753658	A7
1652	NCT03794349	Irinotecan Hydrochloride, Temozolomide, and Dinutuximab With or Without Eflornithine in Treating Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03794349	A7
1653	NCT01466855	A Study of Intra-Ophthalmic Artery Topotecan Infusion for the Treatment of Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01466855	A1
1654	NCT02439788	3RD GENERATION GD2 SPECIFIC CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR TRANSDUCED AUTOLOGOUS NATURAL KILLER T-CELLS FOR NEUROBLASTOMA; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439788	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1655	NCT00003737	Rebeccamycin Analog in Treating Children With Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003737	A7
1656	NCT00790413	Haploidentical Stem Cell Transplantation in Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00790413	A1
1657	NCT00958659	Study of Specimens From Young Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00958659	A7
1658	NCT00311584	Irinotecan and Temozolomide in Treating Young Patients With Recurrent Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00311584	A1
1659	NCT01462396	Allogeneic Stem Cell Transplantation for Advanced Neuroblastoma Using MHC Mismatched Related Donors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01462396	A7
1660	NCT05100368	The Prognostic Value of Serum Biomarkers in Ewing's Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05100368	A7
1661	NCT05046314	A Clinical Study of TK216 in Patients With Relapsed or Refractory Ewing's Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05046314	A7
1662	NCT00646230	N2004-03: Intravenous Fenretinide in Treating Young Patients With Recurrent or Resistant Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00646230	A7
1663	NCT01460901	Study of Donor Derived, Multi-virus-specific, Cytotoxic T-Lymphocytes for Relapsed/Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460901	A1
1664	NCT00392340	Topotecan, Vincristine, and Doxorubicin in Treating Young Patients With Refractory Stage 4 Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00392340	A7
1665	NCT00276679	Temozolomide in Treating Young Patients With High-Risk Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276679	A1
1666	NCT02116959	Alternating Systemic Chemotherapy and Intra-Arterial Melphalan (IAM) Chemotherapy in Children With Intra-Ocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116959	A7
1667	NCT03778996	SM-88 Maintenance Therapy for Advanced Ewing's Sarcoma and as Salvage Therapy for Sarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03778996	A7
1668	NCT03439397	RCT of Ballon Technique VS Selective Ophthalmic Artery Infusion For the Retinoblastoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03439397	A7
1669	NCT00003743	Interleukin-2 in Treating Children With Stage IV Neuroblastoma Who Have Received Induction Therapy and Peripheral Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003743	A7
1670	NCT00885326	N2007-02:Bevacizumab,Cyclophosphamide,& Zoledronic Acid in Patients W/ Recurrent or Refractory High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00885326	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1671	NCT01838187	Expanded Access Protocol Using 131I-MIBG Therapy +/- Vorinostat for Refractory Neuroblastoma, Pheochromocytoma, or Paraganglioma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01838187	A7
1672	NCT01704872	ch14.18/CHO Bridging Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704872	A7
1673	NCT04564521	Nitroglycerin for Intra-arterial Chemotherapy in Pediatric Retinoblastoma.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564521	A7
1674	NCT00079417	Neoadjuvant Carboplatin and Vincristine and Standard Local Ophthalmic Therapy in Treating Patients With Intraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00079417	A1
1675	NCT02955524	Topical Anesthesia and Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955524	A7
1676	NCT03662776	Effect of Treatment Modality on Psychosocial Functioning of Survivors of Unilateral Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03662776	A7
1677	NCT03267459	Can Pretreatment MRI be Used to Predict Intra-arterial Chemotherapy Response in Retinoblastoma?; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03267459	A7
1678	NCT01319838	Aflac ST1001 Prolonged Isotretinoin; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01319838	A7
1679	NCT00874315	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for Relapsed or Refractory High-Risk NBL.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874315	A7
1680	NCT00509353	N2004-06: Irinotecan and Vincristine With 131I-MIBG Therapy for Resistant/Relapsed High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00509353	A7
1681	NCT04023331	⁶⁷ Cu-SARTATE™ Peptide Receptor Radionuclide Therapy Administered to Pediatric Patients With High-Risk, Relapsed, Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023331	A7
1682	NCT00690469	Genetic Mutations and Environmental Exposure in Young Patients With Retinoblastoma and in Their Parents and Young Healthy Unrelated Volunteers; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00690469	A7
1683	NCT01163383	131-I-MIBG Therapy for Refractory Neuroblastoma, Expanded Access Protocol; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01163383	A7
1684	NCT00082758	hu14.18-Interleukin-2 Fusion Protein in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00082758	A1
1685	NCT00006480	Biological Therapy and Gene Therapy in Treating Children With Recurrent or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00006480	A7
1686	NCT01783535	Protocol for the Study and Treatment of Participants With Intraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01783535	A7
1687	NCT00206388	Zoledronic Acid (ZOMETA) With Cyclophosphamide With Neuroblastoma and Cortical Bone Involvement; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00206388	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1688	NCT03541720	18F-Fluorodopamine PET Studies of Neuroblastoma and Pheochromocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541720	A7
1689	NCT02615106	Anti-angiogenic Therapy With Radiotherapy for Pediatric Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615106	A7
1690	NCT04412408	Study on Sintilimab in Stage IV High Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04412408	A7
1691	NCT03057626	Late Effects After Treatment in Patients With Previously Diagnosed High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03057626	A7
1692	NCT00005835	N99-02: Melphalan and Buthionine Sulfoximine; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005835	A1
1693	NCT05303727	Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation for 4/M Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05303727	A7
1694	NCT00002458	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Children With Metastatic Neuroblastoma in Second Remission; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002458	A7
1695	NCT00276731	Combination Chemotherapy Followed By Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Young Patients With Stage II or Stage III Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00276731	A7
1696	NCT00342797	Retinoblastoma Biomarker Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00342797	A7
1697	NCT01767194	Irinotecan Hydrochloride and Temozolomide With Temsirolimus or Dinutuximab in Treating Younger Patients With Refractory or Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01767194	A1
1698	NCT00526318	Combination Chemotherapy Followed by Stem Cell Transplant and Isotretinoin in Treating Young Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00526318	A7
1699	NCT00410631	Observation, Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and/or Autologous Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00410631	A1
1700	NCT02998983	Racotumomab in Patients With High-risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02998983	A7
1701	NCT01589341	Studying Chromosomes in Samples From Younger Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589341	A7
1702	NCT02176967	Response and Biology-Based Risk Factor-Guided Therapy in Treating Younger Patients With Non-high Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02176967	A7
1703	NCT04451304	Autonomic Reflexes During Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04451304	A7
1704	NCT00253435	N2001-02: I-MIBG With Intensive Chemotherapy and Autologous Stem Cell Rescue for High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253435	A1
1705	NCT01525251	Nurse Case Manager Model on Neuroblastoma Caregiver's Uncertainty; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01525251	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1706	NCT02792036	Intravitreal Carboplatin for the Treatment of Participants With Recurrent or Refractory Intraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792036	A7
1707	NCT02573896	Immunotherapy of Relapsed Refractory Neuroblastoma With Expanded NK Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02573896	A7
1708	NCT00499616	Combination Chemotherapy and Surgery With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00499616	A1
1709	NCT00980551	Pilot Study of Topotecan/Vincristine With Subconjunctival Carboplatin for Patients With Bilateral Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00980551	A7
1710	NCT00024193	Chemotherapy and Surgery Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Metastatic Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00024193	A7
1711	NCT01393769	Intra-arterial Chemotherapy With Melphalan for the Treatment of Retinoblastoma (RTB) in Advanced Intraocular Stage; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01393769	A7
1712	NCT00590096	I-123-MIBG for Imaging of Neuroblastoma and Pheochromocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00590096	A7
1713	NCT00004006	Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004006	A7
1714	NCT04385277	Treatment With Dinutuximab, Sargramostim (GM-CSF), and Isotretinoin in Combination With Irinotecan and Temozolomide After Intensive Therapy for People With High-Risk Neuroblastoma (NBL); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04385277	A7
1715	NCT00898391	Study of DNA in Blood Samples From Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00898391	A7
1716	NCT01822652	3rd Generation GD-2 Chimeric Antigen Receptor and iCaspase Suicide Safety Switch, Neuroblastoma, GRAIN; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01822652	A1
1717	NCT01505608	Randomized Efficacy Study of TPI 287 to Treat Primary Refractory or Early Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505608	A1
1718	NCT02630043	Trial of Tolcapone With Oxaliplatin for Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02630043	A7
1719	NCT00554788	Combination Chemotherapy, Autologous Stem Cell Transplant, and/or Radiation Therapy in Treating Young Patients With Extraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554788	A1
1720	NCT00567567	Comparing Two Different Myeloablation Therapies in Treating Young Patients Who Are Undergoing a Stem Cell Transplant for High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00567567	A1
1721	NCT00335738	Vincristine, Carboplatin, and Etoposide or Observation Only in Treating Patients Who Have Undergone Surgery for Newly	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Diagnosed Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00335738	
1722	NCT01798004	Busulfan, Melphalan, and Stem Cell Transplant After Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01798004	A1
1723	NCT01601535	Study of MLN8237 in Combination With Irinotecan and Temozolomide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01601535	A1
1724	NCT01334515	Biological Therapy, Sargramostim, and Isotretinoin in Treating Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01334515	A1
1725	NCT04049864	DNA Vaccination Against Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04049864	A7
1726	NCT00718783	Molecular Analysis of Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00718783	A7
1727	NCT00436696	Genetic Analysis Using Blood or Bone Marrow From Participants With Neuroblastoma or Noncancerous Conditions; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00436696	A7
1728	NCT00126412	Meta-Iodobenzylguanidine (123I mIBG) Scintigraphy in Patients Being Evaluated for Pheochromocytoma or Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00126412	A7
1729	NCT04342572	Intra-arterial Chemotherapy for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04342572	A7
1730	NCT02193724	Feasibility of Generating Pluripotent Stem Cells From Patients With Familial Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02193724	A1
1731	NCT01175356	Induction Therapy Including 131 I-MIBG and Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma Undergoing Stem Cell Transplant, Radiation Therapy, and Maintenance Therapy With Isotretinoin; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01175356	A1
1732	NCT02868268	Neuroblastoma Precision Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02868268	A7
1733	NCT02580136	Esthesioneuroblastoma: Outcomes After Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02580136	A7
1734	NCT00084422	N2001-03: CEP-701 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00084422	A1
1735	NCT00295919	N2004-04: Fenretinide LXS in Treating Patients With Recurrent, Refractory, or Persistent Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00295919	A1
1736	NCT00070200	Induction Chemotherapy Using Cyclophosphamide and Topotecan in Treating Patients Who Are Undergoing Autologous Peripheral Stem Cell Transplantation for Newly Diagnosed or Progressive Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00070200	A1
1737	NCT03363373	Naxitamab for High-Risk Neuroblastoma Patients With Primary Refractory Disease or Incomplete Response to Salvage Treatment in	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Bone and/or Bone Marrow; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363373	
1738	NCT04751383	Testing the Combination of Two Immunotherapy Drugs (Magrolimab and Dinutuximab) in Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma or Relapsed Osteosarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04751383	A7
1739	NCT00054405	Interleukin-12 and Interleukin-2 in Treating Patients With Refractory or Recurrent Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00054405	A7
1740	NCT04211675	NK Cells Infusions With Irinotecan, Temozolomide, and Dinutuximab; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04211675	A7
1741	NCT03015844	A Compassionate Use/Expanded Access Protocol Using ¹³¹ I-MIBG Therapy for Patients With Refractory Neuroblastoma and Metastatic Pheochromocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03015844	A7
1742	NCT02786719	High-Risk Neuroblastoma Chemotherapy Without G-CSF; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02786719	A1
1743	NCT05504291	A Study to Give Treatment Inside the Eye to Treat Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05504291	A7
1744	NCT01059071	Safety Study for Refractory or Relapsed Neuroblastoma With DFMO Alone and in Combination With Etoposide; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01059071	A1
1745	NCT01510600	Studying Biomarkers in Samples From Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510600	A7
1746	NCT01169376	Biomarkers in Young Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01169376	A7
1747	NCT03332667	MIBG With Dinutuximab +/- Vorinostat; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03332667	A7
1748	NCT01713439	Allogeneic Neuroblastoma Cells for Relapsed/ Refractory Neuroblastoma, CYCHEALL; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01713439	A7
1749	NCT00048386	Neuroblastoma Vaccine for Treatment of High-Risk Neuroblastoma After Chemotherapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00048386	A7
1750	NCT00460876	Phase I Trial of Periocular Topotecan in Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00460876	A1
1751	NCT00053950	Pyrazoloacridine and Stem Cell or Bone Marrow Transplantation in Treating Young Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00053950	A7
1752	NCT00293319	¹³¹ I-MIBG in Treating Patients With Refractory or Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00293319	A1
1753	NCT00083135	N2000-01: Double Infusion of Iodine I 131 Metaiodobenzylguanidine Followed by Autologous Stem Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00083135	A1
1754	NCT03107988	NANT 2015-02: A Phase 1 Study of Lorlatinib (PF-06463922); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03107988	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1755	NCT02559778	Pediatric Precision Laboratory Advanced Neuroblastoma Therapy; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02559778	A7
1756	NCT00085930	Blood T-Cells and EBV Specific CTLs Expressing GD-2 Specific Chimeric T Cell Receptors to Neuroblastoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00085930	A1
1757	NCT00062855	Using Gene Modified Neuroblastoma Cells for the Treatment of Relapsed/Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00062855	A7
1758	NCT00670410	Autologous Transplant Followed by Allogeneic Transplant for High Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00670410	A7
1759	NCT01520233	Gene Expression in Predicting Outcome in Samples From Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01520233	A7
1760	NCT03721068	Study of CAR T-Cells Targeting the GD2 With IL-15+iCaspase9 for Relapsed/Refractory Neuroblastoma or Relapsed/Refractory Osteosarcoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03721068	A7
1761	NCT03503864	Phase II Study of Combined Chemotherapy With Arsenic Trioxide in Stage 4/M Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03503864	A7
1762	NCT01701479	Long Term Continuous Infusion ch14.18/CHO Plus s.c. Aldesleukin (IL-2); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01701479	A7
1763	NCT00939965	Isotretinoin in Treating Young Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00939965	A1
1764	NCT01370330	¹³¹ I-Labeled MIBG for Refractory Neuroblastoma: A Compassionate Use Protocol; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01370330	A7
1765	NCT00013806	CHP677: I-Metaiodobenzylguanidine (I-MIBG) Therapy for Refractory Neuroblastoma: a Phase II Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00013806	A7
1766	NCT02163356	Fenretinide Lym-X-Sorb + Ketoconazole + Vincristine for Recurrent or Resistant Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02163356	A7
1767	NCT01308905	Monitor Response to Treatment in Neuroblastoma Using ³ -Deoxy- ³ -Fluorothymidine- Positron Emission Tomography (FLT-PET); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01308905	A7
1768	NCT01387724	Biomarkers in Blood and Tissue Samples From Patients With Newly Diagnosed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01387724	A7
1769	NCT05489887	Naxitamab Added to Induction for Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05489887	A7
1770	NCT01492673	Cyclophosphamide, Topotecan, and Bevacizumab (CTB) in Patients With Relapsed/Refractory Ewing's Sarcoma and Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01492673	A1
1771	NCT00408681	Lithium Carbonate in Treating Patients With Acute Intestinal Graft-Versus-Host-Disease (GVHD) After Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00408681	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1772	NCT02764398	Cardio-respiratory Events During Ophthalmic Artery Chemotherapy for Retinoblastoma Under a Deep Anesthesia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764398	A7
1773	NCT00389766	High-Dose Iodine I 131 Metaiodobenzylguanidine, Topotecan, and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Relapsed Stage 4 Neuroblastoma or Primary Resistant High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00389766	A7
1774	NCT04681417	Ocular Conservative Treatment for Retinoblastoma : Efficacy of the New Management Strategies and Visual Outcome; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04681417	A7
1775	NCT00002740	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation Followed by Surgery and/or Radiation Therapy in Treating Young Patients With Advanced Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002740	A1
1776	NCT00004188	Combination Chemotherapy and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004188	A1
1777	NCT04106219	A Study of LY3295668 Erbumine in Participants With Relapsed/Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04106219	A7
1778	NCT01592045	ch14.18 Pharmacokinetic Study in High-risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01592045	A5
1779	NCT00801931	Double Cord Blood Transplant for Patients With Malignant and Non-malignant Disorders; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00801931	A1
1780	NCT00028522	R(+)-XK469 in Treating Patients With Advanced Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00028522	A7
1781	NCT02743429	Phase II Study of Monoclonal Antibody ch14.18/CHO Continuous Infusion in Patients With Primary Refractory or Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743429	A7
1782	NCT03042429	Combination Chemotherapy Followed by Stem Cell Transplant in High-risk Neuroblastoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03042429	A7
1783	NCT01850888	MIBG for Refractory Neuroblastoma and Pheochromocytoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01850888	A7
1784	NCT02641782	NB2013-HR German (GPOH) / Dutch (DCOG) Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02641782	A7
1785	NCT03242603	Immunotherapy of Neuroblastoma Patients Using a Combination of Anti-GD2 and NK Cells; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03242603	A7
1786	NCT00026312	Isotretinoin With or Without Dinutuximab, Aldesleukin, and Sargramostim Following Stem Cell Transplant in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00026312	A1
1787	NCT01526603	High Dose Chemotherapy and Autologous Transplant for Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01526603	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1788	NCT03786783	Dinutuximab, Sargramostim, and Combination Chemotherapy in Treating Patients With Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03786783	A1
1789	NCT02139397	Study of DFMO in Combination With Bortezomib for Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02139397	A7
1790	NCT00365755	Combination Chemotherapy in Treating Young Patients Who Are Undergoing Surgery and an Autologous Bone Marrow Transplant for Disseminated Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00365755	A1
1791	NCT02693171	Post-Marketing Assessment of Immunogenicity and Safety of Unituxin® in High-Risk Neuroblastoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02693171	A1
1792	NCT04559217	68Ga-DOTATATE Neuroblastoma Imaging Pilot; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04559217	A7
1793	NCT02030964	N2012-01: Phase 1 Study of Difluoromethylornithine (DFMO) and Celecoxib With Cyclophosphamide/Topotecan; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02030964	A7
1794	NCT02337309	SF1126 for Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02337309	A7
1795	NCT00992173	Efficacy and Safety of Ultratrace™ Iobenguane I 131 in Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00992173	A7
1796	NCT00005978	N99-01: Combination Chemotherapy, Radiation Therapy, and Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005978	A1
1797	NCT00017225	Chemotherapy and Radiation Therapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00017225	A1
1798	NCT05272371	Immunotherapy With Dinutuximab Beta in Combination With Chemotherapy for the Treatment of Patients With Primary Neuroblastoma Refractory to Standard Therapy and With Relapsed or Progressive Disease; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05272371	A7
1799	NCT01358604	Biomarkers in Samples From Young Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01358604	A7
1800	NCT02298348	Sorafenib and Cyclophosphamide/Topotecan in Patients With Relapsed and Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02298348	A7
1801	NCT01121419	The Role of IMP3 Expression in Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01121419	A7
1802	NCT04156347	Topotecan Episcleral Plaque for Treatment of Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04156347	A7
1803	NCT00416676	Combination Chemotherapy and Surgery With or Without Radiation Therapy in Treating Patients With Stage 2 or Stage 3 Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00416676	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1804	NCT01114555	Bevacizumab, Irinotecan and Temozolomide for Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01114555	A1
1805	NCT01943097	Evaluation of 18F-dopa and 123I-MIBG Uptake in the Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01943097	A7
1806	NCT04637503	4SCAR-T Therapy Targeting GD2, PSMA and CD276 for Treating Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04637503	A7
1807	NCT01041638	Monoclonal Antibody Ch14.18, Sargramostim, Aldesleukin, and Isotretinoin After Autologous Stem Cell Transplant in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01041638	A1
1808	NCT01587300	Neuroblastoma Biology Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01587300	A7
1809	NCT00539500	Autologous Stem Cell Rescue With CD133+ Selected Cells in High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00539500	A1
1810	NCT00793845	Tandem High-dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Rescue in Patients With High-risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00793845	A7
1811	NCT00889018	Trial Comparing Two Carboplatin Doses in Groups C and D Intraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00889018	A1
1812	NCT03209869	Treatment of Relapsed or Refractory Neuroblastoma and Osteosarcoma With Expanded Haploidentical NK Cells and Hu14.18-IL2; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03209869	A7
1813	NCT04990271	A Clinical Study on the Efficacy and Safety of VEC Intravenous Chemotherapy Combined With Conbercept Intravitreal Injection in the Treatment of Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04990271	A7
1814	NCT00901238	Intra-arterial Chemotherapy(Chemosurgery) for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00901238	A1
1815	NCT00639301	Retinoblastoma Survivor Study: Assessment of General Health and Quality of Life; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00639301	A7
1816	NCT04301843	Eflornithine (DFMO) and Etoposide for Relapsed/Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04301843	A7
1817	NCT00969722	A Study of MAb-3F8 Plus Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor (GM-CSF) Versus 13-cis-Retinoic Acid (RA) Plus GM-CSF in Primary Refractory Neuroblastoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969722	A7
1818	NCT04909515	Naxitamab and Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GMCSF) and Isotretinoin for Consolidation of Patients With High-Risk Neuroblastoma in First Remission.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04909515	A7
1819	NCT02112617	Phase II Study of Proton Radiation Therapy for Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02112617	A7
1820	NCT03764930	Attention to Retinoblastoma Diagnosed in the Trauma Setting; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03764930	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1821	NCT00659984	N2007-01: Ultratrace™ Iobenguane I 131 in Patients With Relapsed/Refractory High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00659984	A1
1822	NCT02395666	Preventative Trial of Difluoromethylornithine (DFMO) in High Risk Patients With Neuroblastoma That is in Remission; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02395666	A1
1823	NCT00730444	Expanded Access Protocol for [123I]mIBG for Patients With Known or Suspected Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00730444	A7
1824	NCT04221035	High-Risk Neuroblastoma Study 2 of SIOP-Europa-Neuroblastoma (SIOPEN); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04221035	A7
1825	NCT00471679	Ethanol-Lock Treatment in Preventing Central Venous Catheter Infections in Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00471679	A7
1826	NCT02765243	Anti-GD2 4th Generation CART Cells Targeting Refractory and/or Recurrent Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02765243	A1
1827	NCT05308043	Deep Learning in Retinoblastoma Detection and Monitoring.; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05308043	A7
1828	NCT01386619	NK DLI in Patients After Human Leukocyte Antigen (HLA)-Haploidentical Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386619	A7
1829	NCT00798148	131I-MIBG With Myeloablative Chemotherapy and Autologous Stem Cell Transplantation for the Treatment of High-risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798148	A7
1830	NCT02679144	Neuroblastoma Maintenance Therapy Trial; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02679144	A7
1831	NCT03935074	Superselective Intra-arterial Chemotherapy Treatment for Retinoblastoma- 5 Year Results From Turkey; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03935074	A7
1832	NCT03475121	Treatment Protocol for Non-Metastatic Unilateral Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03475121	A7
1833	NCT03284268	Evaluate Safety and the Oncolytic Adenovirus VCN-01 Activity in Patients With Refractory Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03284268	A7
1834	NCT02035137	131I-MIBG Alone VS. 131I-MIBG With Vincristine and Irinotecan VS131I-MIBG With Vorinostat; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035137	A1
1835	NCT02870907	Adjuvant Treatment in Extensive Unilateral Retinoblastoma Primary Enucleated (RB SFCE 2009); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870907	A7
1836	NCT01704716	High Risk Neuroblastoma Study 1.8 of SIOP-Europe (SIOPEN); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704716	A1
1837	NCT01019850	N2007-03: Vorinostat and 131-I MIBG in Treating Patients With Resistant or Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01019850	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1838	NCT02075177	Expanded Access Study of Fenretinide Lym-X-Sorb Plus Ketoconazole in Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02075177	A7
1839	NCT00002675	Chemotherapy in Treating Patients With Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002675	A7
1840	NCT00030719	Combination Chemotherapy With or Without Filgrastim Before Surgery, High-Dose Chemotherapy, and Radiation Therapy Followed by Isotretinoin With or Without Monoclonal Antibody in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00030719	A7
1841	NCT05373901	Evaluation of the Safety and Pharmacokinetics of Dinutuximab Beta as Maintenance Therapy in Chinese Patients With High-risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05373901	A7
1842	NCT00003122	Surgery in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003122	A7
1843	NCT01711554	Lenalidomide and Dinutuximab With or Without Isotretinoin in Treating Younger Patients With Refractory or Recurrent Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01711554	A7
1844	NCT01208454	Vorinostat and Isotretinoin in Treating Patients With High-Risk Refractory or Recurrent Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01208454	A7
1845	NCT04936529	A Study of a Vaccine in Combination With β -glucan and GM-CSF in People With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04936529	A7
1846	NCT04560166	Naxitamab and GM-CSF in Combination With IT in Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04560166	A7
1847	NCT01906814	Adjuvant Chemotherapy for High-risk Retinoblastoma After Enucleation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01906814	A7
1848	NCT00698009	Haploidentical Natural Killer (NK) Cells in Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00698009	A1
1849	NCT03947346	Biomarkers of Renal Dysfunction in Neuroblastoma Survivors; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03947346	A7
1850	NCT03291080	Oral Liquid 13-cis-retinoic Acid (13-CRA); https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03291080	A1
1851	NCT03061656	Tandem High Dose Chemotherapy With 131I-MIBG Treatment in High Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061656	A1
1852	NCT02864563	Pan-genome Analysis of Neuroblastoma by Comparative Genomic Hybridization and Correlation With Pathology for the Diagnostic and the Prognostic Classification; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02864563	A7
1853	NCT02605421	Myeloablative Consolidation Therapy and Tandem Autologous Stem Cell Rescue in Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605421	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1854	NCT02245997	Local Control With Reduced-dose Radiotherapy for High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02245997	A7
1855	NCT01590680	Expanded Access Protocol Using 131I-MIBG; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01590680	A7
1856	NCT01802138	A Pilot Study of Activated T Cell Therapy for Refractory/Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01802138	A7
1857	NCT01638572	Exploring the Possibility to Use Glycosyltransferase as a Prognosis Marker of Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01638572	A7
1858	NCT04724369	Open-Label Study of 18F-mFBG for Imaging Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04724369	A7
1859	NCT05028270	Treatment of Intraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05028270	A7
1860	NCT01109238	A Trial Using Molecular-Guided Therapy in Patients With Refractory or Recurrent Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01109238	A7
1861	NCT01075360	The Role of Aromatic Hydrocarbon Receptor in the Tumorigenesis of Neuroblastoma and Its Relationship With MYCN Expression; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01075360	A7
1862	NCT01058798	The Role of Glycosyltransferases in the Oncogenesis of Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01058798	A7
1863	NCT04429139	Photodynamic Therapy With Visudyne for Human Retinoblastoma: A Preliminary Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04429139	A7
1864	NCT00960739	Iodobenzylguanidine Meta-I131 and Topotecan in Young Patients With Refractory or Relapsed Metastatic Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00960739	A7
1865	NCT00911560	Bivalent Vaccine With Escalating Doses of the Immunological Adjuvant OPT-821, in Combination With Oral β -glucan for High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00911560	A1
1866	NCT03450590	Heart Rate Variability and Cardiorespiratory Complications During Ophthalmic Arterial Chemotherapy for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03450590	A7
1867	NCT00450307	Monoclonal Antibody 3F8 and GM-CSF in Treating Young Patients With High-Risk, Refractory or Relapsed Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450307	A5
1868	NCT01355679	Molecular Guided Therapy for Refractory or Recurrent Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01355679	A1
1869	NCT00040872	Multiple Therapies in Treating Patients With Advanced Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00040872	A7
1870	NCT00037011	Beta-Glucan and Monoclonal Antibody in Treating Patients With Metastatic Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037011	A7
1871	NCT00002560	Monoclonal Antibody Therapy Plus Sargramostin in Treating Patients With Advanced Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002560	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1872	NCT01857752	Phase II Study Temozolomide for Retinoblastoma Metastatic to the Central Nervous System for Patients From Guatemala; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01857752	A7
1873	NCT01558960	Intravitreal Injections of Melphalan for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558960	A7
1874	NCT01293539	Intra-arterial Chemotherapy for the Treatment of Intraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01293539	A1
1875	NCT03649438	131I-Metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) Therapy for Relapsed/Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03649438	A7
1876	NCT04501757	Naxitamab and GM-CSF in People With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04501757	A7
1877	NCT03189706	Study of Chemoimmunotherapy for High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03189706	A7
1878	NCT03165292	Evaluation of 2 Intensification Treatment Strategies for Neuroblastoma Patients With a Poor Response to Induction; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03165292	A7
1879	NCT03033303	A Study of the Effect of Hu3F8/GM-CSF Immunotherapy Plus Isotretinoin in Patients in First Remission of High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03033303	A7
1880	NCT02771743	Response-based Treatment of High-risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02771743	A7
1881	NCT02650648	Humanized Anti-GD2 Antibody Hu3F8 and Allogeneic Natural Killer Cells for High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02650648	A7
1882	NCT02100930	Anti-GD2 3F8 Monoclonal Antibody and GM-CSF for High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02100930	A1
1883	NCT01757626	Combination Therapy of Antibody Hu3F8 With Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) in Patients With Relapsed/Refractory High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757626	A7
1884	NCT01583842	124I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) PET/CT Diagnostic Imaging and Dosimetry for Patients With Neuroblastoma: A Pilot Study; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01583842	A7
1885	NCT05080010	Adjuvant Chemotherapy for High-risk Postenucleation Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05080010	A7
1886	NCT01183897	3F8/GM-CSF Immunotherapy Plus 13-Cis-Retinoic Acid for Primary Refractory Neuroblastoma in Bone Marrow; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183897	A1
1887	NCT01183884	3F8/GM-CSF Immunotherapy Plus 13-Cis-Retinoic Acid for Consolidation of Second or Greater Remission of High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183884	A1
1888	NCT01183429	3F8/GM-CSF Immunotherapy Plus 13-Cis-Retinoic Acid for Consolidation of First Remission After Non-Myeloablative Therapy in Patients With High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183429	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1889	NCT01183416	High-Dose 3F8/GM-CSF Immunotherapy Plus 13-Cis-Retinoic Acid for Consolidation of First Remission After Myeloablative Therapy and Autologous Stem-Cell Transplantation; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01183416	A1
1890	NCT04799002	Topotecan and Melphalan for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04799002	A7
1891	NCT04383860	Sutures in Orbital Implants in Retinoblastoma Patients; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383860	A7
1892	NCT00877110	Anti-GD2 3F8 Antibody and Allogeneic Natural Killer Cells for High-Risk Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00877110	A7
1893	NCT00492167	Beta-Glucan and Monoclonal Antibody 3F8 in Treating Patients With Metastatic Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00492167	A5
1894	NCT00450827	Iodine I 131 Monoclonal Antibody 3F8 and Bevacizumab in Treating Patients With Relapsed or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00450827	A7
1895	NCT00002634	Chemotherapy, Radiation Therapy, Immunotherapy, and Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002634	A7
1896	NCT00089258	Biological Therapy in Treating Patients With Neuroblastoma That Has Not Responded to Previous Treatment; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00089258	A7
1897	NCT02319486	CEV With/Without Periocular Carboplatin Chemotherapy for Extraocular Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319486	A1
1898	NCT02137928	Carboplatin Periocular Injection for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137928	A7
1899	NCT00072358	Monoclonal Antibody 3F8 and Sargramostim in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00072358	A1
1900	NCT00004110	Monoclonal Antibody Therapy Plus Etoposide in Treating Patients With Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00004110	A7
1901	NCT00003513	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Metastatic, Recurrent, or Refractory Neuroblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003513	A7
1902	NCT01899066	Efficacy Study of Lucentis in the Treatment of Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01899066	A7
1903	NCT00857519	A Study of the Effectiveness of a Local Injection of Chemotherapy for Retinoblastoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00857519	A1
1904	NCT03979651	MEK and Autophagy Inhibition in Metastatic/Locally Advanced, Unresectable Neuroblastoma RAS (NRAS) Melanoma; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03979651	A7
1905	NCT01484015	Prolonged or Standard Infusion of Cefepime Hydrochloride in Treating Patients With Febrile Neutropenia; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01484015	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1906	NCT01558778	Mechanical Stimulation in Preventing Bone Density Loss in Patients Undergoing Donor Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01558778	A7
1907	NCT01159067	Deferasirox for Treating Patients Who Have Undergone Allogeneic Stem Cell Transplant and Have Iron Overload; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159067	A1
1908	NCT00795769	Ondansetron in Preventing Nausea and Vomiting in Patients Undergoing Stem Cell Transplant; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795769	A1
1909	NCT00799461	Internet-Based Program With or Without Telephone-Based Problem-Solving Training in Helping Long-Term Survivors of Hematopoietic Stem Cell Transplant Cope With Late Complications; https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00799461	A1

EU Clinical Trials Register

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1	2018-003335-29	An international prospective umbrella trial for children with atypical teratoid/rhabdoid tumours (ATRT) including A randomized phase III study evaluating the non-inferiority of three courses of high-dose chemotherapy (HDCT) compared to focal radiotherapy as consolidation therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003335-29	A1
2	2018-004459-19	An open label, multi-center roll-over study to assess long-term effect in pediatric patients treated with Tafenlar (dabrafenib) and/or Mekinist (trametinib); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004459-19	A7
3	2019-001083-30	A multicenter randomized double-blinded controlled phase 2 study evaluating the efficacy of valganciclovir as add-on therapy in glioblastoma patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001083-30	A1
4	2021-002395-39	A PHASE III, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, MULTICENTER BASKET STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF SATRALIZUMAB IN PATIENTS WITH ANTI-N-METHYL-D-ASPARTIC ACID RECEPTOR (NMDAR) OR ANTI-LEUCINE-RICH GLIOMA-INACTIVATED 1 (LGI1) ENCEPHALITIS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002395-39	A7
5	2021-003444-25	PHASE 1/2 STUDY TO EVALUATE PALBOCICLIB (IBRANCE®) IN COMBINATION WITH IRINOTECAN AND TEMOZOLOMIDE OR IN COMBINATION WITH TOPOTECAN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN PEDIATRIC PATIENTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS;	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003444-25	
6	2021-004729-55	Phase I study of anti-GD2 Chimeric Antigen Receptor-Expressing T cells in pediatric and young adult patients affected by relapsed/refractory central nervous system tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004729-55	A7
7	2021-005614-34	A Phase 1b/2, Multicenter, Open-Label Study of Oral Infigratinib in Pediatric Subjects with Advanced Solid and Central Nervous System (CNS) Tumors (Phase 1b) and in Subjects with Recurrent or progressive Low-Grade Gliomas Harboring Selected FGFR1, FGFR2, or FGFR3 Alterations (Phase 2); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005614-34	A7
8	2021-006689-18	An open randomized phase II clinical trial evaluating the safety and efficacy of rapamycin in the treatment of gliomas high-grade malignant gliomas in children as part of the establishment management of rare and ultra rare diseases of the central nervous system associated with mTOR pathway activation: BraimTOR-ONKO; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-006689-18	A1
9	2022-000627-20	A Phase 2 Master Protocol to assess the efficacy and safety of FORE8394, an inhibitor of BRAF class 1 and class 2 alterations, in participants with cancer harboring BRAF alterations; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000627-20	A7
10	2022-001363-27	LOGGIC/FIREFLY-2: A Phase 3, Randomized, International Multicenter Trial of DAY101 Monotherapy Versus Standard of Care Chemotherapy in Patients with Pediatric Low-Grade Glioma Harboring an Activating RAF Alteration Requiring First-Line Systemic Therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001363-27	A1
11	2022-003736-77	A Phase 1/2 Study of Lenvatinib in Combination with Everolimus in Recurrent and Refractory Pediatric Solid Tumors, Including CNS Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-003736-77	A1
12	2023-000604-19	A Safety and Pharmacokinetic Study of Single Agent REGN2810 in Pediatric Patients with Relapsed or Refractory Solid or Central Nervous System (CNS) Tumors and a Safety and Efficacy Trial of REGN2810 in Combination with Radiotherapy in Pediatric Patients with Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, Newly Diagnosed High-Grade Glioma, or Recurrent High-Grade Glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2023-000604-19	A1
13	2020-003733-38	TEMOkids study (ORP-TMZ-I- b): A Population pharmacokinetic, acceptability and safety study for KIMOZO, a paediatric oral suspension of temozolomide; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003733-38	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
14	2020-004239-25	A PHASE I/II, OPEN-LABEL, MULTICENTER STUDY EVALUATING THE SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND EFFICACY OF ALECTINIB IN PEDIATRIC PATIENTS WITH ALK FUSION POSITIVE SOLID OR CNS TUMORS FOR WHOM PRIOR TREATMENT HAS PROVEN TO BE INEFFECTIVE OR FOR WHOM THERE IS NO SATISFACTORY TREATMENT AVAILABLE; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004239-25	A7
15	2015-002307-28	An open-label, single-center, single-arm Phase II study to evaluate safety and efficacy of doxorubicin in combination with radiotherapy, temozolomide and valproic acid in patients with glioblastoma multiforme (GBM) and diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002307-28	A7
16	2014-004438-24	INTELLANCE 2: ABT-414 alone or ABT-414 plus temozolomide versus lomustine or temozolomide for recurrent glioblastoma: a randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004438-24	A1
17	2015-002185-23	Phase 2 open label randomized study of radiotherapy, concomitant nimotuzumab and vinorelbine and re-irradiation at relapse versus radiotherapy and multiple elective radiotherapy courses with concomitant vinorelbine and nimotuzumab for newly diagnosed childhood and adolescence diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002185-23	A7
18	2011-000572-33	Phase I/IIa study of intratumoral/intracerebral or intravenous/intracerebral administration of PARvovirus H-1 (ParvOryx) in patients with progressive primary or recurrent glioblastoma multiforme; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000572-33	A1
19	2006-001278-26	Phase I and II, Open-Label, Multi-Center Trials of Pazopanib in Combination with Lapatinib in Adult Patients with Relapsed Malignant Glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001278-26	A1
20	2022-000636-40	PNOC022: A Combination Therapy Trial using an Adaptive Platform Design for Children and Young Adults with Diffuse Midline Gliomas (DMGs) including Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas (DIPGs) at Initial Diagnosis, Post-Radiation Therapy and at Time of Progression; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000636-40	A7
21	2021-005617-14	Phase I/II multicenter study to assess efficacy and safety of ribociclib (LEE011) in combination with topotecan and temozolomide (TOTEM) in pediatric patients with relapsed or refractory neuroblastoma and other solid tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005617-14	A7
22	2006-001980-41	Glivec® (imatinib mesylate)/Litalir® (hydroxyurea) plus initial radiotherapy after surgery in patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme followed by Glivec® and Litalir® – A	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		phase I/II safety evaluation study.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001980-41	
23	2015-002675-19	Pharmacokinetics of temozolomide in cerebrospinal fluid in children with malignant brain tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002675-19	A1
24	2009-015979-27	First line standard therapy of glioblastoma multiforme with or without add-on treatment with Trivax, an anti-tumour immune therapy based on tumour-lysate charged dendritic cells; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015979-27	A7
25	2017-000801-19	An interventional, open-label, Phase II study, to evaluate safety and efficacy of standard and high-dose chemotherapy associated with craniospinal irradiation in patients with metastatic medulloblastoma and other embryonal tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000801-19	A7
26	2016-001045-12	A Phase II Trial of Capecitabine Rapidly Disintegrating Tablets and Concomitant Radiation Therapy in Children with Newly Diagnosed Brainstem Gliomas.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001045-12	A1
27	2009-010004-28	ACNS0331. A Study Evaluating Limited Target Volume Boost Irradiation and Reduced Dose Craniospinal Radiotherapy (18.00 Gy) and Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed Standard Risk Medulloblastoma: A Phase III Double Randomized Trial.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010004-28	A7
28	2020-003657-30	A Phase 2, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of the Oral Pan-RAF Inhibitor DAY101 in Pediatric Patients with BRAF-Altered, Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003657-30	A7
29	2008-006288-36	Phase II open label trial to assess the efficacy and the impact on QTcF of continuous oral BIBW 2992 at a daily dose of 50 mg in patients with relapsed or refractory solid tumours including patients with brain metastases and those with glioblastoma not amenable to other therapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006288-36	A1
30	2020-004125-23	Adjuvant dendritic cell immunotherapy complementing conventional therapy for pediatric patients with high-grade glioma and diffuse intrinsic pontine glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004125-23	A7
31	2019-002113-19	A Phase 2 Study of Erdafitinib in Subjects with Advanced Solid Tumors and FGFR Gene Alterations; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002113-19	A7
32	2020-000670-22	A Phase I/II Dose-escalation and Expansion Cohort Trial of Intracerebroventricular Radioimmunotherapy Using ¹⁷⁷ Lu-DTPA-omburtamab in Pediatric and Adolescent Patients with Recurrent or	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Refractory Medulloblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000670-22	
33	2016-000758-37	A Phase I Trial of Capecitabine Rapidly Disintegrating Tablets and Concomitant Radiation Therapy in Children with Newly Diagnosed Brainstem Gliomas and High Grade Gliomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000758-37	A1
34	2015-004058-17	An open-label, randomised, Phase II study to investigate the efficacy and safety of ALECSAT treatment as an add-on therapy to radiotherapy and temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004058-17	A1
35	2005-002618-40	HIT-REZ 2005 - A multicentre clinical trial and phase II study for the treatment of refractory and relapsed primitive neuroectodermal tumours (medulloblastomas, supratentorial PNETs) and ependymomas in children and adolescents; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002618-40	A7
36	2019-001757-54	Phase 1 / 2 Multicenter Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Preliminary Efficacy of APL-101 in Subjects with Non-Small Cell Lung Cancer with c-Met EXON 14 Skip Mutations and c-Met Dysregulation Advanced Solid Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001757-54	A7
37	2010-019348-37	A phase 1 study of LDE225 in pediatric patients with recurrent or refractory medulloblastoma or other tumors potentially dependent on the Hedgehog-signaling pathway; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019348-37	A1
38	2018-004250-17	An International Prospective Trial on High-Risk Medulloblastoma in Patients Older than 3 Years; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004250-17	A7
39	2017-004246-20	A Phase 1 Study of the TRK Inhibitor Selitrectinib (BAY 2731954) in Adult and Pediatric Subjects with Previously Treated NTRK Fusion Cancers. Formerly: A Phase 1/2 Study of the TRK Inhibitor LOXO-195 in Adult and Pediatric Subjects with Previously Treated NTRK Fusion Cancers; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004246-20	A1
40	2007-001768-60	A Phase II Multi-Centre Study of Concomitant and Prolonged Adjuvant Temozolomide with Radiotherapy in Diffuse Pontine Gliomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001768-60	A1
41	2014-001929-32	Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001929-32	A7
42	2014-005428-81	A Phase I/II, Open-Label, Multicentre Study to Assess The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics and Clinical Efficacy of AZD4547 in Patients with glioma positive for an FGFR fusion Relapsed/Refractory -TARGET study;	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005428-81	
43	2006-005077-21	A Phase II study of concurrent radiation and Temozolomide followed by Temozolomide and Lomustine (CCNU) in the treatment of Children with High Grade Glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005077-21	A1
44	2018-004520-10	A Phase II Study of Sunitinib (NSC# 736511, IND# 74019) in Recurrent, Refractory or Progressive High Grade Glioma and Ependymoma Tumors in Pediatric and Young Adult Patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004520-10	A1
45	2012-004842-14	PHASE I / II STUDY OF SEQUENTIAL HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH STEM CELL SUPPORT IN CHILDREN YOUNGER THAN 5 YEARS OF AGE WITH HIGH-RISK MEDULLOBLASTOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004842-14	A7
46	2016-002822-35	Treatment with azacitidine of recurrent gliomas with IDH1/2 mutation: AGIR; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002822-35	A7
47	2016-003498-16	A Phase 1/2 Study of the Oral TRK Inhibitor LOXO-101 in Pediatric Patients with Advanced Solid or Primary Central Nervous System Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003498-16	A7
48	2009-016080-11	A COMPREHENSIVE AND TARGETED THERAPY APPROACH IN PEDIATRIC MALIGNANT PONTINE GLIOMAS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016080-11	A7
49	2013-002766-39	SIOP Ependymoma II - An International Clinical Program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Ependymoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002766-39	A7
50	2008-005786-60	A prospective, multicentre trial on the value of ¹⁸ F-FET PET in the post-therapeutic evaluation of childhood brain tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005786-60	A7
51	2016-003841-27	An Open-Label Non-Randomized, Multi-Center Phase-2 Study of Convection-Enhanced Delivery (CED) of MDNA55 in Adults with Recurrent or Progressive Glioblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003841-27	A7
52	2005-003100-11	Phase III Study on the effectiveness of OSAG 101 (Theraloc) in newly diagnosed intrinsic pontine gliomas of children and adolescents; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003100-11	A1
53	2012-001154-26	A phase I Clinical Trial of AZD2171 in Children with Recurrent or Progressive Central Nervous System (CNS) Tumours;	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001154-26	
54	2009-016836-11	A Randomized, Phase 2 Study of Single-agent Erlotinib versus Oral Etoposide in Patients with Recurrent or Refractory Pediatric Ependymoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016836-11	A1
55	2013-005565-40	Optical measurement with 5-ALA during surgical resection of brain tumors in children; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005565-40	A1
56	2009-010390-21	A randomized, open-label, multi-center Phase II trial of bevacizumab and radiotherapy followed by bevacizumab and irinotecan vs. temozolomide and radiotherapy followed by temozolomide monotherapy in patients with newly diagnosed glioblastoma and a non-methylated MGMT- promoter (GLARIUS); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010390-21	A1
57	2007-000371-42	A Phase I/II Safety and Exploratory Pharmacodynamic Study of Intravenous Temsirolimus (CCI-779) in Pediatric Subjects with Relapsed/Refractory Solid Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000371-42	A1
58	2006-004982-32	Cerebrospinal fluid (CSF) and plasma pharmacokinetics of liposomal cytarabine (DepoCyte®) after intrathecal administration in children with malignant brain tumors and leptomeningeal dissemination; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004982-32	A1
59	2020-003063-26	Personalized Risk-Adapted Therapy in Post-Pubertal Patients with Newly Diagnosed Medulloblastoma (PersoMed-I); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003063-26	A7
60	2012-003005-10	PHASE I-II STUDY OF VINBLASTINE IN COMBINATION WITH NILOTINIB IN CHILDREN, ADOLESCENTS, AND YOUNG ADULTS WITH REFRACTORY OR RECURRENT LOW-GRADE GLIOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003005-10	A1
61	2005-005177-29	Phase III trial comparing conventional adjuvant temozolomide with dose-intensive temozolomide in patients with newly diagnosed glioblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005177-29	A1
62	2008-005542-23	A CCLG/Cancer Research UK Phase I Trial of AT9283 (a selective inhibitor of Aurora kinases) given for 72 hours every 21 days via intravenous infusion in children and adolescents with relapsed and refractory solid tumours.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005542-23	A1
63	2015-002184-42	A Phase 1-2 Dose Finding, Safety and Efficacy Study of Cabazitaxel in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors Including Tumors of the Central Nervous System; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002184-42	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
64	2012-001499-12	Phase I/IIa, 2-Part, Multi-Center, Single-Arm, Open-Label Study to Determine the Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Oral Dabrafenib in Children and Adolescent Subjects with Advanced BRAF V600-Mutation Positive Solid Tumors.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001499-12	A2
65	2014-005190-36	A Phase 1 Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Panitumumab in Children with Solid Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005190-36	A1
66	2020-005131-74	Phase II, single-arm, open-label interventional clinical trial to evaluate the role of anthracycline infusion after radiotherapy (RT) in pediatric and young adult patients with glioblastoma (pGBM); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005131-74	A7
67	2021-001385-38	RANDOMIZED STUDY TO PROTECT FROM RADIATION IATROGENIC HYPOTHYROIDISM PATIENTS WITH MEDULLOBLASTOMA (ANY AGE, STAGE AND ANY BIOLOGICAL RISK) AND PEDIATRIC PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA AND NON-HODGKIN LYMPHOMA NEEDING RADIATION THERAPY ON THYROID SITE; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001385-38	A7
68	2017-003908-50	A phase III trial of marizomib in combination with standard temozolomide-based radiochemotherapy versus standard temozolomide-based radiochemotherapy alone in patients with newly diagnosed glioblastoma - MIRAGE; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003908-50	A1
69	2008-001645-26	Phase II study: Systemic treatment with alternating weekly regimen of temozolomide and monthly fotemustine combination in recurrent glioblastoma patients.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001645-26	A7
70	2008-003905-15	Carmustine implant (Gliadel Wafer) plus adjuvant and concomitant Temozolomide in combination with radiotherapy in primary glioblastoma patients.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003905-15	A7
71	2018-003355-38	A Phase I, Open-label, Parallel Group Study to Investigate Olaparib Safety and Tolerability, Efficacy and Pharmacokinetics in Paediatric Patients with Solid Tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003355-38	A7
72	2019-000742-35	PROTOCOL FOR THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF INTRAOCULAR RETINOBLASTOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000742-35	A7
73	2016-002903-25	A Phase 2 clinical study of pomalidomide (CC-4047) monotherapy for children and young adults with recurrent or progressive primary brain tumors.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002903-25	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
74	2009-013024-23	Comparative analysis of bevacizumab levels in serum and cerebrospinal fluid in children with recurrent malignant brain tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013024-23	A1
75	2014-004685-25	A PHASE I/II, MULTICENTER, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION STUDY OF THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF COBIMETINIB IN PEDIATRIC AND YOUNG ADULT PATIENTS WITH PREVIOUSLY TREATED SOLID TUMORS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004685-25	A1
76	2013-000630-35	Pilot study on use of Sulphur hexafluoride Microbubbles (SonoVue®) as a Magnetic Resonance Imaging contrast agent in the imaging of brain tumours.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000630-35	A7
77	2018-001796-21	A Phase 1b/2 Study of FT-2102 in Patients with Advanced Solid Tumors and Gliomas with an IDH1 Mutation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001796-21	A7
78	2018-004064-62	Single-arm, dose-escalation Phase 1/2 Study of olaptesed pegol (NOX-A12) in combination with irradiation in inoperable or partially resected first-line glioblastoma patients with unmethylated MGMT promoter with a 3-arm expansion group including fully resected patients and combination with bevacizumab or pembrolizumab; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004064-62	A7
79	2018-000127-14	INFORM2 exploratory multinational phase I/II combination study of Nivolumab and Entinostat in children and adolescents with refractory high-risk malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000127-14	A7
80	2018-002584-25	A phase II study of olaparib in recurrent IDH mutated high grade gliomas OLAGLI; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002584-25	A7
81	2018-003539-31	IDH mutated 1p/19q intact lower grade glioma following resection: Wait Or Treat? IWOT – A phase III study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003539-31	A1
82	2011-000729-55	A Phase I Study of Ridaforolimus in Paediatric Patients with Advanced Solid Tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000729-55	A1
83	2011-004868-30	AN INTERNATIONAL PROSPECTIVE TRIAL ON MEDULLOBLASTOMA (MB) IN CHILDREN OLDER THAN 3 TO 5 YEARS WITH WNT BIOLOGICAL PROFILE (PNET 5 MB – LR and PNET 5 MB – WNT-HR), AVERAGE-RISK BIOLOGICAL PROFILE (PNET 5 MB -SR), OR TP53 MUTATION AND REGISTRY FOR MB OCCURRING IN THE CONTEXT OF GENETIC PREDISPOSITION; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004868-30	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
84	2010-023478-38	Open-label, Phase 2 Study of Single-agent Erlotinib for Patients with Pediatric Ependymoma Previously Treated with Oral Etoposide in Protocol OSI-774-205; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023478-38	A1
85	2019-004016-58	A Phase 1, Multicenter, Open-label, Dose Escalation Study of the Safety and Pharmacokinetics of Intravenously Infused Berubicin® in Pediatric Patients with Progressive, Refractory, or Recurrent High Grade Gliomas ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004016-58	A7
86	2009-016870-33	Cilengitide (EMD121974) in combination with irradiation in children and young adults with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma : Phase I study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016870-33	A7
87	2016-000133-40	European Proof-of-Concept Therapeutic Stratification Trial of Molecular Anomalies in Relapsed or Refractory Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000133-40	A7
88	2017-001982-26	A phase II, open-labeled, multi-center, randomized controlled trial of Vinblastine +/- Bevacizumab for the treatment of chemotherapy-naïve children with unresectable or progressive low grade glioma (LGG).; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001982-26	A7
89	2020-004838-37	Phase IB clinical trial to assess the safety, tolerability, and preliminary efficacy of ALoCELYVIR (Mesenchymal allogenic cells + ICOVIR-5) in children, adolescent and young adults with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) in combination with radiotherapy or medulloblastoma in relapse/progression in monotherapy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004838-37	A7
90	2017-002762-44	A phase I/II study evaluating the safety and activity of Pegylated recombinant human Arginase (BCT-100) in Relapsed/refractory cancers of Children and young adults; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002762-44	A1
91	2017-000095-28	A Phase II Study of Pemetrexed in Children with Recurrent Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000095-28	A1
92	2016-001060-11	A Phase I, unicentric, open and dose escalation clinical trial to evaluate the safety and the activity of the oncolytic adenovirus VCN-01 in patients with refractory retinoblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001060-11	A7
93	2011-006109-85	DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC STUDY FOR NEWLY DIAGNOSED RETINOBLASTOMA PATIENTS RTB AIEOP 012; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006109-85	A7
94	2013-002872-42	An Open-Label, Phase 2 Study of Neratinib in Patients With Solid Tumors With Somatic Human Epidermal Growth Factor Receptor	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		(EGFR, HER2, HER3) Mutations or EGFR gene amplification; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002872-42	
95	2014-001470-34	Pilot institutional study evaluating 5-fluorouracil following radiation therapy in children and young adults with relapsed/refractory ependymoma.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001470-34	A7
96	2006-000570-78	PHASE I/II STUDY OF TEMOZOLOMIDE COMBINED WITH ORAL ETOPOSIDE IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY SUPRATENTORIAL PNET/MEDULLOBLASTOMA COHORT A , AND MALIGNANT GLIAL TUMOUR COHORT B ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000570-78	A7
97	2010-019340-40	A Phase 1/2 Combined Dose Ranging and Randomised, Open-label, Comparative Study of the Efficacy and Safety of Plerixafor in Addition to Standard Regimens for Mobilisation of Haematopoietic Stem Cells into Peripheral Blood, and Subsequent Collection by Apheresis, Versus Standard Mobilisation Regimens Alone in Paediatric Patients, Aged 1 to <18 Years, with Solid Tumours Eligible for Autologous Transplants; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019340-40	A1
98	2018-002813-37	Pharmacokinetics of different antibiotics in cerebrospinal fluid in children with malignant brain tumors – a pilot study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002813-37	A7
99	2013-003632-71	Dendritic cell-based immunotherapy for advanced solid tumours of children and young adults; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003632-71	A1
100	2019-001155-39	A PHASE 1/2, OPEN-LABEL, DOSE-ESCALATION AND EXPANSION STUDY OF ENTRECTINIB (RXDX-101) IN PEDIATRICS WITH LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC SOLID OR PRIMARY CNS TUMORS AND/OR WHO HAVE NO SATISFACTORY TREATMENT OPTIONS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001155-39	A7
101	2019-004441-33	An Open-Label, Multicenter Phase 2 Basket Study to Evaluate the Antitumor Activity and Safety of Lenvatinib in Children, Adolescents, and Young Adults with Relapsed or Refractory Solid Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004441-33	A7
102	2008-001438-29	NGF for visual blindness in patient affected by glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001438-29	A7
103	2017-002635-41	A paediatric phase I/II study of intermittent dosing of the MEK-1 inhibitor selumetinib in children with neurofibromatosis type-1 and inoperable plexiform neurofibroma and/or progressive optic pathway glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002635-41	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
104	2010-021639-15	Guiding GC1008 treatment of primary brain tumors by 89Zr-GC1008 PET imaging.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021639-15	A7
105	2011-003030-14	Nerve Growth Factor (NGF) eye drop administration as visual rescue treatment in visual loss-associated optic gliomas.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003030-14	A7
106	2020-005234-15	A Phase 1/2, Single-arm Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Antitumor Activity of Avapritinib in Pediatric Patients with Solid Tumors Dependent on KIT or PDGFRA Signaling; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005234-15	A7
107	2007-005442-20	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety of Donepezil Hydrochloride in Preadolescent and Adolescent Children with Attention Impairment Following Cancer Treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005442-20	A1
108	2007-005435-28	Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Efficacy and Safety of Donepezil Hydrochloride in Preadolescent and Adolescent Children with Attention Impairment Following Cancer Treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005435-28	A1
109	2008-001721-34	A Phase 2, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-finding Study of Darbepoetin alfa for the Treatment of Anemia in Paediatric Subjects with Solid Tumours Receiving Cyclic Chemotherapy; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001721-34	A7
110	2008-001436-12	Phase 2 single-arm studies of Temozolomide in combination with Topotecan in refractory or relapsing Neuroblastoma and Other pediatric solid tumours.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001436-12	A7
111	2010-022583-13	An open-label, multi-center, expanded access study of RAD001 in patients with subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) associated with tuberous sclerosis complex (TSC). The EFFECTS STUDY: Everolimus For Fast Expanded aCcess in TSC SEGA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022583-13	A1
112	2017-002054-37	Pilot Study of Nivolumab in Pediatric Patients with Hypermutant Cancers; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002054-37	A7
113	2007-003513-14	Imune therapy of High Grade Glioma with dendritic cell vaccination. A phase II study.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003513-14	A7
114	2013-000885-13	Secured access to crizotinib for patients with tumors harboring a genomic alteration on one of the biological targets of the drug; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000885-13	A7
115	2005-002600-41	Estudio fase II, abierto, multicéntrico, no comparativo, que evalúa la eficacia de Glivec® con Hidroxiurea en pacientes con Glioblastoma	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Multiforme (GBM) en progresión, que no reciben fármacos anticonvulsivantes con capacidad de inducción enzimática; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002600-41	
116	2005-002603-16	Estudio fase II, abierto, multicéntrico, no comparativo, que evalúa la eficacia de Glivec® con Hidroxiurea en pacientes con Glioblastoma Multiforme (GBM) en progresión, que reciben fármacos anticonvulsivantes con capacidad de inducción enzimática; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002603-16	A1
117	2009-018072-33	Prospective Trial for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Intracranial Germ Cell Tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018072-33	A1
118	2021-001375-16	DIPGEN – Multicenter, open label study using molecularly determined targeted therapies in children 3-18 years of age with DIPG (diffuse intrinsic pontine glioma- DIPG); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001375-16	A7
119	2012-003066-40	A Phase II, multi-center, open-label, single-arm study of the efficacy and safety of oral LDE225 versus temozolomide in patients with Hh-pathway activated relapsed medulloblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003066-40	A1
120	2020-001590-68	Phase I Study Of Intrathecal Radioimmunotherapy Using 131I-Omburtamab for Central Nervous System/Leptomeningeal Neoplasms; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001590-68	A1
121	2013-003579-36	A multi-center, open-label, non-randomized, phase I dose escalation study of regorafenib (BAY 73-4506) in pediatric subjects with solid malignant tumors that are recurrent or refractory to standard therapy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003579-36	A7
122	2018-002654-79	TEMOTRAD 01 : First-line chemotherapy with temozolomide alone for non-enhancing adult brainstem gliomas, with a diffuse subtype and showing clinical and/or radiological infiltrative pattern of progression; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002654-79	A7
123	2009-010742-59	ENSAYO DE FASE IV-II, BRAZO ÚNICO, ABIERTO, CON IRINOTECAN EN COMBINACIÓN CON CIS-PLATINO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON GLIOMAS DE MAL PRONÓSTICO. PHASE IV-II SINGLE-ARM, OPEN LABEL STUDY OF IRINOTECAN IN COMBINATION WITH CISPLATIN IN CHILDREN WITH GLIOMAS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010742-59	A7
124	2020-004397-22	Single-arm, multicenter Phase I/Ib study of avelumab + lenvatinib in children with primary CNS tumors;	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004397-22	
125	2006-001065-41	Phase 2 single-arm studies of gemcitabine in combination with oxaliplatin in refractory and relapsed pediatric solid tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001065-41	A7
126	2011-001512-65	A Phase II study of metronomic and targeted anti-angiogenesis therapy for children with recurrent/progressive medulloblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001512-65	A7
127	2009-010857-10	Proteinuria in patients with bevacizumab (Avastin®): Identification of potential protein biomarker candidates for monitoring treatment side-effects; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010857-10	A1
128	2019-004053-91	Brain Re-Irradiation Or Chemotherapy: a phase II randomised trial of re-irradiation and chemotherapy in patients with recurrent glioblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004053-91	A7
129	2007-006997-27	A randomized, double-blind, placebo-controlled study of RAD001 in the treatment of patients with subependymal giant cell astrocytomas (SEGA) associated with Tuberous Sclerosis Complex (TSC); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006997-27	A1
130	2016-000847-16	A Phase 1/2 Study of the Mitogen Activated Protein Kinase Kinase(MEK) 1 Inhibitor Selumetinib (AZD6244, ARRY-142886, Hydrogen Sulfate) in Children With Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Inoperable Plexiform Neurofibromas (PN); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000847-16	A7
131	2011-001319-30	A randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled trial of metformin in tuberous sclerosis complex.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001319-30	A1
132	2009-012644-16	PHASE 2 SINGLE- ARM STUDIES OF TEMOZOLOMIDE IN COMBINATION WITH TOPOTECAN IN REFRACTORY AND RELAPSED NEUROBLASTOMA AND OTHER PAEDIATRIC SOLID TUMOURS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012644-16	A7
133	2018-004667-30	Diagnostic and clinical value of ⁶⁴ CuCl ₂ in HGG/DIPG; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004667-30	A7
134	2014-002446-47	Trabectedin for recurrent grade II or III meningioma: a randomized phase II study of the EORTC Brain Tumor Group.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002446-47	A1
135	2021-001029-32	A Phase 1/2 Study of PBI-200 in Subjects with NTRK-Fusion-Positive Advanced or Metastatic Solid Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001029-32	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
136	2007-005548-25	Prospective, randomised (using minimisation), double-blind, placebo controlled study to evaluate the safety and efficacy of human normal immunoglobulin as a prophylactic agent against infections in patients with high grade gliomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005548-25	A7
137	2014-001561-27	Vincristine-induced peripheral neuropathy in children with acute lymphoblastic leukemia: comparing one-hour infusions with short-term infusions (the VINCA-study); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001561-27	A7
138	2012-000690-23	A Phase I Study of Sunitinib (SU11248), an Oral Multi-Targeted Tyrosine Kinase Inhibitor, in Children with Refractory Solid Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000690-23	A1
139	2015-003645-25	A Phase I, Multi-center, Open-label, Dose De-escalation Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Talimogene Laherparepvec in Pediatric Subjects with Advanced Non Central Nervous System Tumors That are Amenable to Direct Injection; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003645-25	A1
140	2017-002985-28	Open-label, Phase I/II study to evaluate pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and anticancer activity of avelumab in pediatric subjects from birth to less than 18 years of age with refractory or relapsed solid tumors and lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002985-28	A1
141	2006-000492-16	A Phase II, Single-Centre, Randomised, Controlled, Open-Label Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Three Therapeutic Interventions on the Treatment of Hypothalamic Obesity due to Childhood Cancer with Cranial Insults; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000492-16	A7
142	2010-022872-30	A multicenter, randomized, double-blind, parallel group study to evaluate the efficacy and safety of two different doses of palonosetron compared to ondansetron in the prevention of CINV in pediatric patients undergoing single and repeated cycles of MEC or HEC.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022872-30	A1
143	2018-001404-11	A phase I/IIa dose escalation study evaluating the safety and efficacy of autologous CD34+-enriched hematopoietic progenitor cells genetically modified with a lentiviral vector encoding for the human interferon- α 2 in patients with glioblastoma multiforme who have an unmethylated O-6- methylguanine-DNA methyltransferase gene promoter; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001404-11	A7
144	2012-001306-20	A PHASE I STUDY OF PAZOPANIB AS A SINGLE AGENT FOR CHILDREN WITH RELAPSED OR REFRACTORY SOLID TUMORS, INCLUDING CNS TUMORS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001306-20	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
145	2016-001577-33	Phase I Trial of DNX-2401 for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma newly diagnosed in pediatric patients.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001577-33	A1
146	2018-004591-35	A PHASE 1 STUDY OF XL184 (CABOZANTINIB, IND# 116059) IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH RECURRENT OR REFRACTORY SOLID TUMORS, INCLUDING CNS TUMORS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004591-35	A1
147	2019-002934-35	A Phase 1 Study of Pevonedistat (MLN4924, IND# 136078) a NEDD8 Activating Enzyme (NAE) Inhibitor, in Combination With Temozolomide and Irinotecan in Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002934-35	A1
148	2019-001772-10	Phase I study of oral metronomic NAVELBINE® and HEMANGIOL® combination for children and teenagers with refractory/relapsing solid tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001772-10	A7
149	2020-004770-22	A Phase 2 Study of TAS-117 in Patients with Advanced Solid Tumors Harboring Germline PTEN Inactivating Mutations; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004770-22	A7
150	2011-003372-37	An international, randomized, open-label Phase I/II study of vismodegib in combination with temozolomide versus temozolomide alone in adult patients with recurrent or refractory medulloblastoma presenting an activation of the Sonic Hedgehog pathway; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003372-37	A1
151	2021-000148-23	68Ga-FAPI-46 PET for imaging of FAP expressing cancer: A single-center prospective interventional single-arm clinical Trial; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-000148-23	A7
152	2014-002241-22	A Phase 1/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety and Tolerability of Urelumab Administered in Combination with Nivolumab in Advanced /Metastatic Solid Tumors and B Cell Non-Hodgkins Lymphoma.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002241-22	A1
153	2017-003860-11	11C-erlotinib brain uptake in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma imaged by PET; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003860-11	A7
154	2015-002468-18	A Phase 1 Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory INI1-Negative Tumors or Synovial Sarcoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002468-18	A1
155	2020-002109-24	A Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study With an Openlabel Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Perampanel (E2007) Administered as an Adjunctive Therapy in Subjects With Refractory Partial-onset Seizures;	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002109-24	
156	2007-001377-28	Phase IV, one-day, single blood sampling study to investigate severe thrombocytopenia and autoimmune diseases in psoriasis subjects previously treated with RAPTIVA® (efalizumab) in the framework of the European Observational Safety Study 25878 (CLEAREST™); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001377-28	A1
157	2016-003946-99	A multicenter phase 2 study of nivolumab combined with ipilimumab in patients with pediatric solid tumors presenting in adulthood; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003946-99	A7
158	2010-019519-39	Efficacy of RAD001/everolimus in Autism and NeuroPsychological deficits in children with TSC (RAPIT-trial); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019519-39	A7
159	2018-003739-32	Actuate 1801: Phase 1/2 Study of 9-ING-41, a Glycogen Synthase Kinase-3 Beta (GSK-3β) Inhibitor, as a Single Agent and Combined with Chemotherapy, in Patients with Refractory Hematological Malignancies or Solid Tumors. ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003739-32	A7
160	2009-011380-37	Clinical use of 18F-Choline in glial brain tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011380-37	A7
161	2013-003795-13	Long-term follow-up study to monitor the growth and development of pediatric patients previously treated with everolimus in study CRAD001M2301; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003795-13	A7
162	2021-001572-42	A multi-center, open-label, single-arm Phase I dose-escalation and Phase II dose-expansion study to evaluate the safety, tolerability, PK characteristics and anti-tumor activity of FCN-159 in adult and pediatric participants with neurofibromatosis type 1; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001572-42	A7
163	2005-000346-36	A Phase III, Multi-centre, Randomised, Parallel Group Study of Safety and Efficacy of the LB03002 a New Sustained Release Formulation of Human Recombinant Growth Hormone as Compared to Standard Daily Therapy with Genotropin® in Treatment Naive Children with Growth Failure due to Insufficient Secretion of Endogenous Growth Hormone; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000346-36	A7
164	2016-002423-29	A Phase 1/2 Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Epcadostat Administered in Combination With Nivolumab in Select Advanced Cancers; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002423-29	A1
165	2015-005193-38	A Controlled Study of the Safety and Immunogenicity of ChimeriVax™ Japanese Encephalitis Vaccine in Thai Toddlers and	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Children; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005193-38	
166	2009-013128-22	Lapatinib and Whole Brain Radiotherapy for patients with brain metastases from lung and breast tumors. A phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG).; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013128-22	A1
167	2018-004768-69	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Previously Treated Locally Advanced/Metastatic or Surgically Unresectable Solid Tumor Malignancies Harboring Activating FGFR Mutations or Translocations (FIGHT-207); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004768-69	A1
168	2012-002206-52	A Phase 1/2 Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of MEDI4736 in Subjects with Advanced Solid Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002206-52	A1
169	2011-000547-24	Therapeutic efficacy of Wilms' tumor gene (WT1) mRNA-electroporated autologous dendritic cell vaccination in patients with solid tumors: a phase I/feasibility study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000547-24	A7
170	2013-004810-16	PHASE 1/2 STUDY OF TAS-120 IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS HARBORING FGF/FGFR ABERRATIONS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004810-16	A7
171	2008-001084-10	A multicenter phase II clinical trial assessing the efficacy of the combination of lapatinib and capecitabine in patients with non pretreated brain metastasis from HER2 positive breast cancer.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001084-10	A7
172	2012-005194-32	A phase II trial evaluating Cabazitaxel in patients with brain metastasis secondary to breast and non-small-cell lung cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005194-32	A1
173	2021-003768-29	A Phase 1b/2, Open Label Study of DAY101 Monotherapy or Combination with Other Therapies for Patients with Recurrent, Progressive, or Refractory Solid Tumors Harboring MAPK Pathway Aberrations; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003768-29	A7
174	2006-005912-28	Study EGF107671 – a Phase II Study of Lapatinib plus Topotecan or Lapatinib plus Capecitabine in the Treatment of Recurrent Brain Metastases from ErbB2-Positive Breast Cancer Following Cranial Radiotherapy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005912-28	A1
175	2019-004084-49	A PHASE 2 STUDY OF FUTIBATINIB IN PATIENTS WITH SPECIFIC FGFR ABERRATIONS;	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004084-49	
176	2008-004881-16	The Effect of Acadesine on Clinically Significant Adverse Cardiovascular and Cerebrovascular Events in High-Risk Subjects Undergoing Coronary Artery Bypass Graft (CABG) Surgery Using Cardiopulmonary Bypass (Protocol No. P05633): RED-CABG Trial (Reduction in Cardiovascular Events by Acadesine in Subjects Undergoing CABG); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004881-16	A1
177	2015-002093-20	A Phase 1b/2 Dose Escalation and Cohort Expansion Study of the Safety, Tolerability and Efficacy of a Novel Transforming Growth Factor-beta Receptor I Kinase Inhibitor (Galunisertib) Administered in Combination With Anti-PD-1 (Nivolumab) in Advanced Refractory Solid Tumors (Phase 1b) and in Recurrent or Refractory Non-small Cell Lung Cancer or Hepatocellular Carcinoma (Phase 2) ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002093-20	A1
178	2015-000269-30	AN OPEN-LABEL, MULTICOHORT, PHASE II STUDY OF ATEZOLIZUMAB IN ADVANCED SOLID TUMORS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000269-30	A1
179	2009-011898-33	Cilengitide and Metronomic Temozolomide for Relapsed or Refractory High Grade Gliomas or Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas in Children and Adolescents - A Phase II Study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011898-33	A1
180	2007-000128-42	International cooperative Phase II trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children ≥ 3 years and adolescents < 18 years.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000128-42	A7
181	2013-004187-56	International cooperative Phase III trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children and adolescents < 18 years.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004187-56	A7
182	2020-000854-85	Phase 1/2 Study of Bempegaldesleukin in Combination with Nivolumab in Children, Adolescents, and Young Adults with Recurrent or Refractory Malignancies (PIVOT IO 020); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000854-85	A1
183	2010-022189-28	A PHASE II OPEN-LABEL, RANDOMIZED, MULTI-CENTRE COMPARATIVE STUDY OF BEVACIZUMAB-BASED THERAPY IN PAEDIATRIC PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED SUPRATENTORIAL, INFRATENTORIAL CEREBELLAR, OR PEDUNCULAR HIGH-GRADE GLIOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022189-28	A1
184	2019-002931-27	A Phase 1b/2 Study of Abemaciclib in Combination with Irinotecan and Temozolomide (Part A) and Abemaciclib in Combination with	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Temozolomide (Part B) in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Solid Tumors and Abemaciclib in Combination with Dinutuximab, GM-CSF, Irinotecan, and Temozolomide in Pediatric and Young Adult Patients with Relapsed/Refractory Neuroblastoma (Part C).; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002931-27	
185	2014-005669-54	Clinical safety study on 5-Aminolevulinic acid (5-ALA) in children and adolescents with supratentorial brain tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005669-54	A7
186	2010-018447-34	Investigation of dendritic cell vaccine immunotherapy in paediatric high grade glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018447-34	A7
187	2014-002123-10	Phase I open label, dose escalation trial to determine the MTD, safety, PK and efficacy of afatinib monotherapy in children aged 2 years to <18 years with recurrent/refractory neuroectodermal tumours, rhabdomyosarcoma and/or other solid tumours with known ErbB pathway deregulation regardless of tumour histology; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002123-10	A1
188	2004-005247-10	Phase I study of TARCEVA (Erlotinib Hydrochloride, OSI-774) as a single agent in children with refractory and relapsed malignant brain tumours and in combination with irradiation in newly diagnosed brain stem glioma.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005247-10	A7
189	2006-003193-10	A phase I/II study of oral PHA-848125AC given daily for 14 consecutive days every 3 weeks in recurrent malignant glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003193-10	A1
190	2016-004441-82	Phase Ib /II Clinical Trial of Nivolumab Monotherapy and Nivolumab in Combination with Ipilimumab in Pediatric Subjects with High Grade Primary CNS Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004441-82	A1
191	2005-005377-29	SIOP-LGG 2004 Cooperative multicenter Study for Children and Adolescents with Low Grade Gliome; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005377-29	A7
192	2018-000096-32	Metro-PD1: a phase I/II trial evaluating anti-PD1 (Nivolumab) in combination with metronomic chemotherapy in children and teenagers with refractory /relapsing solid tumors or lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000096-32	A7
193	2018-002688-24	Phase I-II study of nivolumab in combination with temozolomide and radiotherapy in children and adolescents with newly diagnosed high-grade glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002688-24	A7
194	2017-000200-23	Phase II clinical trial on the combination of avelumab and axitinib for the treatment of patients with recurrent glioblastoma;	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000200-23	
195	2006-005476-40	PHASE 2 SINGLE-ARM, OPEN LABEL STUDY OF IRINOTECAN IN COMBINATION WITH TEMOZOLOMIDE IN CHILDREN WITH RECURRENT OR REFRACTORY MEDULLOBLASTOMA AND IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED HIGH-GRADE GLIOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005476-40	A1
196	2021-004740-24	A Phase 2, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Pemigatinib in Participants With Previously Treated Glioblastoma or Other Primary Central Nervous System Tumors Harboring Activating FGFR1 3 Alterations (FIGHT-209); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004740-24	A7
197	2019-000212-28	A Phase 1/2 Study of the Oral RET Inhibitor LOXO-292 in Pediatric Patients with Advanced RET-Altered Solid or Primary Central Nervous System Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000212-28	A7
198	2010-023691-33	A Phase II study of metronomic and targeted anti-angiogenesis therapy for children with recurrent/progressive medulloblastoma, ependymoma and ATRT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023691-33	A7

International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1	NCT06221553	Safety and Efficacy of Loco-regional B7H3 IL-7Ra CAR T Cell in DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06221553	A1
2	NCT06226519	Integrated PET/MRI and Germline Variants to Differentiate Brain Tumopr Recurrence From Iatrogenicchanges in Children; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06226519	A1
3	NCT06185686	Radiation Induced Alterations in Resting State Brain Networks in Pediatric Brain Tumor Patients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06185686	A1
4	NCT06159478	Binimetinib in Patients With BRAF Fusion-positive Low-grade Glioma or Pancreatic Cancer (Perfume); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06159478	A1
5	NCT06193759	Immunotherapy for Malignant Pediatric Brain Tumors Employing Adoptive Cellular Therapy (IMPACT); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06193759	A1
6	NCT06161974	Study of Olutasidenib and Temozolomide in HGG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06161974	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
7	NCT06104488	A Study of Avutometinib for People With Solid Tumor Cancers; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06104488	A7
8	NCT06054295	Somatic Mosaicism in Twins Discordant for Childhood Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06054295	A1
9	NCT06093165	RE-irradiation of Diffuse Midline Glioma paTients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06093165	A1
10	NCT06036381	Spatial and Temporal Characterization of Gliomas Using Radiomic Analysis; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06036381	A1
11	NCT06001073	Prognosis Prediction System of Patients With Cardiovascular and Cerebrovascular Diseases Based on Multi-omics; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06001073	A1
12	ChiCTR2300073935	A clinical Study of PARP inhibitor with radiation therapy in the treatment of children with histone H3K27M mutation diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG); https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=200943	A1
13	NCT06014398	Improving Survivorship and Health-related Quality of Life in Patients With Primary Brain Tumours; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06014398	A1
14	NCT05992207	Utilization of Motor Imagery Training for Improvement of Balance of Ataxic Children After Medulloblastoma Resection; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05992207	A1
15	NCT05956821	Treatment of Relapsed/Refractory Intracranial Glioma in Patients Under 22 Years of Age; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05956821	A1
16	NCT05946928	EMERGENCE AGITATION After Premedication IN PAEDIATRIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05946928	A1
17	NCT05996653	CEST in Low-grade Glioma Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05996653	A1
18	NCT05934630	Testing Cerebrospinal Fluid for Cell-free Tumor DNA in Children, Adolescents, and Young Adults With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05934630	A1
19	NCT06051240	Lithium Treatment to Prevent Cognitive Impairment After Brain Radiotherapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06051240	A1
20	NCT05947045	Cognitive Training in the Virtual Reality Setting With Children Undergoing Radiotherapy for Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05947045	A1
21	NCT05887882	Intra-Tumoral Injections of Natural Killer Cells for Recurrent Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05887882	A1
22	NCT05857969	Ex Vivo Drug Sensitivity Testing and Multi-Omics Profiling; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05857969	A1
23	ACTRN12623000429651	Investigating the impact of a Neuro-Oncology nurse home visiting service in the management of patients with glioblastoma; https://anzctr.org.au/ACTRN12623000429651.aspx	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
24	NCT05839379	Targeted Pediatric High-Grade Glioma Therapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05839379	A1
25	NCT05843253	Study of Ribociclib and Everolimus in HGG and DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05843253	A1
26	NCT05835687	Loc3CAR: Locoregional Delivery of B7-H3-CAR T Cells for Pediatric Patients With Primary CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05835687	A1
27	NCT05755295	Horse Therapy for Children, Adolescents and Young Adults in Remission From Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05755295	A1
28	NCT05776602	Fast Brain MRI in Children With Suspected Brain Tumor; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05776602	A1
29	NCT05768880	Study of B7-H3, EGFR806, HER2, And IL13-Zetakine (Quad) CAR T Cell Locoregional Immunotherapy For Pediatric Diffuse Intrinsic Pontine Glioma, Diffuse Midline Glioma, And Recurrent Or Refractory Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05768880	A1
30	NCT05733572	Safety and Efficacy of the PAINLESS Nerve Growth Factor CHF6467 in Optic Pathway Glioma (OPG); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05733572	A1
31	NCT05762419	FUS Etoposide for DMG - A Feasibility Study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05762419	A1
32	NCT05760586	Expanded Access Program (EAP) for Tovorafenib (DAY101) in RAF-Altered, Relapsed or Refractory Low-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05760586	A1
33	ACTRN12623000104651	Phase I Trial of Deflexifol for Refractory or Recurrent Paediatric Central Nervous System (CNS) Tumours; https://anzctr.org.au/ACTRN12623000104651.aspx	A1
34	NCT05697874	International Rare Brain Tumor Registry; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05697874	A1
35	NCT05672043	Genetic and Molecular Risk Profiles of Pediatric Malignant Brain Tumors in China; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05672043	A1
36	NCT05660499	Impact of the Development of Pediatric Palliative Care; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05660499	A1
37	NCT05630209	Blood Brain Barrier (BBB) Disruption Using Exablate Focused Ultrasound With Doxorubicin for Treatment of Pediatric DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05630209	A1
38	NCT05632562	Multiparametric Metabolic and Hypoxic PET/MRI for Disease Assessment in High Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05632562	A1
39	NCT05615623	Blood Brain Barrier (BBB) Disruption Using Exablate Focused Ultrasound With Doxorubicin for Treatment of Pediatric DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05615623	A1
40	NCT05629702	ARISTOCRAT: Blinded Trial of Temozolomide +/- Cannabinoids; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05629702	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
41	EUCTR2021-004729-55-IT	Phase I study of anti-GD2 Chimeric Antigen Receptor-Expressing T cells in pediatric and young adult patients affected by relapsed/refractory central nervous system tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004729-55	A7
42	NCT05658731	Cognitive Outcomes After Brain Substructure-informed Radiation Planning in Pediatric Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05658731	A1
43	NCT05610891	Novel Targeted Radiotherapy in Pediatric Patients With Inoperable Relapsed or Refractory HGG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05610891	A1
44	NCT05592743	Vorasidenib Expanded Access Program; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05592743	A1
45	NCT05555550	Evaluation of 18F-Fluciclovine Positron Emission Tomography - Magnetic Resonance Imaging (PET-MRI) in LGG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05555550	A1
46	NCT05553041	18F-Fluciclovine PET-MRI in High-grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05553041	A1
47	NCT05553899	PET-MRI in Paediatric Brain Tumours; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05553899	A1
48	NCT05554159	A Virtually Delivered Exercise Intervention To Mitigate Cognitive Deficits From Radiotherapy In AYAs With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05554159	A1
49	NCT05566795	DAY101 vs. Standard of Care Chemotherapy in Pediatric Patients With Low-Grade Glioma Requiring First-Line Systemic Therapy (LOGGIC/FIREFLY-2); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05566795	A1
50	NCT05544526	CAR T Cells to Target GD2 for DMG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05544526	A1
51	NCT05538130	A Study to Learn About the Study Medicine Called PF-07799544 in People With Advanced Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05538130	A7
52	ACTRN12622001201763	Targeting the Renin-Angiotensin System in Glioblastoma (TRAS-GB) Trial; https://anzctr.org.au/ACTRN12622001201763.aspx	A1
53	NCT05539677	Biobank and Register of Patients With Agresive Tumors for Translational and Analytical Research; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05539677	A1
54	NCT05528939	Feasibility/Acceptability of Attentional-Control Training in Survivors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05528939	A1
55	NCT05521984	Targeting Pediatric Brain Tumors With Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors (SGLT2i); https://clinicaltrials.gov/show/NCT05521984	A1
56	NCT05518838	Expanded Access to OKN-007 for Patients With Diffuse Midline Glioma, H3 K27-altered; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05518838	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
57	NCT05535166	Molecular and Clinical Risk-Directed Therapy for Infants and Young Children With Newly Diagnosed Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05535166	A1
58	EUCTR2021-005617-14-DE	Study to assess safety and identify dose of ribociclib in combination of temozolomide and topotecan (TOTEM) in patients (12 months – 21 years old) with relapsed or refractory solid tumors (Phase I), and further assess efficacy and safety in patients (12 months – 21 years old) with relapsed or refractory neuroblastoma (Phase II); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-005617-14	A7
59	NCT05230758	Effect of Metformin on Behaviour and the Brain in Children Treated for a Brain Tumour; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05230758	A7
60	NCT05106296	Chemo-immunotherapy Using Ibrutinib Plus Indoximod for Patients With Pediatric Brain Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05106296	A7
61	NCT04985604	Tovorafenib (DAY101) Monotherapy or in Combination With Other Therapies for Patients With Melanoma and Other Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04985604	A7
62	NCT05709522	Neurocognitive and Psychosocial Outcomes Among Pediatric Brain Tumor and Blood Cancer Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05709522	A1
63	NCT04543188	A FIH Study of PF-07284890 in Participants With BRAF V600 Mutant Solid Tumors With and Without Brain Involvement; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04543188	A7
64	NCT00555711	Monitoring Neural Tissues Properties by Modulated Imaging (MI); https://clinicaltrials.gov/show/NCT00555711	A7
65	NCT00002965	Interferon Alfa in Treating Patients With Recurrent Unresectable Meningiomas and Malignant Meningiomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00002965	A7
66	ChiCTR2300077363	Efficacy and safety of antiroteninib combined with radiotherapy in the treatment of newly diagnosed malignant brain stem glioma in children; https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=209851	A1
67	RBR-863mw5z	Study on the effects of Tranexamic Acid on death and the need for blood during surgery in children operated on for Brain Tumors; http://ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-863mw5z	A1
68	ChiCTR2300068357	A multicenter clinical trial study of the PARP inhibitor niraparib combined with radiation therapy in the treatment of children with H3K27M mutation diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG); https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183190	A1
69	DRKS00031182	Prospective investigation of clinical, lipidological, vascular and hepatic parameters with regard to cardiovascular risk factors and primary prevention in childhood; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00031182	A1
70	EUCTR2022-000636-40-NL	Research into a new treatment for children and young adults with diffuse midline glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-000636-40	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
71	NCT05768178	DETERMINE Trial Treatment Arm 05: Vemurafenib in Combination With Cobimetinib in Adult Patients With BRAF Positive Cancers.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05768178	A7
72	NCT05770544	DETERMINE Trial Treatment Arm 03: Entrectinib in Adult, Teenage/Young Adults and Paediatric Patients With ROS1 Gene Fusion-positive Cancers.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05770544	A1
73	ChiCTR2300076588	Targeted therapy of PARP inhibitors in pediatric brain tumors with γ -H2AX positive expression; https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=208644	A1
74	NCT06000787	MCT for the Harvard/UCSF ROBIN Center; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06000787	A1
75	JPRN-jRCT2031220699	A roll-over study to assess long-term effect in pediatric patients treated with dabrafenib and/or trametinib.; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2031220699	A7
76	NCT05740839	High-Intensity Interval Exercise in Young Adult Survivors of Pediatric Brain Tumors: A Pilot Feasibility Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05740839	A1
77	JPRN-jRCT1050220134	Long-term observational study for pediatric brain tumors; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT1050220134	A1
78	EUCTR2022-001363-27-SE	LOGGIC/FIREFLY-2: DAY101 vs. Standard of Care Chemotherapy in Pediatric Patients with Low-Grade Glioma Requiring First-Line Systemic Therapy ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2022-001363-27	A1
79	NCT05219149	CNS Qualitative Interview; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05219149	A7
80	TCTR20211015001	Rare and childhood cancer multi-omics for precision medicine; https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20211015001	A1
81	JPRN-jRCT2080225127	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080225127	A7
82	JPRN-jRCT2080223598	Extended clinical study of DSP-1958; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223598	A1
83	JPRN-jRCT2080223378	Pharmacokinetic study of DSP-1958; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223378	A1
84	JPRN-jRCT2080223161	A phase 1/2 study of DSP-7888 in pediatric patients with relapsed or refractory high grade gliomas; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2080223161	A7
85	NCT02338609	Long-term Follow-up for Growth and Development of Pediatric Patients From CRAD001M2301; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02338609	A7
86	ChiCTR2300072589	Single-arm, phase II clinical study of pemigatinib monotherapy in patients with relapsed gliomas harboring FGFR-alterations; https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=199506	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
87	NCT03840928	PatientSpot Formerly Known as ArthritisPower; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03840928	A1
88	NCT01793168	Rare Disease Patient Registry & Natural History Study - Coordination of Rare Diseases at Sanford; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01793168	A7
89	NCT05131815	The BurnAlong Pilot Study for Adolescent and Young Adult Cancer Survivors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05131815	A7
90	ACTRN126050004 23617	Phase I trial of the safety and the effect on immune parameters of an immunotherapy for glioma based on cultured autologous dendritic cells presenting autologous tumour cell antigens derived from irradiated glioma cells; https://anzctr.org.au/ACTRN12605000423617.aspx	A7
91	ACTRN126120005 35875	MGMT Gene Therapy and Chemotherapy for the treatment of Childhood Brain Tumours; https://anzctr.org.au/ACTRN12612000535875.aspx	A7
92	ACTRN126180000 06246	Access to Innovative Molecular Diagnostic PROFiling for Paediatric Brain Tumours; https://anzctr.org.au/ACTRN12618000006246.aspx	A7
93	ACTRN126180019 34235	A study to evaluate the safety, tolerability and pharmacokinetics of ACT001 in children with advanced brain and solid tumors; https://anzctr.org.au/ACTRN12618001934235.aspx	A7
94	ACTRN126190008 41178	Effects of exercise in childhood brain cancer survivors; https://anzctr.org.au/ACTRN12619000841178.aspx	A7
95	ACTRN126190010 78145	Novel treatment of patients with Advanced Cancers using a combination of commonly available, low cost oral medications; https://anzctr.org.au/ACTRN12619001078145.aspx	A1
96	ACTRN126200012 29965	TiNT: Trametinib in Neurofibromatosis type 1 associated tumours; https://anzctr.org.au/ACTRN12620001229965.aspx	A7
97	ACTRN126220000 45718	METMED: Metformin for cognitive and brain recovery in children treated for Medulloblastoma; https://anzctr.org.au/ACTRN12622000045718.aspx	A7
98	ACTRN126220006 75729	Leveraging Chimeric Antigen Receptor-Expressing T Cells for Children with Diffuse Midline Glioma; https://anzctr.org.au/ACTRN12622000675729.aspx	A7
99	ChiCTR180001731 4	The role of 11C-Methionine PET in evaluation of patients with diffuse intrinsic pontine gliomas; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=29358	A7
100	ChiCTR180001779 9	Clinical observation on the treatment of high-risk low-grade glioma by combination of temozolomide chemotherapy and IMRT; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=28447	A7
101	ChiCTR180001898 3	Clinical study for apatinib combined with Stupp regimen in the treatment of Recurrent high-grade glioma; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=31981	A7
102	ChiCTR180002014 1	Optimal treatment strategy for pediatric optic pathway gliomas: a comparative study of therapy effectiveness based on clinical registration; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30529	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
103	ChiCTR1900023714	Prospective clinical study for recombinant human endostatin combined with total central radiotherapy for recurrent medulloblastoma in children; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=39757	A7
104	ChiCTR2000031532	An open-label, dose-escalation Phase I/IIa clinical study for the safety, tolerability and pharmacokinetics of ACT001 in Chinese children with advanced solid tumors and brain tumors; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51752	A7
105	ChiCTR2000032822	Establishment of screening method for pediatric glioma neoantigen and its application in the development of nasal vaccines for mRNA tumors; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=51434	A7
106	ChiCTR2000034450	MINIPDX Drug Sensitivity Test for Prediction and Consistency Evaluation of Chemotherapy Effects on Children's Central Nervous System Tumors; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=55920	A7
107	ChiCTR2000037185	Clinical study of multi-omics data integration for precision diagnosis and treatment in pediatric brain tumor; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=59935	A7
108	ChiCTR2000037298	Expression and clinical significance of NTRK fusion gene in childhood brain tumors; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=60511	A7
109	ChiCTR2100046106	Determining optimal clinical target volume margins in high-grade glioma based on microscopic tumor extension and magnetic resonance imaging; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=126091	A1
110	ChiCTR-DDT-11001472	The evaluation of pathological grade of glioma with comprehensive MRI technique.; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=8067	A7
111	ChiCTR-INR-16009686	Clinical efficacy evaluation of accurate treatment for pediatric diffuse intrinsic pontine gliomas; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=16518	A7
112	ChiCTR-IPR-15007085	The effect of dexmedetomidine as an adjuvant to general anesthesia on intelligence of pediatric patients after craniotomy: a randomized, prospective, double-blind placebo-controlled pilot study; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=11788	A7
113	ChiCTR-IPR-16009333	Effects of Colloid Pre-loading on Thromboelastography during Elective Intracranial Tumor Surgery in Pediatric Patients: Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus 5% Human Albumin; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=15903	A7
114	ChiCTR-PRCH-08000182	Early diagnosis of children tumour and screening and optimal the key markers of molecular staging of the tumour; http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=9343	A7
115	CTRI/2009/091/000171	Efficacy and Safety of AP 12009 in Adult Patients with Recurrent or Refractory Anaplastic Astrocytoma (WHO grade III) as Compared to Standard Treatment with Temozolomide or BCNU: A Randomized, Actively Controlled, Open Label Clinical Phase III Study.;; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=429	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
116	CTRI/2012/04/002616	A clinical trial to evaluate the safety and efficacy of study drug given as add-on to the standard treatment for Glioblastoma Multiforme.; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4565	A7
117	CTRI/2012/11/003141	A clinical study to evaluate confirmity to treatment, illness result, and quality-of-life in patients with advanced brain tumor (glioma) treated with uninterrupted short-course hypofractionated radiation therapy; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4267	A7
118	CTRI/2013/04/003533	Bioequivalence study to compare Temodal and Temozolomide 250 mg capsules in patients with progressive or recurrent malignant glioma or advanced metastatic malignant melanoma under fasting condition.; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6190	A7
119	CTRI/2014/05/004644	To monitor the safety and to assess the bioequivalence of Temozolomide 250 mg capsule of Sun Pharmaceutical Industries Ltd. and Temodal (Temozolomide) 250mg capsule of Merck Canada Inc. in cancer patients with high grade glioma, under fasting conditions.; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=9367	A7
120	CTRI/2017/01/007626	Video follow up or conventional clinical follow up in malignant gliomas undergoing adjuvant temozolomide therapy; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=17028	A1
121	CTRI/2018/07/015056	Comparison of two types of chemotherapy in low grade brain tumour; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=27029	A7
122	CTRI/2018/08/015512	A CLINICAL TRIAL TO ASSESS THE ROLE OF CONCURRENT VALPROATE WITH CHEMORADIATION IN HIGH GRADE GLIOMA; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=27022	A7
123	CTRI/2018/09/015805	Experiences of the indian parents and caregivers while taking care of the child suffering with medulloblastoma (a type of neurological cancer); http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=28290	A7
124	CTRI/2019/02/017404	A study of anaesthesia practices in children with brain tumor surgeries with monitoring of brain cell activities.; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=31108	A7
125	CTRI/2019/09/021213	A study to evaluate the role of modified regular interval based combined oral chemotherapy that regresses tumor cell development of various forms which is indicated for the treatment of High-Risk Medulloblastoma (a type of brain tumor); http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=36714	A7
126	CTRI/2020/01/023031	Low Dose BVZacizumab with conventional RT OR Ultra- low dose Radiotherapy alone in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=39615	A7
127	CTRI/2020/06/025965	A clinical trial to evaluate the procedure of taking patient own blood just before the start of surgery and giving it back to the patient at the end in Brain operations.; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44493	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
128	CTRI/2020/07/026523	An observational study to evaluate the role of an imaging sequence in MRI (diffusion weighted imaging) in detecting the spread of brain tumors to the spine in children; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=45300	A7
129	CTRI/2020/07/026696	A research study in patients with high grade brain tumor by treating them with low dose bevacizumab plus CCNU to determine the overall survival of the patient; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=44956	A7
130	CTRI/2021/01/030334	A study to find out the effectiveness of oral temozolomide along with radiation in patients with grade IV glial tumors using a short course of Intensity modulated Radiotherapy; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=42523	A7
131	CTRI/2021/04/032897	correlation of standard radiation dose delivered with symptoms of the patient; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=52072	A7
132	CTRI/2021/08/035674	USE OF MULTIPLE PARAMETRERS FOR DIFFERENTIATING HIGH GRADE GLIOMA, PCNSL AND METASTASIS.; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=58826	A7
133	CTRI/2021/09/036822	Study Comparing Neurocognitive Functions In High Grade Glioma Receiving Radiation post operatively by treatment according to 2 different tumour delineation techniques; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46507	A7
134	CTRI/2022/07/043788	Nurse led teaching on management of post treatment problems in children with brain tumor.; http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=67247	A7
135	DRKS00005702	Cerebral hemodynamics after cerebral irradiation in pediatric patients with posterior fossa brain tumors; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00005702	A7
136	DRKS00006080	Cerebral hemodynamics after brachytherapy in pediatric patients with supratentorial low-grade astrocytoma or optic pathway glioma in patients with and without neurofibromatosis type I; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00006080	A7
137	DRKS00006738	Pre-operative advanced MR imaging in children; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00006738	A1
138	DRKS00007623	INFORM Registry. M57INdividualized Therapy FOr Relapsed Malignancies in Childhood; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00007623	A1
139	DRKS00007936	HIT-REZ-REGISTER - a multinational multicentre register for children, adolescents, and young adults with refractory, progressive or relapsed medulloblastomas, pineoblastomas, primitive neuroectodermal tumors of the CNS (CNS-PNETs) and ependymomas; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00007936	A7
140	DRKS00009814	Prospective study of health-related quality of life in children with brain and base of skull tumors with proton beam therapy; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00009814	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
141	DRKS00011529	Proton therapy of children: Prospective collection of effectiveness and side effects with standard clinical doses; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00011529	A7
142	DRKS00012806	International cooperative Phase III trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children and adolescents < 18 years.; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00012806	A7
143	DRKS00016698	Modules on migraine activity; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00016698	A7
144	DRKS00016973	Design and implementation of a national multicenter registry for pediatric patients with CNS lesions treated with robotic radiosurgery; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00016973	A7
145	DRKS00017089	German HIT-LOGGIC-Registry, Prospective multicenter registry for children and adolescents with low-grade glioma; http://drks.de/search/en/trial/DRKS00017089	A7
146	EUCTR2004-000464-28-HU	A Controlled, Randomised, Parallel Group, Multicentre Study of the Efficacy and Safety of Herpes Simplex Virus-Thymidine Kinase Gene Therapy (Cerepro™), with Subsequent Ganciclovir, for the Treatment of Patients with Operable High Grade Malignant Glioma - ASPECT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000464-28	A7
147	EUCTR2004-002714-11-AT	Primary chemotherapy with temozolomide vs. radiotherapy in patients with low grade gliomas after stratification for genetic 1p loss: a phase III study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002714-11	A1
148	EUCTR2004-004392-11-BE	Human phase 1/2 clinical study of the safety and efficacy of sulfasalazine as a therapy for recurrent or progressing high grade gliomas. - Sulfasalazine in malignant gliomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004392-11	A7
149	EUCTR2004-005247-10-GB	Phase I study of TARCEVA (Erlotinib Hydrochloride, OSI-774) as a single agent in children with refractory and relapsed malignant brain tumours and in combination with irradiation in newly diagnosed brain stem glioma. - Tarceva in paediatric brain tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005247-10	A7
150	EUCTR2005-002618-40-DE	HIT-REZ 2005 - A multicentre clinical trial for relapses of malignant brain tumours in children and adolescents; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002618-40	A7
151	EUCTR2005-003100-11-DE	Phase III Study on the effectiveness of OSAG 101 (Theraloc) in newly diagnosed intrinsic pontine gliomas of children and adolescents - N.A.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003100-11	A1
152	EUCTR2005-003101-85-DE	Phase-III study of standard radiotherapy plus concomitant and adjuvant OSAG 101 (Theraloc®) plus Temozolomide vs. standard radiotherapy plus concomitant and adjuvant Temozolomide in patient with newly diagnosed, histologically confirmed glioblastoma	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		multiforme grade IV; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003101-85	
153	EUCTR2005-005377-29-GB	Cooperative multicentre study for children and adolescents with low grade glioma - SIOP-LGG 2004; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005377-29	A7
154	EUCTR2006-000570-78-IT	PHASE I/II STUDY OF TEMOZOLOMIDE COMBINED WITH ORAL ETOPOSIDE IN CHILDREN AND YOUNG ADULTS WITH RELAPSED OR REFRACTORY SUPRATENTORIAL PNET/MEDULLOBLASTOMA COHORT A , AND MALIGNANT GLIAL TUMOUR COHORT B - ND; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000570-78	A7
155	EUCTR2006-001065-41-DE	Phase 2 single-arm studies of gemcitabine in combination with oxaliplatin in refractory and relapsed pediatric solid tumors - ITCC-004-GEMOX; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001065-41	A7
156	EUCTR2006-001545-34-IT	Evaluating primary chemotherapy with temozolomide continuative low dose in patients with low grade gliomas grade II WHO - Continuative temozolomide in low grade gliomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001545-34	A7
157	EUCTR2006-002022-29-SE	A randomized double blind controlled proof of concept study of the efficacy and safety of Valcyte® as an add-on therapy in patients with malignant glioblastoma with successful surgical resection of at least 90 % of the initial tumor and CMV infection demonstrated histologically and immunohistochemically. - VIGAS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002022-29	A1
158	EUCTR2006-002881-20-BE	HGG-2006: a phase I/II clinical trial for the treatment of newly diagnosed high grade glioma with tumor vaccination as "add-on therapy" to standard primary treatment; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002881-20	A1
159	EUCTR2006-004982-32-AT	Cerebrospinal fluid (CSF) and plasma pharmacokinetics of liposomal cytarabine (DepoCyte®) after intrathecal administration in children with malignant brain tumors and leptomeningeal dissemination; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004982-32	A1
160	EUCTR2006-005077-21-NL	A Phase II study of concurrent radiation and Temozolomide followed by Temozolomide and Lomustine (CCNU) in the treatment of Children with High Grade Glioma - A phase II study with Temozolomide and Lomustine for children with high grade glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005077-21	A1
161	EUCTR2006-005476-40-GB	PHASE 2 SINGLE-ARM, OPEN LABEL STUDY OF IRINOTECAN IN COMBINATION WITH TEMOZOLOMIDE IN CHILDREN WITH RECURRENT OR REFRACTORY MEDULLOBLASTOMA AND IN CHILDREN WITH NEWLY DIAGNOSED HIGH-GRADE GLIOMA;	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005476-40	
162	EUCTR2007-000128-42-DE	International cooperative Phase II trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children = 3 years and adolescents < 18 years. - HIT-HGG-2007; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000128-42	A7
163	EUCTR2007-000371-42-FR	A Phase I/II Safety and Exploratory Pharmacodynamic Study of Intravenous Temozolomide (CCI-779) in Pediatric Subjects with Relapsed/Refractory Solid Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000371-42	A1
164	EUCTR2007-000386-38-IT	PRIMARY CHEMOTHERAPY WITH AN EXTENDED SCHEDULE OF TEMOZOLOMIDE (1 WVEK ON / 1 WEEK OFF) FOR LOW GRADE OLIGODENDROGLIAL TUMORS AT RELAPSE OR PROGRESSION AFTER SURGERY: PHASE II TRIAL - ND; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000386-38	A7
165	EUCTR2007-000488-38-NL	Bevacizumab in combination with metronomic dose temozolomide in patients with relapsed high grade gliomas - BEvacizumab + TEMozolomide in Relapsed glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000488-38	A7
166	EUCTR2007-003102-10-NL	The effect of modafinil on fatigue, cognition and functional connectivity in low-grade glioma patients: a double-blind randomized trial. - modafinil in LGG patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003102-10	A1
167	EUCTR2007-003513-14-SE	Immune therapy of High Grade Glioma with dendritic cell vaccination. A phase II study.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003513-14	A7
168	EUCTR2007-005548-25-DE	Prospective, randomised (using minimisation), double-blind, placebo controlled study to evaluate the safety and efficacy of human normal immunoglobulin as a prophylactic agent against infections in patients with high grade gliomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005548-25	A7
169	EUCTR2007-005802-38-AT	Evaluation of efficacy and safety of the new drug AP 12009 in adult patients suffering from Recurrent or Refractory Anaplastic Astrocytoma (WHO grade III) or Secondary Glioblastoma (WHO grade IV) compared to standard treatment with Temozolomide or Lomustine: A clinical study where patients will be openly and randomly assigned to one of the treatment groups to gain marketing approval for the new drug AP 12009.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005802-38	A7
170	EUCTR2007-006656-19-GR	INVESTIGATION OF THE EFFICACY OF LAPATINIB MONOTHERAPY AND TEMOZOLOMIDE PLUS LAPATINIB COMBINATION, IN RECURRENT HIGH GRADE GLIOMAS. A	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		PHASE I/II STUDY. - N/A; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-006656-19	
171	EUCTR2008-003714-10-IT	Intensity Modulated Radiotherapy with Simultaneous Boost plus Temozolomide in high grade gliomas - ND; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003714-10	A7
172	EUCTR2008-005786-60-DE	A prospective, multicentre trial on the value of 18F-FET PET in the post-therapeutic evaluation of childhood brain tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005786-60	A7
173	EUCTR2009-010004-28-NL	ACNS0331. A Study Evaluating Limited Target Volume Boost Irradiation and Reduced Dose Craniospinal Radiotherapy (18.00 Gy) and Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed Standard Risk Medulloblastoma: A Phase III Double Randomized Trial. An Intergroup Study for Participation by COG and the Dutch Childhood Oncology Group – SKION (Stichting Kinderoncologie Nederland) - ACNS0331; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010004-28	A7
174	EUCTR2009-010742-59-ES	ENSAYO DE FASE IV-II, BRAZO ÚNICO, ABIERTO, CON IRINOTECAN EN COMBINACIÓN CON CIS-PLATINO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON GLIOMAS DE MAL PRONÓSTICO. PHASE IV-II SINGLE-ARM, OPEN LABEL STUDY OF IRINOTECAN IN COMBINATION WITH CISPLATIN IN CHILDREN WITH GLIOMAS OF UNFAVORABLE PROGNOSIS; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010742-59	A7
175	EUCTR2009-011898-33-DE	Cilengitide and Metronomic Temozolomide for Relapsed or Refractory High Grade Gliomas or Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas in Children and Adolescents - A Phase II Study - HIT-HGG-CilMetro; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011898-33	A1
176	EUCTR2009-012582-64-IT	Treatment with bevacizumab and irinotecan in patients with recurrent or refractory high grade glioma after conventional treatment. - ND; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012582-64	A7
177	EUCTR2009-013024-23-AT	Comparative analysis of bevacizumab levels in serum and cerebrospinal fluid in children with recurrent malignant brain tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013024-23	A1
178	EUCTR2009-015852-11-ES	FMISO-PET in brain tumors: Assessment of Tumor Hypoxia and Effect of Neuromodulation; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015852-11	A7
179	EUCTR2009-015979-27-AT	First line standard therapy of glioblastoma multiforme with or without add-on treatment with Trivax, an anti-tumour immune therapy based on tumour-lysate charged dendritic cells - GBM-Vax; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015979-27	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
180	EUCTR2009-016080-11-NL	A COMPREHENSIVE AND TARGETED THERAPY APPROACH IN PEDIATRIC MALIGNANT PONTINE GLIOMAS - Comprehensive and multitargeted therapy for malignant pontine gliomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016080-11	A7
181	EUCTR2009-016870-33-FR	Cilengitide (EMD121974) in combination with irradiation in children and young adults with newly diagnosed diffuse intrinsic pontine glioma : Phase I study - CILENT-0902; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016870-33	A7
182	EUCTR2009-017422-39-GB	Randomized trial assessing the significance of Bevacizumab in recurrent grade II and Grade III gliomas. The TAVAREC trial.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017422-39	A1
183	EUCTR2009-017803-27-FR	ESSAI DE PHASE I DE MYOCET® CHEZ DES ENFANTS AYANT UN GLIOME MALIN REFRACTAIRE OU EN RECHUTE - MYOCET; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017803-27	A7
184	EUCTR2009-018072-33-DE	Paediatric brain tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018072-33	A1
185	EUCTR2009-018228-14-BE	HGG-2010. AS phase IIb prospective placebo-controlled double blind randomized clinical trial for the treatment of patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme with tumor vaccination as "add-on therapy" to standard primary treatment - HGG-2010; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-018228-14	A1
186	EUCTR2010-018447-34-GB	Dendritic cell vaccine immunotherapy in paediatric high grade glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018447-34	A7
187	EUCTR2010-019340-40-GB	A Combined Study in Pediatric Cancer Patients for Dose Ranging and Efficacy/Safety of Plerixafor Plus Standard Regimens for Mobilization Versus Standard Regimens Alone; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-019340-40	A1
188	EUCTR2010-022189-28-BE	Treatment of children with newly diagnosed brain tumour (known as supratentorial, infratentorial cerebellar, or peduncular high-grade glioma) using bevacizumab, an anti-angiogenic drug, added to conventional therapy (surgery, chemotherapy with temozolomide and radiation therapy); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022189-28	A1
189	EUCTR2010-023691-33-AT	Metronomic and targeted anti-angiogenesis therapy M108for children with recurrent/progressive medulloblastoma, ependymoma and ATRT; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023691-33	A7
190	EUCTR2011-001512-65-CZ	A Phase II study of metronomic and targeted anti-angiogenesis therapy for children with recurrent/progressive medulloblastoma ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001512-65	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
191	EUCTR2011-002527-18-IT	Clinical trial on the use of Sodium Fluorescein for the surgical removal of High Grade Gliomas.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002527-18	A1
192	EUCTR2011-004189-13-AT	ASSESSMENT OF MULTIDRUG RESISTANCE IN BREAST CANCER AND LOW GRADE GLIOMA PATIENTS WITH [11C]TARIQUIDAR PET. A PILOT STUDY; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004189-13	A1
193	EUCTR2011-004868-30-DE	AN INTERNATIONAL PROSPECTIVE TRIAL ON MEDULLOBLASTOMA (MB) IN CHILDREN OLDER THAN 3 TO 5 YEARS WITH WNT BIOLOGICAL PROFILE (PNET 5 MB – LR and PNET 5 MB – WNT-HR), AVERAGE-RISK BIOLOGICAL PROFILE (PNET 5 MB -SR), OR TP53 MUTATION AND REGISTRY FOR MB OCCURRING IN THE CONTEXT OF GENETIC PREDISPOSITION; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004868-30	A1
194	EUCTR2011-004974-27-NL	⁸⁹ Zr-RO5323441 PET scan in patients with recurrent high grade brain tumor treated with bevacizumab; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-004974-27	A7
195	EUCTR2012-000091-41-GB	A randomised phase 2 trial investigating the additional benefit of hydroxychloroquine (HCQ) to short course radiotherapy (SCRT) in patients aged 70 years and older with high grade gliomas (HGG) ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000091-41	A1
196	EUCTR2012-003005-10-DK	LOW-GRADE GLIOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003005-10	A1
197	EUCTR2012-004842-14-FR	PHASE I / II STUDY OF SEQUENTIAL HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY WITH STEM CELL SUPPORT IN CHILDREN YOUNGER THAN 5 YEARS OF AGE WITH HIGH-RISK MEDULLOBLASTOMA; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004842-14	A7
198	EUCTR2013-001834-16-IT	EVALUATION OF SEIZURE CONTROL AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH BRAIN TUMOR RELATED EPILEPSY TREATED WITH LACOSAMIDE AS ADD-ON THERAPY: A PROSPECTIVE EXPLORATIVE STUDY; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001834-16	A7
199	EUCTR2013-002766-39-SE	SIOP Ependymoma II - An International Clinical Program for the diagnosis and treatment of children, adolescents and young adults with Ependymoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002766-39	A7
200	EUCTR2013-003632-71-ES	Dendritic cell-based immunotherapy for advanced solid tumours of children and young adults; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003632-71	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
201	EUCTR2013-003795-13-BE	Long-term monitoring of growth and development of pediatric patients previously treated with everolimus; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003795-13	A7
202	EUCTR2013-004187-56-DE	International cooperative Phase III trial of the HIT-HGG study group for the treatment of high grade glioma, diffuse intrinsic pontine glioma, and gliomatosis cerebri in children and adolescents < 18 years.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004187-56	A7
203	EUCTR2013-005565-40-SE	Light measurements during brain tumor operation in children; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005565-40	A1
204	EUCTR2014-001470-34-GB	5-Fluorouracil in relapsed Ependymoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001470-34	A7
205	EUCTR2014-002123-10-ES	Phase I trial of afatinib in pediatric tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002123-10	A1
206	EUCTR2014-003371-34-GB	Oral BAL101553 in Patients with Advanced Solid Tumors or with Brain Cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003371-34	A7
207	EUCTR2014-005669-54-DE	5-Aminolevulinic acid (5-ALA) in children and adolescents with different types of brain tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005669-54	A7
208	EUCTR2015-000679-28-IT	Role of diagnostic imaging in the study of gliomas.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000679-28	A1
209	EUCTR2015-002184-42-Outside-EU/EEA	Safety and Efficacy of Cabazitaxel in Pediatric Patients with Refractory Solid Tumors Including Central Nervous System Tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002184-42	A1
210	EUCTR2015-002675-19-AT	Pharmacokinetics of temozolomide in cerebrospinal fluid in children with malignant brain tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002675-19	A1
211	EUCTR2015-004058-17-SE	An open-label, randomised, Phase II study to investigate the efficacy and safety of Autologous Lymphoid Effector Cells Specific Against Tumour-Cells (ALECSAT) treatment as an add-on therapy to radiotherapy and temozolomide (standard of care) in patients with newly diagnosed glioblastoma (malignant primary brain tumor); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004058-17	A1
212	EUCTR2015-005573-21-DE	Study to assess the value of a nuclear medicine procedure (Tc-99m tetrofosmin SPECT) to identify tumor recurrence in patients with brain tumors after radiation therapy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005573-21	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
213	EUCTR2015-005573-21-FR	Study to assess the value of a nuclear medicine procedure (Tc-99m tetrofosmin SPECT) to identify tumor recurrence in patients with brain tumors after radiation therapy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005573-21	A7
214	EUCTR2015-005573-21-HU	Study to assess the value of a nuclear medicine procedure (Tc-99m tetrofosmin SPECT) to identify tumor recurrence in patients with brain tumors after radiation therapy.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005573-21	A7
215	EUCTR2016-001577-33-ES	Phase I Trial of DNX-2401 for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma newly diagnosed in pediatric patients.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001577-33	A1
216	EUCTR2016-002903-25-ES	Study of CC-4047 in Patients with Brain Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002903-25	A7
217	EUCTR2016-003468-38-FR	Phase I/IIa study of concomitant radiotherapy with olaparib and temozolomide in unresectable high grade gliomas patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003468-38	A7
218	EUCTR2017-000095-28-Outside-EU/EEA	A Phase II Study of Pemetrexed in Children with Recurrent Malignancies; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000095-28	A1
219	EUCTR2017-000801-19-IT	A clinical study to evaluate safety and efficacy of standard and high-dose chemotherapy associated with radiotherapy in pediatric and young adults patients with metastatic medulloblastoma and other embryonal tumours; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000801-19	A7
220	EUCTR2017-001982-26-GB	A study to compare the treatment of Vinblastine alone or in combination with Bevacizumab in children with progressive low grade glioma (LGG).; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001982-26	A7
221	EUCTR2017-002635-41-GB	A PAEDIATRIC PHASE I/II STUDY OF INTERMITTENT DOSING OF THE MEK-1 INHIBITOR SELUMETINIB IN CHILDREN WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE-1 AND INOPERABLE PLEXIFORM NEUROFIBROMA AND/OR PROGRESSIVE OPTIC PATHWAY GLIOMA ; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002635-41	A7
222	EUCTR2017-002985-28-BE	Phase I/II study of avelumab in pediatric cancer subjects; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002985-28	A1
223	EUCTR2017-003860-11-NL	determining the carbon-11 labelled erlotinib brain uptake in diffuse intrinsic pontine glioma using PET imaging; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003860-11	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
224	EUCTR2017-004140-38-FR	Immunotherapy treatment in brain tumor; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004140-38	A7
225	EUCTR2018-000046-19-NL	Testing a new radiotracer for visualization of the high grade brain tumor glioblastoma multiforme; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000046-19	A7
226	EUCTR2018-000096-32-BE	Metro-PD1: a phase I/II trial evaluating anti-PD1 (Nivolumab) in combination with metronomic chemotherapy in children and teenagers with refractory /relapsing solid tumors or lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000096-32	A7
227	EUCTR2018-000096-32-FR	Metro-PD1: a phase I/II trial evaluating anti-PD1 (Nivolumab) in combination with metronomic chemotherapy in children and teenagers with refractory /relapsing solid tumors or lymphoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-000096-32	A7
228	EUCTR2018-002688-24-FR	Nivolumab in combination with temozolomide and radiotherapy in children and adolescents with newly diagnosed high-grade glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002688-24	A7
229	EUCTR2018-002813-37-AT	Pharmacokinetics of different antibiotics in cerebrospinal fluid in children with malignant brain tumors – a pilot study; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002813-37	A7
230	EUCTR2018-004667-30-IT	Diagnostic value of ⁶⁴ CuCl ₂ in high grade glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-004667-30	A7
231	EUCTR2019-001083-30-SE	A clinical trial to evaluate the effect of the anti-viral drug Valganciclovir in brain tumor patients; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-001083-30	A7
232	EUCTR2019-004016-58-PL	A Phase 1, Open-label, Dose Escalation Study of Berubicin® in Pediatric Patients with Progressive, Refractory, or Recurrent High Grade Gliomas; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004016-58	A7
233	EUCTR2020-000670-22-DK	¹⁷⁷ Lu-DTPA-Omburtamab Radioimmunotherapy for Recurrent or Refractory Medulloblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000670-22	A7
234	EUCTR2020-003657-30-DE	A Phase 2 Study to Test Effects of Using DAY101 in Children with Brain Cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003657-30	A7
235	EUCTR2020-003657-30-GB	A Phase 2 Study to Test Effects of Using DAY101 in Children with Brain Cancer; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003657-30	A7
236	EUCTR2020-003733-38-DE	TEMOkids study: Study of the fate in the body, acceptability and safety study of KIMOZO, a drinkable form of temozolomide adapted	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		to children; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003733-38	
237	EUCTR2020-003733-38-FR	TEMOkids study: Study of the fate in the body, acceptability and safety study of KIMOZO, a drinkable form of temozolomide adapted to children; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003733-38	A7
238	EUCTR2020-003733-38-GB	TEMOkids study: Study of the fate in the body, acceptability and safety study of KIMOZO, a drinkable form of temozolomide adapted to children; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003733-38	A7
239	EUCTR2020-004125-23-BE	Personalized dendritic cell-based immune therapy for improving treatment of children with brain (stem) tumors; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004125-23	A7
240	EUCTR2020-004838-37-ES	Phase IB clinical trial to assess the safety, tolerability, and preliminary efficacy of AlocELYVIR in children, adolescent and young adults with diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG) or medulloblastoma.; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004838-37	A7
241	EUCTR2020-004851-34-IT	Evaluation of the safety and effectiveness of using Exablate to open the Blood Brain Barrier to allow standard chemotherapy passage to the tumour for the treatment of high grade glioma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004851-34	A7
242	EUCTR2020-005131-74-IT	Clinical trial to evaluate the effects of chemotherapy with anthracycline, after radiotherapy, in a group of pediatric and young adult patients with glioblastoma; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005131-74	A7
243	EUCTR2021-001375-16-PL	Study of the effectiveness of drugs selected depending on the molecular profile of diffuse intrinsic pontine glioma (DIPG); https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001375-16	A7
244	EUCTR2021-001385-38-IT	RANDOMIZED STUDY TO PROTECT FROM RADIATION IATROGENIC HYPOTHYROIDISM PATIENTS WITH MEDULLOBLASTOMA (ANY AGE, STAGE AND ANY BIOLOGICAL RISK) AND PEDIATRIC PATIENTS WITH HODGKIN LYMPHOMA AND NON-HODGKIN LYMPHOMA NEEDING RADIATION THERAPY ON THYROID SITE; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-001385-38	A7
245	EUCTR2021-003659-40-ES	A study of Berubicin in Adult Patients with Recurrent Glioblastoma Multiforme; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003659-40	A7
246	EUCTR2021-003659-40-FR	A study of Berubicin in Adult Patients with Recurrent Glioblastoma Multiforme; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003659-40	A7
247	IRCT2016080829257N1	Immunotherapy of pediatric brain cancer; http://en.irct.ir/trial/23561	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
248	IRCT20170122032121N6	NK cell therapy in pediatrics with brain glioma; http://en.irct.ir/trial/59715	A7
249	IRCT20200610047721N1	The Effect of Mindfulness-Based Stress Reducing Intervention on the Rate of Chronic Sorrow and Coping Behaviors; http://en.irct.ir/trial/49625	A7
250	ISRCTN14218060	Tessa Jowell BRAIN MATRIX - Platform Study; https://www.isrctn.com/ISRCTN14218060	A7
251	ISRCTN15453405	MRI research into changes in the brain and cognitive functioning after treatment for pediatric brain tumor; https://www.isrctn.com/ISRCTN15453405	A7
252	ISRCTN17931175	A joint MRC/European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) study of radiotherapy for low grade astrocytomas and oligodendrogliomas; http://isrctn.com/ISRCTN17931175	A1
253	ISRCTN21727048	A phase I/II study evaluating the safety and activity of pegylated recombinant human arginase (BCT-100) in relapsed/refractory cancers of children and young adults; https://www.isrctn.com/ISRCTN21727048	A7
254	ISRCTN22038059	The feasibility of a brain tumor website; http://isrctn.com/ISRCTN22038059	A4
255	ISRCTN23008679	AVAstin and Temozolomide Attacking Relapsed glioma; http://isrctn.com/ISRCTN23008679	A1
256	ISRCTN41243307	Feasibility of amide proton transfer imaging in children and adolescents with brain tumours; https://www.isrctn.com/ISRCTN41243307	A7
257	ISRCTN45209900	A randomised study of radiotherapy and concomitant Temodal® (temozolomide) or neoadjuvant chemotherapy followed by radiotherapy and concomitant Temodal® in patients with high grade glioma; http://isrctn.com/ISRCTN45209900	A1
258	ISRCTN70443973	REO13 Brain - A study to evaluate the effects of intravenous injection of reovirus in patients prior to planned surgical removal of aggressive brain tumours that have relapsed, or tumours that have spread to the brain from elsewhere in the body.; http://isrctn.com/ISRCTN70443973	A7
259	ISRCTN81470623	A randomised study of two schedules of radiotherapy or chemotherapy in elderly patients with high grade glioma; http://isrctn.com/ISRCTN81470623	A1
260	ISRCTN88306789	Clinical symptoms and time to diagnosis in a cohort of Southern Danish children with brain tumours; http://isrctn.com/ISRCTN88306789	A1
261	JPRN-jRCT2021190003	Phase II multicenter investigator initiated trial of Convection-enhanced delivery of Nimustine Hydrochloride against brainstem gliomas; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2021190003	A7
262	JPRN-jRCTc030190174	Dendritic cell-based immunotherapy for pediatric refractory brain tumor; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTc030190174	A1
263	JPRN-jRCTc030200051	Immune cell therapy for pediatric patients with brain tumor.; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTc030200051	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
264	JPRN-jRCTs031180360	Photodynamic Therapy (PDT) for malignant brain tumor in children.; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031180360	A1
265	JPRN-jRCTs032200423	TTF therapy for pediatric glioblastoma; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs032200423	A1
266	JPRN-jRCTs041200030	A feasibility study of patient-proposed healthcare services with entrectinib in patients with ROS1-fusion-positive pediatric brain tumors; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200030	A1
267	JPRN-jRCTs051180233	Pediatric intracranial ependymoma clinical trial; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051180233	A7
268	JPRN-jRCTs071210071	Clinical study of patient-proposed healthcare services with dabrafenib and trametinib for BRAF V600 mutant pediatric glioma; https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs071210071	A7
269	JPRN-UMIN000000545	Phase II study of reduced-dose craniospinal irradiation and combination chemotherapy in treating pediatric patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000000661	A1
270	JPRN-UMIN000000546	Phase II study of combination chemotherapy and high-dose chemotherapy in treating young children with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumors; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000000663	A7
271	JPRN-UMIN000000760	Phase I clinical trial of pan-HLA type personalized peptide vaccine for advanced pediatric malignant glioma patients; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000000855	A7
272	JPRN-UMIN000002397	Phase II study of combination chemotherapy in treating pediatric patients with newly diagnosed intracranial germinoma; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002942	A7
273	JPRN-UMIN000002398	Phase II study of intensive chemotherapy in treating pediatric patients with newly diagnosed cranial nongerminomaous germ cell tumor; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002943	A7
274	JPRN-UMIN000005528	A clinical study of Bevacizumab therapy in combination with chemotherapeutic drugs for children with recurrent glioma; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000006556	A7
275	JPRN-UMIN000013257	Phase I clinical trial of WT1 peptide-based vaccine combined with Temozoromide for pediatric patients with malignant glioma.; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015466	A7
276	JPRN-UMIN000013258	Phase II clinical trial of WT1 peptide-based vaccine for pediatric patients with recurrent malignant glioma; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000015460	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
277	JPRN-UMIN000014488	Pilot study of multimodality treatment based on a new risk stratification in patients with medulloblastoma; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016691	A7
278	JPRN-UMIN000014490	Pilot study of multiagent chemotherapy with intrathecal chemotherapy and delayed local radiotherapy in patients with atypical teratoid/rhabdoid tumors.; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000016692	A7
279	JPRN-UMIN000019063	The Proteomics of hypothalamic obese after treatment of brain tumor; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022043	A7
280	JPRN-UMIN000022607	Phase 2a study of peptide cocktail vaccine for patients with refractory pediatric central nervous system tumor; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025021	A7
281	JPRN-UMIN000023803	Phase II clinical trial of multidisciplinary therapy using risk classification based on residual tumor volume and WHO grading for pediatric ependymoma patients (JCCG EPN1501); https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000027426	A7
282	JPRN-UMIN000030883	Photodynamic Therapy (PDT) for malignant brain tumor in children.; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035260	A7
283	JPRN-UMIN000031312	Phase 1/2 clinical trial of immunotherapy with fusions of tumor cells and dendritic cells for pediatric refractory brain tumor; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035722	A7
284	JPRN-UMIN000032774	Phase 2a study of peptide cocktail vaccine and interferon-beta for patients with refractory pediatric central nervous system tumor; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037366	A7
285	JPRN-UMIN000035107	The efficacy of dexmedetomidine-based monitored-anaesthesia care for pediatric gamma knife radiosurgery; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040016	A7
286	JPRN-UMIN000039715	Feasibility, safety, and efficacy of pediatric constraint-induced movement therapy for patients with upper extremity hemiparesis; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039872	A7
287	JPRN-UMIN000044358	Feasibility of awake surgery in children; https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000050665	A7
288	NCT00001502	A Pediatric Phase I Trial of RMP-7 and Carboplatin in Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001502	A7
289	NCT00001565	Phase I and Pharmacokinetic Trial of Phenylbutyrate Given as a Continuous Infusion in Pediatric Patients With Refractory Malignancy; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001565	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
290	NCT00001573	A Phase I Study of SU101 in Pediatric Patients With Refractory Malignancy; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001573	A7
291	NCT00001574	A Pilot Study of 1H-Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging in Pediatric Patients With Primary and Metastatic Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00001574	A7
292	NCT00001686	Evaluation, Treatment, and Natural History of Children and Young Adults With Cancer or Rare Diseases; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00001686	A7
293	NCT00001807	(1)H-Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopic Imaging of the Brain in Patients Who Receive Neurotoxic Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00001807	A7
294	NCT00002463	Combination Chemotherapy in Treating Children With Astrocytomas and Primitive Neuroectodermal Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002463	A7
295	NCT00002472	Cisplatin and Etoposide Prior to Radiation Therapy in Treating Patients With CNS Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002472	A7
296	NCT00002485	Development of Strategies to Increase Enrollment in Clinical Trials for Children With Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002485	A7
297	NCT00002543	Gallium Nitrate in Treating Children With Brain Tumor, Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma, Non-Hodgkin's Lymphoma, or Refractory Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002543	A7
298	NCT00002594	Combination Chemotherapy Followed by Bone Marrow and/or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Recurrent Medulloblastoma or CNS Germ Cell Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002594	A1
299	NCT00002608	Combination Chemotherapy and Tamoxifen in Treating Patients With Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002608	A7
300	NCT00002619	Chemotherapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme or Brain Stem Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002619	A7
301	NCT00002620	Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002620	A1
302	NCT00002639	Suramin in Treating Patients With Recurrent Primary Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002639	A7
303	NCT00002647	Photodynamic Therapy With Porfimer Sodium in Treating Patients With Refractory Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002647	A7
304	NCT00002749	Carboplatin in Patients With Progressive Gliomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002749	A7
305	NCT00002750	Melphalan in Patients With Neoplastic Meningitis; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002750	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
306	NCT00002752	Radiolabeled Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Primary or Metastatic Brain Cancers; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002752	A7
307	NCT00002753	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Recurrent Gliomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002753	A7
308	NCT00002754	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Primary or Metastatic Melanoma or Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002754	A7
309	NCT00002825	Docetaxel in Treating Children With Recurrent Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002825	A1
310	NCT00002840	Radiation Therapy With and Without Combination Chemotherapy in Patients With Resected Anaplastic Oligodendroglioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002840	A1
311	NCT00002875	Radiation Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Children With Medulloblastoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002875	A1
312	NCT00002931	Combination Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Relapsed Germ Cell Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00002931	A1
313	NCT00002944	Combination Chemotherapy in Treating Children With Progressive Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002944	A1
314	NCT00003015	Carboplatin Plus Vincristine in Treating Children and Adolescents With Low Grade Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003015	A7
315	NCT00003022	Monoclonal Antibody Therapy in Treating Patients With Leptomeningeal Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003022	A7
316	NCT00003073	Chemotherapy in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Meningeal Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003073	A7
317	NCT00003096	Gene Testing to Help in the Diagnosis and Treatment of Childhood Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003096	A7
318	NCT00003141	Chemotherapy Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Infants With Malignant Brain or Spinal Cord Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003141	A7
319	NCT00003203	Carboplatin and Vincristine Plus Radiation Therapy Followed By Adjuvant Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed CNS Embryonal Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003203	A1
320	NCT00003211	Chemotherapy, Radiation Therapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Newly Diagnosed Medulloblastoma or Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003211	A1
321	NCT00003234	Vinorelbine in Treating Children With Recurrent or Refractory Cancers; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003234	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
322	NCT00003241	Phenylacetate in Treating Children With Recurrent or Progressive Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003241	A7
323	NCT00003273	Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003273	A7
324	NCT00003458	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003458	A1
325	NCT00003459	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Brain Stem Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003459	A1
326	NCT00003466	Temozolomide in Treating Patients With Progressive Low-Grade Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003466	A7
327	NCT00003468	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Low-Grade Astrocytoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003468	A1
328	NCT00003476	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Primary Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003476	A1
329	NCT00003477	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Visual Pathway Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003477	A1
330	NCT00003479	Antineoplaston Therapy in Treating Patients With Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003479	A1
331	NCT00003535	Antineoplaston Therapy in Treating Children With Recurrent or Refractory High-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003535	A1
332	NCT00003564	Procarbazine and Isotretinoin in Treating Patients With Recurrent Primary Malignant Gliomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003564	A7
333	NCT00003573	Etoposide Plus Radiation Therapy Followed by Combination Chemotherapy in Treating Children With Newly Diagnosed Advanced Medulloblastoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003573	A1
334	NCT00003625	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003625	A7
335	NCT00003765	O6-benzylguanine and Carmustine in Treating Children With Refractory CNS Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003765	A1
336	NCT00003846	Radiation Therapy, Chemotherapy, and Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Primitive Neuroectodermal Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003846	A7
337	NCT00003859	Surgery Plus Radiation Therapy With or Without Chemotherapy in Treating Children With Primitive Neuroectodermal Tumors of the CNS; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003859	A7
338	NCT00003909	Motexafin Gadolinium Plus Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003909	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
339	NCT00003916	Standard Radiation Therapy With or Without Stereotactic Radiation Therapy in Treating Patients With Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003916	A1
340	NCT00003926	Amifostine to Protect From Side Effects of PSCT in Treating Patients With Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00003926	A7
341	NCT00003935	Combination Chemotherapy Plus Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00003935	A1
342	NCT00004068	Irinotecan Followed by Radiation Therapy and Temozolomide in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Tumor; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004068	A1
343	NCT00004078	Irinotecan in Treating Children With Refractory Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004078	A7
344	NCT00004200	Prinomastat Plus Temozolomide Following Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004200	A7
345	NCT00004212	DX-8951f in Treating Children With Advanced Solid Tumors or Lymphomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004212	A7
346	NCT00004224	Combination Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Children With Localized Ependymoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004224	A7
347	NCT00005084	Magnetic Resonance Imaging in Treating Children With Progressive Low-Grade Astrocytoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005084	A7
348	NCT00005590	Levofloxacin to Prevent Infection Following Chemotherapy in Treating Patients With Solid Tumors or Lymphoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005590	A7
349	NCT00005602	Radiation Therapy Plus Carboplatin and Lobaridimil in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Gliomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005602	A7
350	NCT00005796	Combination Chemotherapy Plus Gene Therapy in Treating Patients With CNS Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005796	A7
351	NCT00005811	Topotecan Hydrochloride in Treating Children With Meningeal Cancer That Has Not Responded to Previous Treatment; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005811	A7
352	NCT00005952	Temozolomide Plus Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Children With Newly Diagnosed Malignant Glioma or Recurrent CNS or Other Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005952	A7
353	NCT00005955	Temozolomide Followed by Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Malignant CNS Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00005955	A7
354	NCT00006024	Temozolomide Plus Lomustine Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With High-Grade Malignant Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006024	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
355	NCT00006102	Rebeccamycin Analogue in Treating Children With Solid Tumors or Non-Hodgkin's Lymphoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006102	A1
356	NCT00006119	Hydroxyurea in Treating Patients With Recurrent and/or Unresectable Meningioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00006119	A7
357	NCT00006246	Busulfan in Treating Children and Adolescents With Refractory CNS Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006246	A1
358	NCT00006247	SU5416 in Treating Children With Recurrent or Progressive Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006247	A1
359	NCT00006258	Combination Chemotherapy Followed by Radiation Therapy in Treating Patients With Medulloblastoma, Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor, or Ependymoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006258	A1
360	NCT00006263	Carboplatin, Temozolomide, and Filgrastim in Treating Patients With Newly Diagnosed or Recurrent High-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00006263	A7
361	NCT00006342	Genetic Study in Patients Receiving Treatment for Hodgkin's Disease or Childhood Brain Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00006342	A7
362	NCT00006450	Phenylbutyrate to Treat Children With Progressive or Recurrent Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006450	A7
363	NCT00006461	Combination Chemotherapy Followed by Second-Look Surgery and Radiation Therapy in Treating Children With Nonmetastatic Medulloblastoma or Primitive Neuroectodermal Tumor; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00006461	A1
364	NCT00007813	Peripheral Stem Cell Transplantation Plus Chemotherapy in Treating Patients With Malignant Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00007813	A7
365	NCT00009035	Natural History of Patients With Brain and Spinal Cord Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00009035	A7
366	NCT00010101	Genetic Study of Brain Tumors in Young Children; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00010101	A7
367	NCT00010114	Genetic Study of Newly Diagnosed Central Nervous System Tumors in Young Children; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00010114	A7
368	NCT00011414	Phase I Trial of Tariquidar (XR9576) in Combination With Doxorubicin, Vinorelbine, or Docetaxel in Pediatric Patients With Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00011414	A1
369	NCT00012181	Flavopiridol in Treating Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Lymphomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00012181	A7
370	NCT00014573	Chemotherapy and Vaccine Therapy Followed by Bone Marrow or Peripheral Stem Cell Transplantation and Interleukin-2 in Treating Patients With Recurrent or Refractory Brain Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00014573	A7
371	NCT00015899	SCH 66336 in Treating Children With Recurrent or Progressive Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00015899	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
372	NCT00019422	Lobradimil and Carboplatin in Treating Children With Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00019422	A1
373	NCT00019630	Liposomal Doxorubicin in Treating Children With Refractory Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00019630	A7
374	NCT00020150	Temozolomide and O6-benzylguanine in Treating Children With Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00020150	A7
375	NCT00021229	Imatinib Mesylate With or Without Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00021229	A1
376	NCT00022360	Taurolidine in Treating Patients With Recurrent or Progressive Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00022360	A7
377	NCT00024258	Arsenic Trioxide in Treating Patients With Advanced Neuroblastoma or Other Childhood Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00024258	A1
378	NCT00024336	Radiation Therapy and Tamoxifen in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00024336	A7
379	NCT00025077	Combination Chemotherapy, Surgery or Radiation Therapy, and Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Patients With Recurrent Medulloblastoma or Primitive Neuroectodermal and Pineal Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025077	A7
380	NCT00025311	Topotecan in Treating Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Cancer That is Metastatic to the Lining Around the Brain; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025311	A7
381	NCT00025558	Combination Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Transplantation or Bone Marrow Transplantation in Treating Patients With Brain Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00025558	A7
382	NCT00027846	Observation or Radiation Therapy and/or Chemotherapy and Second Surgery in Treating Children Who Have Undergone Surgery for Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00027846	A1
383	NCT00028795	Chemotherapy and Radiation Therapy After Surgery in Treating Children With Newly Diagnosed Astrocytoma, Glioblastoma Multiforme, Gliosarcoma, or Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00028795	A7
384	NCT00030108	Ixabepilone in Treating Young Patients With Solid Tumors or Leukemia That Haven't Responded to Therapy; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00030108	A1
385	NCT00031538	Genetic Analysis of Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00031538	A7
386	NCT00031577	Paclitaxel Plus Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00031577	A7
387	NCT00031590	Low-Dose Radiation and Combination Chemotherapy Following Surgery in Children With Newly Diagnosed Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00031590	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
388	NCT00031928	Mafofosamide in Treating Patients With Progressive or Refractory Meningeal Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00031928	A7
389	NCT00036569	A Phase II Study of Pegylated Interferon Alfa 2b (PEG-Intron(Trademark)) in Children With Diffuse Pontine Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00036569	A1
390	NCT00036959	ABT-751 in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00036959	A7
391	NCT00038389	Study of Vioxx and Radiation Therapy for Brainstem Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00038389	A7
392	NCT00040911	Electroacupuncture in Treating Delayed Nausea and Vomiting in Patients Receiving Chemotherapy For Newly Diagnosed Childhood Sarcoma, Neuroblastoma, Nasopharyngeal Cancer, Germ Cell Tumors, or Hodgkin Lymphoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00040911	A7
393	NCT00042367	Study of Systemic and Spinal Chemotherapy Followed by Radiation for Infants With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00042367	A1
394	NCT00042445	Brain Neoplasms, Leukemia and Petrochemical Exposures; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00042445	A7
395	NCT00042991	Gefitinib and Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00042991	A1
396	NCT00045721	Carmustine Implants and O(6)-Benzylguanine in Treating Children With Recurrent Malignant Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00045721	A7
397	NCT00047177	Oxaliplatin in Treating Children With Recurrent or Refractory Medulloblastoma, Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor, or Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00047177	A1
398	NCT00047320	Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Second-Look Surgery Followed by Radiation Therapy With or Without Peripheral Stem Cell Transplantation in Treating Patients With Intracranial Germ Cell Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00047320	A1
399	NCT00049023	Radiolabeled Octreotide in Treating Children With Advanced or Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00049023	A7
400	NCT00052624	Immunotoxin Therapy in Treating Children With Progressive or Recurrent Glioblastoma Multiforme or Anaplastic Astrocytoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00052624	A7
401	NCT00052780	Temozolomide and O6-Benzylguanine in Treating Children With Recurrent Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00052780	A7
402	NCT00053040	Immunotoxin Therapy in Treating Children With Recurrent Malignant Gliomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00053040	A7
403	NCT00053118	Chemotherapy and Stem Cell Transplantation in Treating Children With Central Nervous System Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00053118	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
404	NCT00053872	Radiation Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Children With Medulloblastoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00053872	A7
405	NCT00053963	FR901228 in Treating Children With Refractory or Recurrent Solid Tumors or Leukemia; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00053963	A7
406	NCT00058370	Intrathecal Radioimmunotherapy, Radiation Therapy, and Chemotherapy After Surgery in Treating Patients With Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00058370	A1
407	NCT00063973	Cilengitide in Treating Children With Refractory Primary Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00063973	A7
408	NCT00066248	Cyproheptadine and Megestrol in Preventing Weight Loss in Children With Cachexia Caused By Cancer or Cancer Treatment; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00066248	A7
409	NCT00067821	Comparison of PET and Proton MRS Imaging to Evaluate Pediatric Brain Tumor Activity; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00067821	A7
410	NCT00069940	Vaccine Therapy and Sargramostim in Treating Patients With Sarcoma or Brain Tumor; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00069940	A7
411	NCT00070096	Ixabepilone in Treating Patients With Advanced Cisplatin-Refractory Germ Cell Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00070096	A7
412	NCT00070525	Tipifarnib in Treating Young Patients With Recurrent or Progressive High-Grade Glioma, Medulloblastoma, Primitive Neuroectodermal Tumor, or Brain Stem Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00070525	A7
413	NCT00074334	TP-38 Toxin in Treating Young Patients With Recurrent or Progressive Supratentorial High-Grade Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00074334	A7
414	NCT00077207	Carboplatin, Vincristine, and Temozolomide in Treating Children With Progressive and/or Symptomatic Low-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00077207	A1
415	NCT00077454	Erlotinib and Temozolomide in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00077454	A7
416	NCT00078988	High-Dose Chemotherapy Plus Autologous Stem Cell Transplantation Compared With Intermediate-Dose Chemotherapy Plus Autologous Stem Cell Transplantation With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Recurrent High-Grade Gliomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00078988	A7
417	NCT00079339	Tipifarnib and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Brainstem Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00079339	A1
418	NCT00084838	Chemotherapy Combined With Radiation Therapy for Newly Diagnosed CNS AT/RT; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00084838	A1
419	NCT00085098	Radiation Therapy Compared With Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Primary Central	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Nervous System (CNS) Germ Cell Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00085098	
420	NCT00085202	Treatment of Patients With Newly Diagnosed Medulloblastoma, Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor, or Atypical Teratoid Rhabdoid Tumor; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00085202	A1
421	NCT00085735	Comparison of Radiation Therapy Regimens in Combination With Chemotherapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Standard-Risk Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00085735	A1
422	NCT00091182	Oxaliplatin in Treating Young Patients With Recurrent Solid Tumors That Have Not Responded to Previous Treatment; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00091182	A7
423	NCT00095771	Arsenic Trioxide and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Gliomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00095771	A7
424	NCT00095940	Lapatinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00095940	A1
425	NCT00098761	VNP40101M in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Primary Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00098761	A1
426	NCT00098865	Thalidomide and Temozolomide in Relapsed or Progressive CNS Disease or Neuroblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00098865	A1
427	NCT00100802	Radiation Therapy, Temozolomide, and Lomustine in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00100802	A1
428	NCT00100880	Lenalidomide in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory CNS Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00100880	A1
429	NCT00101270	Oxaliplatin and Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors or Lymphomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00101270	A7
430	NCT00105560	Proton Beam Radiation Therapy in Treating Young Patients Who Have Undergone Biopsy or Surgery for Medulloblastoma or Pineoblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00105560	A1
431	NCT00107185	Vaccine Therapy in Treating Young Patients Who Are Undergoing Surgery for Malignant Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00107185	A7
432	NCT00107458	Valproic Acid in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or CNS Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00107458	A1
433	NCT00107471	Topotecan, G-CSF, and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00107471	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
434	NCT00112619	Topotecan in Treating Young Patients With Neoplastic Meningitis Due to Leukemia, Lymphoma, or Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00112619	A7
435	NCT00123760	Study of 18F-Fluorodeoxyglucose (FluGlucScan) in Patients With Cancer or Suspected Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00123760	A7
436	NCT00124657	Erlotinib and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00124657	A1
437	NCT00132158	ZD1839 and Oral Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00132158	A1
438	NCT00138216	Temozolomide, Vincristine, and Irinotecan in Treating Young Patients With Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00138216	A1
439	NCT00141765	Study of High-Dose Chemotherapy With Bone Marrow or Stem Cell Transplant for Rare Poor-Prognosis Cancers; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00141765	A1
440	NCT00147160	Phase II Cisplatin + Temozolomide in Malignant Glial Tumours in Children and Adolescents; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00147160	A7
441	NCT00152126	Chemotherapy With CD133+ Select Autologous Hematopoietic Stem Cells for Children With Solid Tumors and Lymphomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00152126	A7
442	NCT00165542	A-protein Levels in Adult and Pediatric Brain Tumor Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00165542	A4
443	NCT00178386	Comparison of Educational Services and Outcomes for Patients Treated for Childhood Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00178386	A7
444	NCT00179881	Thalomid and Carboplatin for the Treatment of Pediatric Brain Stem Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00179881	A7
445	NCT00179907	A Phase I/II Study of the Photon Radiosurgery System; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00179907	A7
446	NCT00180791	High Risk Primitive Neuroectodermal (PNET) Brain Tumors in Childhood; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180791	A7
447	NCT00180947	Study of Vinorelbine and Cyclofosfamide Among Patients With Refractory Tumours or in Relapse; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00180947	A7
448	NCT00187174	Everolimus for Treating Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00187174	A7
449	NCT00187226	A Study for Image-Guided Radiation Therapy in Pediatric Brain Tumors and Side Effects; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00187226	A1
450	NCT00213278	Phase 2 Study of Vinblastine in Children With Recurrent or Refractory Low Grade Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00213278	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
451	NCT00213876	Research of Molecular and Metabolic Markers in Oligodendrogliomas Comparatively to Other Brain Tumours; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00213876	A7
452	NCT00217412	Vorinostat With or Without Isotretinoin in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors, Lymphoma, or Leukemia; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00217412	A7
453	NCT00229801	Evaluation of Kidney Function in Children With Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00229801	A7
454	NCT00229814	Study of Brain Tumors (Tectal Tumors) Using Magnetic Resonance Imaging; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00229814	A7
455	NCT00238173	Acetylcysteine, Mannitol, Combination Chemotherapy, and Sodium Thiosulfate in Treating Children With Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00238173	A7
456	NCT00238264	Radiation Therapy in Treating Young Patients With Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00238264	A1
457	NCT00253487	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Younger Patients Who Are Undergoing an Autologous Stem Cell Transplant for Newly Diagnosed Gliomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00253487	A7
458	NCT00258453	Observation of Young Patients Who Are Undergoing Surgery for Craniopharyngioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00258453	A4
459	NCT00272870	Treatment of Newly Diagnosed Brain Tumors With Chemotherapy and Radiation Using Cells Modified for Chemoprotection and an Experimental Drug to Decrease the Tumor Cell Resistance to Chemotherapy; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00272870	A7
460	NCT00274911	Radiation Therapy Followed By Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00274911	A7
461	NCT00275002	O6-Benzylguanine and Temozolomide in Treating Young Patients With Recurrent or Progressive Gliomas or Brain Stem Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00275002	A1
462	NCT00276640	Radiation Therapy or Combination Chemotherapy in Treating Patients With Clinically or Radiologically Progressive Low-Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00276640	A1
463	NCT00276666	Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Metastatic Medulloblastoma Who Have Undergone Surgery; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00276666	A7
464	NCT00276718	Etoposide, Carboplatin, and Bleomycin in Treating Young Patients Undergoing Surgery For Malignant Germ Cell Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00276718	A7
465	NCT00278239	Quality of Life in Patients Who Have Undergone Previous Treatment for Primitive Neuroectodermal Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00278239	A7
466	NCT00278252	Etoposide in Treating Young Patients With Relapsed Ependymoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00278252	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
467	NCT00278278	Combination Chemotherapy and Radiation Therapy With or Without Methotrexate in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Gliomas; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00278278	A1
468	NCT00281905	Combination Chemotherapy With or Without Radiation Therapy in Treating Children With Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281905	A7
469	NCT00281944	Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Advanced Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281944	A7
470	NCT00287924	High-Dose Methotrexate in Treating Young Patients With Residual Ependymoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00287924	A7
471	NCT00303810	Radiation Therapy and Combination Chemotherapy in Treating Young Patients With Medulloblastoma, Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumor, or Ependymoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00303810	A1
472	NCT00303940	Talabostat Combined With Temozolomide or Carboplatin in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Brain Tumors or Other Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00303940	A7
473	NCT00308165	Safety Study of Intracerebral Topotecan for Recurrent Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00308165	A7
474	NCT00313521	Thiotepa and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Malignant Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00313521	A7
475	NCT00323076	[18]F-FAZA PET Imaging Study in Patients With Cancer of the Head & Neck, Lung, Renal Cell, Brain, Lymphoma and Neuroendocrine Tumours; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00323076	A4
476	NCT00326664	AZD2171 in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Primary CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00326664	A7
477	NCT00331526	Cellular Adoptive Immunotherapy in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00331526	A1
478	NCT00336024	Combination Chemotherapy Followed By Peripheral Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Supratentorial Primitive Neuroectodermal Tumors or High-Risk Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00336024	A1
479	NCT00336531	Efficacy of Prophylactic Itraconazole in High-Dose Chemotherapy and Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00336531	A4
480	NCT00349024	Polyvinylpyrrolidone-Sodium Hyaluronate Gel in Reducing Pain From Oral Mucositis in Young Patients With Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00349024	A7
481	NCT00352495	Vinblastine and Carboplatin in Treating Young Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Low-Grade Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00352495	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
482	NCT00357253	Capecitabine and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed, Nonmetastatic Brain Stem Glioma or High-Grade Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00357253	A7
483	NCT00357500	Etoposide, Cyclophosphamide, Thalidomide, Celecoxib, and Fenofibrate in Relapsed or Progressive Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00357500	A1
484	NCT00360945	Cisplatin and Temozolomide in Treating Young Patients With Malignant Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00360945	A7
485	NCT00363272	Ispinesib in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00363272	A7
486	NCT00378235	Phase I/II Trial of Intracerebral IL13-PE38QQR Infusions in Pediatric Patients With Recurrent Malignant Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00378235	A7
487	NCT00381797	Bevacizumab and Irinotecan in Treating Young Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Glioma, Medulloblastoma, Ependymoma, or Low Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00381797	A1
488	NCT00386919	Short Course of Radiation for Gliomas in Elderly Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00386919	A7
489	NCT00387790	Motexafin Gadolinium and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00387790	A1
490	NCT00389584	Irinotecan and Whole-Brain Radiation Therapy in Treating Patients With Brain Metastases From Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00389584	A7
491	NCT00392327	Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated, High-Risk Medulloblastoma/PNET; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00392327	A1
492	NCT00392886	Combination Chemotherapy With or Without Etoposide Followed By an Autologous Stem Cell Transplant in Treating Young Patients With Previously Untreated Malignant Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00392886	A1
493	NCT00404495	Combination of Irinotecan and Temozolomide in Children With Brain Tumors.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00404495	A1
494	NCT00407433	Clinical Studies of Gemcitabine-Oxaliplatin; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00407433	A7
495	NCT00411619	Everolimus (RAD001) Therapy of Giant Cell Astrocytoma in Patients With Tuberous Sclerosis Complex; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00411619	A1
496	NCT00416923	Intrathecal Rituximab in Treating Patients With Recurrent CNS Lymphoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00416923	A1
497	NCT00418327	Safety Study of Tarceva in Children With Refractory and Relapsed Malignant Brain Tumors and Newly Diagnosed Brain Stem Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00418327	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
498	NCT00452868	Donepezil in Treating Young Patients With Primary Brain Tumors Previously Treated With Radiation Therapy to the Brain; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00452868	A1
499	NCT00452959	Intracerebral Clysis in Treating Patients With Recurrent Primary Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00452959	A7
500	NCT00456612	Radiosurgery for Glioblastoma Multiforme; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00456612	A1
501	NCT00458731	Bevacizumab and Cediranib Maleate in Treating Patients With Metastatic or Unresectable Solid Tumor, Lymphoma, Intracranial Glioblastoma, Gliosarcoma or Anaplastic Astrocytoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00458731	A7
502	NCT00458744	Talotrexin in Treating Young Patients With Recurrent Solid Tumors or Leukemia That is Recurrent or Does Not Respond to Treatment; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00458744	A7
503	NCT00472017	Vandetanib and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Newly Diagnosed Diffuse Brainstem Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00472017	A7
504	NCT00477503	Nuclear Imaging of Human CSF Flow Using Ga-67 Citrate and In-111 DTPA; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00477503	A7
505	NCT00498719	Cognitive Training in Attenuating Attention Deficits/Child Treatment for Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00498719	A7
506	NCT00503724	Enzastaurin in Treating Young Patients With Refractory Primary CNS Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00503724	A7
507	NCT00504660	6-TG, Capecitabine and Celecoxib Plus TMZ or CCNU for Anaplastic Glioma Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00504660	A1
508	NCT00513981	High-Dose Methotrexate in Treating Young Patients With Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00513981	A7
509	NCT00514397	Temozolomide and Radiation Therapy in Treating Young Patients With Pontine Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00514397	A7
510	NCT00517959	SCRT Versus Conventional RT in Children and Young Adults With Low Grade and Benign Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00517959	A1
511	NCT00520936	A Study of Pemetrexed in Children With Recurrent Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00520936	A1
512	NCT00528437	Temozolomide, Thiotepa and Carboplatin With Autologous Stem Cell Rescue Followed by 13-cis-retinoic Acid in Patients With Recurrent/Refractory Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00528437	A1
513	NCT00532948	A Study of Xeloda (Capecitabine) Plus Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00532948	A1
514	NCT00551122	Gemcitabine, Paclitaxel, Ifosfamide, and Cisplatin in Treating Patients With Progressive or Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00551122	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
515	NCT00556153	[F-18]Fluoro-DOPA PET Imaging of Brain Tumors in Children; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00556153	A7
516	NCT00561691	Nimotuzumab in Children With Intrinsic Pontine Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00561691	A7
517	NCT00561873	Nimotuzumab in Children With HGG; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00561873	A7
518	NCT00572182	MK0752 in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory CNS Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00572182	A7
519	NCT00575796	Weekly Vinblastine for Chemotherapy Naive Children With Progressive Low Grade Glioma (PLGGs); https://clinicaltrials.gov/show/NCT00575796	A1
520	NCT00576472	Learning Impairments Among Survivors of Childhood Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00576472	A1
521	NCT00592709	Analysis of Brain Tumors Using Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00592709	A7
522	NCT00600054	Phase 2 Study of Nimotuzumab in Pediatric Recurrent Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00600054	A7
523	NCT00601003	Study of Nifurtimox to Treat Refractory or Relapsed Neuroblastoma or Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00601003	A1
524	NCT00602667	Risk-Adapted Therapy for Young Children With Embryonal Brain Tumors, Choroid Plexus Carcinoma, High Grade Glioma or Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00602667	A1
525	NCT00607984	Administration of High Dose Thiotepa and Melphalan With Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplant in Children and Adolescents With Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00607984	A7
526	NCT00621764	Immunogenicity and Safety of ChimeriVax™ Japanese Encephalitis Vaccine in Thai Toddlers and Children; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00621764	A1
527	NCT00623077	MT2004-30: Tomotherapy for Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00623077	A7
528	NCT00624962	Early Enteral Tube Feedings in Children Receiving Chemo for AML/MDS & High Risk Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00624962	A7
529	NCT00629395	Computerized Cognitive Training for Childhood Cancer Survivors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00629395	A7
530	NCT00633958	A Pilot Study of 18F-FLT in Pediatric Patients With Central Nervous System (CNS) Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00633958	A7
531	NCT00634231	A Phase I Study of AdV-tk + Prodrug Therapy in Combination With Radiation Therapy for Pediatric Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00634231	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
532	NCT00638898	Busulfan, Melphalan, Topotecan Hydrochloride, and a Stem Cell Transplant in Treating Patients With Newly Diagnosed or Relapsed Solid Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00638898	A7
533	NCT00643591	Positron Emission Tomography-Computed Tomography (PET-CT) High-grade Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00643591	A7
534	NCT00659334	Imaging of Intravenous (IV) Combindex to Brain, Intra-cerebral Tumors and in Central Nervous System (CNS) Inflammation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00659334	A1
535	NCT00666614	A Pilot Study to Examine Sleep and Fatigue in Pediatric Brain Tumor Patients Hospitalized for High Dose Chemotherapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00666614	A4
536	NCT00679354	Cilengitide in Treating Younger Patients With Recurrent or Progressive High-Grade Glioma That Has Not Responded to Standard Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00679354	A1
537	NCT00683319	Observing Young Patients With Ependymoma Undergoing Standard Combination Chemotherapy; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00683319	A7
538	NCT00693914	Working Memory Performance Among Childhood Brain Tumor Survivors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00693914	A7
539	NCT00716976	Sodium Thiosulfate in Preventing Hearing Loss in Young Patients Receiving Cisplatin for Newly Diagnosed Germ Cell Tumor, Hepatoblastoma, Medulloblastoma, Neuroblastoma, Osteosarcoma, or Other Malignancy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00716976	A1
540	NCT00754286	A Randomized Trial of The Effectiveness of Aromatherapy on Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting in Children With Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00754286	A7
541	NCT00782626	Everolimus (RAD001) for Children With Chemotherapy-Refractory Progressive or Recurrent Low-Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00782626	A1
542	NCT00788125	Dasatinib, Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide in Treating Young Patients With Metastatic or Recurrent Malignant Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00788125	A1
543	NCT00798811	High-dose Chemotherapy With Autologous Stem Cell Rescue in Pediatric High-risk Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00798811	A7
544	NCT00822458	GDC-0449 in Treating Young Patients With Medulloblastoma That is Recurrent or Did Not Respond to Previous Treatment; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00822458	A7
545	NCT00823524	Donor Natural Killer Cells After Donor Stem Cell Transplant in Treating Patients With Advanced Cancer; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00823524	A7
546	NCT00836628	Study of Busulfan for Refractory Central Nervous System (CNS) Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00836628	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
547	NCT00867178	Vorinostat Combined With Isotretinoin and Chemotherapy in Treating Younger Patients With Embryonal Tumors of the Central Nervous System; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00867178	A7
548	NCT00867568	TPI 287 in Patients With Refractory or Recurrent Neuroblastoma or Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00867568	A1
549	NCT00876993	Study of Irinotecan and Bevacizumab With Temozolomide in Refractory/Relapsed Central Nervous System (CNS) Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00876993	A1
550	NCT00879437	Valproic Acid and Radiation Followed by Maintenance Valproic Acid and Bevacizumab in Children With High Grade Gliomas or Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00879437	A1
551	NCT00880061	An Open Label Dose Escalation Safety Study of Convection-Enhanced Delivery of IL13-PE38QQR in Patients With Progressive Pediatric Diffuse Infiltrating Brainstem Glioma and Supratentorial High-grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00880061	A7
552	NCT00883688	Bevacizumab and Lapatinib in Children With Recurrent or Refractory Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00883688	A1
553	NCT00886054	The Prediction of Intracranial Pressure and Clinical Outcome by Transcranial Doppler in Neurocritical Patients; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00886054	A7
554	NCT00890786	A Study of Bevacizumab Therapy in Patients With Newly Diagnosed High-Grade Gliomas and Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00890786	A7
555	NCT00891722	Tumor Tissue, Blood Samples, and Family History in Predicting Tumor Development and Response to Treatment in Young Patients With Low-Grade Glioma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00891722	A7
556	NCT00897286	Study of Stored Tumor Samples in Young Patients With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00897286	A7
557	NCT00897858	Studying Cerebrospinal Fluid Proteins and Angiogenesis Proteins in Young Patients With Newly Diagnosed Central Nervous System Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00897858	A7
558	NCT00898755	Collecting and Storing Tissue From Young Patients With Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00898755	A7
559	NCT00899834	DNA Analysis of Tumor Tissue Samples From Patients With Diffuse Brain Stem Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00899834	A7
560	NCT00901849	Tarceva/Rapamycin for Children With Low-grade Gliomas With or Without Neurofibromatosis Type 1 (NF1); http://clinicaltrials.gov/show/NCT00901849	A7
561	NCT00907244	Arterial Spin Labeling Perfusion Magnetic Resonance (MR) Imaging in Pediatric Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00907244	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
562	NCT00918320	Studies of Temozolomide in Combination With Topotecan in Refractory and Relapsed Paediatric Solid Tumours; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00918320	A7
563	NCT00919750	Collecting and Storing Blood and Brain Tumor Tissue Samples From Children With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00919750	A7
564	NCT00920738	Metabolic Syndrome in Childhood Cancer Survivors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00920738	A7
565	NCT00923650	Informed Consent in Pediatric Cancer Trials; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00923650	A7
566	NCT00924196	Natural History Study of Patients With Neurofibromatosis Type I; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00924196	A1
567	NCT00929903	Pazopanib Hydrochloride in Treating Young Patients With Solid Tumors That Have Relapsed or Not Responded to Treatment; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00929903	A1
568	NCT00935545	Study of Peptide Vaccination With Tumor Associated Antigens Mixed With Montanide in Patients With CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00935545	A7
569	NCT00945828	Assessing the Effectiveness of Individual Education Plans for Childhood Cancer Survivors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00945828	A7
570	NCT00946335	ABT-888 and Temozolomide in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory CNS Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00946335	A7
571	NCT00961922	Pediatric Research on Improving Speed, Memory and Attention; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00961922	A7
572	NCT00974987	Boron Neutron Capture Therapy, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00974987	A1
573	NCT00978562	DSC-MRI With Ferumoxytol and DCE-MRI With Gadolinium in Imaging Vascular Properties in Younger Patients With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00978562	A1
574	NCT00990496	A Study Using Allogenic-Cytomegalovirus (CMV) Specific Cells for Glioblastoma Multiforme (GBM); https://clinicaltrials.gov/show/NCT00990496	A7
575	NCT00994071	A Phase I Study of ABT-888, an Oral Inhibitor of Poly(ADP-ribose) Polymerase and Temozolomide in Children With Recurrent/Refractory CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT00994071	A7
576	NCT00994500	Vorinostat and Bortezomib in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors and Lymphoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT00994500	A7
577	NCT00996450	Educational Follow-up in a Cohort of Children at the Royal Marsden Hospital (RMH); https://clinicaltrials.gov/show/NCT00996450	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
578	NCT00996723	Clinical Trial Evaluating the Combination of Vandetanib and Dasatinib During and After Radiation Therapy (RT) in Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG); http://clinicaltrials.gov/show/NCT00996723	A7
579	NCT01004523	Study of Tissue and Blood Samples From Patients With Low-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01004523	A7
580	NCT01012609	External Beam Radiation Therapy and Cetuximab Followed by Irinotecan and Cetuximab for Children and Young Adults With Newly Diagnosed Diffuse Pontine Tumors and High-Grade Astrocytomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01012609	A1
581	NCT01032070	Erlotinib Versus Oral Etoposide in Patients With Recurrent or Refractory Pediatric Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01032070	A1
582	NCT01058850	Phase I Rindopepimut After Conventional Radiation in Children w/ Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01058850	A7
583	NCT01063114	Proton Beam Radiotherapy for Medulloblastoma and Pineoblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01063114	A1
584	NCT01067196	Outcomes Study of Late Effects After Proton RT for Pediatric Tumors of the Brain, Head, and Neck; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01067196	A7
585	NCT01076530	Vorinostat and Temozolomide in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Primary Brain Tumors or Spinal Cord Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01076530	A1
586	NCT01088035	Carboplatin as a Radiosensitizer in Treating Childhood Ependymoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01088035	A7
587	NCT01088763	Gamma-Secretase Inhibitor RO4929097 in Treating Young Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, CNS Tumors, Lymphoma, or T-Cell Leukemia; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01088763	A7
588	NCT01089101	Selumetinib in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Low Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01089101	A1
589	NCT01096368	Maintenance Chemotherapy or Observation Following Induction Chemotherapy and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01096368	A1
590	NCT01100658	Effects of Methylphenidate on Attention Deficits in Childhood Cancer Survivors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01100658	A1
591	NCT01102998	Assessment of Sleep Complaints in Brain Tumor Survivors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01102998	A7
592	NCT01106794	Molecular Analysis of Samples From Patients With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma and Brainstem Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01106794	A4
593	NCT01115777	Prospective Assessment of Quality of Life (QOL) in Pediatric Patients Treated With Radiation Therapy for Brain Tumors and Non-	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		central Nervous System (Non-CNS) Malignancies; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01115777	
594	NCT01117155	A Pilot Study Evaluating 18F-L-Thymidine (FLT) PET Imaging in Children With Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01117155	A7
595	NCT01117168	Enrollment on the Childhood Cancer Research Network (CCRN) of the Children s Oncology Group; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01117168	A7
596	NCT01118377	A Study of Capecitabine (Xeloda®) and Concomitant Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Brainstem Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01118377	A1
597	NCT01125800	A Phase I Dose Finding and Safety Study of Oral LDE225 in Children and a Phase II Portion to Assess Preliminary Efficacy in Recurrent or Refractory MB; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01125800	A1
598	NCT01130077	A Pilot Study of Glioma Associated Antigen Vaccines in Conjunction With Poly-ICLC in Pediatric Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01130077	A1
599	NCT01130623	A Phase I Study of Pazopanib as a Single Agent for Children With Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01130623	A7
600	NCT01135550	Low Dose Versus Usual Dose Dexamethasone for Symptom Control in Children Undergoing Cranial or Craniospinal Radiation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01135550	A7
601	NCT01135563	Study of Vinblastine and Sirolimus in Children With Recurrent/Refractory Solid Tumours Including CNS Tumours; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01135563	A1
602	NCT01145170	Nimotuzumab and Radiotherapy in Pediatric Patients With Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01145170	A7
603	NCT01158300	PTC299 in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Primary Central Nervous System Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01158300	A7
604	NCT01158651	Everolimus for Children With NF1 Chemotherapy-Refractory Radiographic Progressive Low Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01158651	A1
605	NCT01164189	Bevacizumab in Recurrent Grade II and III Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01164189	A1
606	NCT01165333	Cilengitide in Combination With Irradiation in Children With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01165333	A7
607	NCT01170000	Timely End-of-Life Communication to Parents of Children With Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01170000	A7
608	NCT01172964	A Pilot Feasibility Study of Oral 5-Fluorocytosine and Genetically-Modified Neural Stem Cells Expressing E.Coli Cytosine Deaminase for Treatment of Recurrent High Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01172964	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
609	NCT01174537	New Castle Disease Virus (NDV) in Glioblastoma Multiforme (GBM), Sarcoma and Neuroblastoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01174537	A7
610	NCT01180881	Neurobehavioral Functioning in Pediatric Brain Tumor Patients After Proton Beam Radiation Treatment; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01180881	A1
611	NCT01182350	Molecularly Determined Treatment of Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas (DIPG); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01182350	A1
612	NCT01182883	A Phase I Study of IMC-A12 in Combination With Temsirolimus in Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01182883	A7
613	NCT01188096	A Trial of Poly-ICLC in the Management of Recurrent Pediatric Low Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01188096	A7
614	NCT01189266	Vorinostat and Radiation Therapy Followed by Maintenance Therapy With Vorinostat in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01189266	A1
615	NCT01201850	The Role of Bevacizumab in the Treatment of Radiation Necrosis in Children With Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01201850	A1
616	NCT01204450	Temsirolimus and Valproic Acid in Treating Young Patients With Relapsed Neuroblastoma, Bone Sarcoma, or Soft Tissue Sarcoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01204450	A7
617	NCT01213407	Dendritic Cell Cancer Vaccine for High-grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01213407	A1
618	NCT01217437	Temozolomide and Irinotecan Hydrochloride With or Without Bevacizumab in Treating Young Patients With Recurrent or Refractory Medulloblastoma or CNS Primitive Neuroectodermal Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01217437	A1
619	NCT01217996	Computerized Intervention for Amelioration of Cognitive Late Effects Among Childhood Cancer Survivors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01217996	A7
620	NCT01222754	Lenalidomide and Radiation Therapy in High Grade Gliomas or Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01222754	A1
621	NCT01222780	To Evaluate the Safety, Activity and Pharmacokinetics of Marqibo in Children and Adolescents With Refractory Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01222780	A7
622	NCT01233479	Biomarkers in Blood Samples From Young Patients With Newly Diagnosed Brain Tumors Undergoing Standard Radiation Therapy and Chemotherapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01233479	A7
623	NCT01233492	Boron Phenylalanine With or Without Mannitol in Treating Patients With Glioblastoma Multiforme; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01233492	A7
624	NCT01236560	Vorinostat, Temozolomide, or Bevacizumab in Combination With Radiation Therapy Followed by Bevacizumab and Temozolomide in	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Young Patients With Newly Diagnosed High-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01236560	
625	NCT01236586	RO4929097 in Children With Relapsed/Refractory Solid or CNS Tumors, Lymphoma, or T-Cell Leukemia; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01236586	A7
626	NCT01239316	Vismodegib in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01239316	A1
627	NCT01244737	FLT-PET Imaging of Brain Tumors in Children; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01244737	A7
628	NCT01247922	Single-agent Erlotinib in Patients Previously Treated With Oral Etoposide in Protocol OSI-774-205; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01247922	A1
629	NCT01259479	Satraplatin in Children and Young Adults With Refractory Solid Tumors Including Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01259479	A7
630	NCT01260103	Phase 3 Study of ANP Therapy vs. TMZ for Optic Pathway Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01260103	A7
631	NCT01263821	Image Guided Therapy in the Treatment of Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01263821	A7
632	NCT01273090	Imetelstat Sodium in Treating Young Patients With Refractory or Recurrent Solid Tumors or Lymphoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01273090	A7
633	NCT01288235	Proton Radiotherapy for Pediatric Brain Tumors Requiring Partial Brain Irradiation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01288235	A7
634	NCT01326104	Vaccine Immunotherapy for Recurrent Medulloblastoma and Primitive Neuroectodermal Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01326104	A1
635	NCT01331135	Aflac ST0901 CHOANOME - Sirolimus in Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01331135	A1
636	NCT01338857	Sorafenib in Children and Young Adults With Recurrent or Progressive Low-Grade Astrocytomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01338857	A4
637	NCT01342237	Tandem High Dose Chemotherapy and Autologous Stem Cell Rescue for High Risk Pediatric Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01342237	A7
638	NCT01346267	Acupressure in Controlling Nausea in Young Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01346267	A7
639	NCT01348607	Methylphenidate HCl or Modafinil in Treating Young Patients With Excessive Daytime Sleepiness After Cancer Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01348607	A1
640	NCT01351337	Functional Monitoring for Motor Pathway in Brain Tumor Surgery Within Eloquent Area; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01351337	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
641	NCT01351870	Hyperfractionated Versus Conventionally Fractionated Radiotherapy in Standard Risk Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01351870	A1
642	NCT01353300	Gene Mutation in Samples From Young Patients With Pleuropulmonary Blastoma Syndrome at Risk for Developing Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01353300	A7
643	NCT01369121	Tolerability Study of Xerecept® in Pediatric Patients; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01369121	A7
644	NCT01381718	Modafinil in Treating Children With Memory and Attention Problems Caused by Cancer Treatment for a Brain Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01381718	A1
645	NCT01386450	AZD6244 in Children With Low-Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01386450	A1
646	NCT01393912	PDGFR Inhibitor Crenolanib in Children/Young Adults With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma or Recurrent High-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01393912	A1
647	NCT01400672	Imiquimod/Brain Tumor Initiating Cell (BTIC) Vaccine in Brain Stem Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01400672	A7
648	NCT01407744	Study of Tumor Samples From Patients With Ependymoma Treated on the Children's Oncology Group ACNS0121 Trial; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01407744	A7
649	NCT01445288	Exploratory Study of Effects of Radiation Therapy in Pediatric Patients With Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01445288	A7
650	NCT01445314	Analysis of Data Collected From Individuals Administered Neurobehavioral Assessments; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01445314	A7
651	NCT01447810	Constraint-Induced Movement Therapy in a Pediatric Oncology Population; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01447810	A7
652	NCT01462695	Sunitinib Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Progressive Malignant Glioma or Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01462695	A1
653	NCT01469247	Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Reirradiation (ReRT); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01469247	A7
654	NCT01483820	Safety and Efficacy Study of TPI-287 in Neuroblastoma and Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01483820	A1
655	NCT01497860	Vinorelbine for Children With Progressive or Recurrent Low-grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01497860	A1
656	NCT01498783	Phase I Study of 5-Fluorouracil in Children and Young Adults With Recurrent Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01498783	A7
657	NCT01502917	Convection-Enhanced Delivery of 124I-Omburtamab for Patients With Non-Progressive Diffuse Pontine Gliomas Previously Treated With External Beam Radiation Therapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01502917	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
658	NCT01503086	Computer Training Program for Younger Patients With a Brain Tumor Who Underwent Radiation Therapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01503086	A7
659	NCT01505569	Auto Transplant for High Risk or Relapsed Solid or CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01505569	A7
660	NCT01510743	Ultrasound Guided Central Vein Catheterization and Complications; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01510743	A7
661	NCT01512147	Dexmedetomidine on Intraoperative Somatosensory and Motor Evoked Potential Monitoring During Neurosurgery in Pediatric Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01512147	A7
662	NCT01514201	Veliparib, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed Diffuse Pontine Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01514201	A1
663	NCT01518413	Dose Escalation Study of Sorafenib and Irinotecan Combination Therapy in Pediatric Patients With Solid Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01518413	A1
664	NCT01528046	Metformin in Children With Relapsed or Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01528046	A7
665	NCT01535183	Irinotecan Combination Chemotherapy for Refractory or Relapsed Brain Tumor in Children and Adolescents; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01535183	A7
666	NCT01538095	Trebananib in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01538095	A7
667	NCT01540175	Immune Reconstitution in Oncology Patients Following Autologous Stem Cell Transplant; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01540175	A7
668	NCT01542736	Concurrent Carboplatin and Reduced Dose Craniospinal Radiation for Medulloblastoma and Primitive Neuroectodermal Tumor (PNET); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01542736	A1
669	NCT01553149	Low-Dose or High-Dose Lenalidomide in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Progressive Pilocytic Astrocytoma or Optic Pathway Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01553149	A1
670	NCT01553175	Studying Gene Expression in Samples From Patients With Rhabdoid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01553175	A7
671	NCT01556178	Blood and Cerebrospinal Fluid for Pediatric Brain Tumor Research; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01556178	A7
672	NCT01572168	Acupuncture for the Treatment of Cancer Related Fatigue; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01572168	A7
673	NCT01574092	Irinotecan in Combination With Cisplatin in Pediatric Patients With Unfavorable Prognosis Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01574092	A7
674	NCT01585389	Studying Gene Expression and Location in Samples From Patients With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01585389	A7
675	NCT01595126	Longitudinal Study of Biomarkers; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01595126	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
676	NCT01595139	MicroRNAs in Patients With Neurofibromatosis Type 1; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01595139	A7
677	NCT01598454	Use of Racotumomab in Patients With Pediatric Tumors Expressing N-glycolylated Gangliosides; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01598454	A1
678	NCT01599052	Social Cognition in Children Treated for a Brain Tumour; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599052	A7
679	NCT01602588	A Randomised Trial Investigating the Additional Benefit of Hydroxychloroquine(HCQ)to Short Course Radiotherapy (SCRT) in Patients Aged 70 Years and Older With High Grade Gliomas (HGG); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01602588	A7
680	NCT01614795	Cixutumumab and Temsirolimus in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Sarcoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01614795	A1
681	NCT01619865	Safety of 68Ga-DOTA-tyr3-Octreotide PET in Diagnosis of Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01619865	A1
682	NCT01635140	Hypofractionated Radiotherapy Versus Conventional Radiotherapy in Diffuse Brainstem Glioma in Children; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01635140	A1
683	NCT01644773	Study of the Combination of Crizotinib and Dasatinib in Pediatric Research Participants With Diffuse Pontine Glioma (DIPG) and High-Grade Glioma (HGG); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01644773	A5
684	NCT01650922	Molecular Genetic Studies of Childhood Brain Tumors and Blood Samples; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01650922	A7
685	NCT01661400	Anti-Angiogenic Therapy Post Transplant (ASCR) for Pediatric Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01661400	A7
686	NCT01682746	Photodynamic Therapy (PDT) for Recurrent Pediatric Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01682746	A7
687	NCT01688401	Intra-arterial Chemotherapy for the Treatment of Progressive Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas (DIPG).; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01688401	A7
688	NCT01697514	A Study of LY2940680 in Pediatric Medulloblastoma or Rhabdomyosarcoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01697514	A7
689	NCT01707836	Neurofibromatosis Type 1 Brain Tumor Genetic Risk; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01707836	A7
690	NCT01708174	A Phase II Study of Oral LDE225 in Patients With Hedge-Hog (Hh)-Pathway Activated Relapsed Medulloblastoma (MB); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01708174	A1
691	NCT01709435	Cabozantinib S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01709435	A1
692	NCT01734512	PNOC 001: Phase II Study of Everolimus for Recurrent or Progressive Low-grade Gliomas in Children; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01734512	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
693	NCT01737671	Methotrexate Infusion Into the Fourth Ventricle in Children With Malignant Fourth Ventricular Brain Tumors: A Pilot Study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01737671	A1
694	NCT01748149	Vemurafenib in Children With Recurrent/Refractory BRAF Gene V600E (BRAfV600E)-Mutant Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01748149	A4
695	NCT01751308	Safety and Efficacy of Cabazitaxel in Pediatric Patients With Refractory Solid Tumors Including Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01751308	A1
696	NCT01756989	ANGIOCOMB Antiangiogenic Therapy for Pediatric Patients With Diffuse Brain Stem and Thalamic Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01756989	A7
697	NCT01774253	Erivedge (Vismodegib) in the Treatment of Pediatric Patients With Refractory Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774253	A1
698	NCT01777633	Palliative Re-irradiation for Progressive Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) in Children; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01777633	A7
699	NCT01795313	Immunotherapy for Recurrent Ependymomas in Children Using Tumor Antigen Peptides With Imiquimod; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01795313	A7
700	NCT01800032	PET/MRI in CNS and Extra-CNS Tumors of Patients With Neurofibromatosis-1 (NF1); https://clinicaltrials.gov/show/NCT01800032	A7
701	NCT01801813	Risk Factors of Complications Regarding Patients Undergoing Brain Tumour Neuro-surgery (Cranioscore).; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01801813	A4
702	NCT01802567	Molecular-Guided Therapy for Relapsed and Refractory Childhood Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01802567	A7
703	NCT01808820	Dendritic Cell (DC) Vaccine for Malignant Glioma and Glioblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01808820	A7
704	NCT01811524	The Etiology and Progression of Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01811524	A7
705	NCT01836549	Imetelstat Sodium in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01836549	A1
706	NCT01837862	A Phase I Study of Mebendazole for the Treatment of Pediatric Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01837862	A7
707	NCT01861990	Valproic Acid in Childhood Progressive Brain Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT01861990	A7
708	NCT01869725	Ga-DOTATOC Versus Octreoscan + CT; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01869725	A1
709	NCT01875601	NK White Blood Cells and Interleukin in Children and Young Adults With Advanced Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01875601	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
710	NCT01878266	Prospective Trial of Two Hypofractionated Radiotherapy Regimens Versus Conventional Radiotherapy in Diffuse Brainstem Glioma in Children; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01878266	A7
711	NCT01878617	A Clinical and Molecular Risk-Directed Therapy for Newly Diagnosed Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01878617	A1
712	NCT01884740	Intraarterial Infusion Of Erbitux and Bevacizumab For Relapsed/Refractory Intracranial Glioma In Patients Under 22; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01884740	A1
713	NCT01887522	Study of Vinblastine in Combination With Nilotinib in Children, Adolescents, and Young Adults; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01887522	A7
714	NCT01902771	Dendritic Cell Vaccine Therapy With In Situ Maturation in Pediatric Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01902771	A7
715	NCT01905228	A Phase 1 Trial of CBL0137 in Patients With Metastatic or Unresectable Advanced Solid Neoplasm; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01905228	A7
716	NCT01922076	Adavosertib and Local Radiation Therapy in Treating Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01922076	A7
717	NCT01923922	CT Perfusion in the Prognostication of Cerebral High Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01923922	A1
718	NCT01944761	The Neuro-protective Effects of Exercise in Children With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01944761	A4
719	NCT01952769	Anti PD1 Antibody in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01952769	A7
720	NCT01964300	Peginterferon Alfa-2b in Younger Patients With Craniopharyngioma That is Recurrent or Cannot Be Removed By Surgery; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01964300	A1
721	NCT01975116	p28 in Treating Younger Patients With Recurrent or Progressive Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01975116	A7
722	NCT01983969	Aza-SAHA-GBM With AutoSCT for Refractory Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01983969	A1
723	NCT01987596	Study of Fixed vs. Flexible Filgrastim to Accelerate Bone Marrow Recovery After Chemotherapy in Children With Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01987596	A1
724	NCT01999270	Evaluation of FDOPA-PET/MRI in Pediatric Patients With CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT01999270	A7
725	NCT02000986	Dietary and Exercise Interventions in Preventing Cardiovascular Disease in Younger Survivors of Leukemia, Lymphoma, or Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02000986	A7
726	NCT02006407	A Pilot Study to Evaluate Neurocognitive Injury and Longitudinal Changes in White Matter During Radiation Therapy in Children With Primary Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02006407	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
727	NCT02013297	Study of SBRT Efficacy on Intra and Extra -Cranial Tumors or Metastasis in Pediatrics Population (SBRT Pediatrics); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02013297	A7
728	NCT02015728	Selecting Patient-Specific Biologically Targeted Therapy for Pediatric Patients With Refractory Or Recurrent Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02015728	A7
729	NCT02017964	Combination Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed, Non-metastatic Desmoplastic Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02017964	A1
730	NCT02020720	18F-DOPA-PET in Planning Surgery in Patients With Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020720	A7
731	NCT02025881	Study of Sequential High-dose Chemotherapy in Children With High Risk Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02025881	A7
732	NCT02031965	Oncolytic HSV-1716 in Treating Younger Patients With Refractory or Recurrent High Grade Glioma That Can Be Removed By Surgery; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02031965	A7
733	NCT02040376	Metformin for Brain Repair in Children With Cranial-Spinal Radiation for Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02040376	A1
734	NCT02050243	The Use of 5-aminolevulinic Acid (ALA) as an Intraoperative Tumor Marker for Resection of Pediatric Central Nervous System (CNS) Tumors; http://clinicaltrials.gov/show/NCT02050243	A7
735	NCT02052648	Study of IDO Inhibitor and Temozolomide for Adult Patients With Primary Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02052648	A7
736	NCT02078401	Ophthalmological Screening and Follow-up of Optic Pathway Gliomas in Children With Neurofibromatosis Type 1.; http://clinicaltrials.gov/show/NCT02078401	A7
737	NCT02095132	Adavosertib and Irinotecan Hydrochloride in Treating Younger Patients With Relapsed or Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02095132	A1
738	NCT02099487	Hypofractionated Imrt (Vmat-Ra) For Elderly Patients With Newly Diagnosed High Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02099487	A1
739	NCT02104310	A Pilot Study Using 18F-DOPA PET-guided Radiotherapy in Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02104310	A7
740	NCT02115074	Safety of Fluvastatin-Celebrex Association in Low-grade and High Grade Optico-chiasmatic Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02115074	A7
741	NCT02116777	Talazoparib and Temozolomide in Treating Younger Patients With Refractory or Recurrent Malignancies; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02116777	A1
742	NCT02125786	A Trial of Surgery and Fractionated Re-Irradiation for Recurrent Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02125786	A7
743	NCT02129712	Neuroplasticity-Based Cognitive Remediation for Pediatric Brain Tumor Survivors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02129712	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
744	NCT02153957	Trial Evaluating an Enhanced Physical Activity Intervention to Improve Cognitive Late Effects in Children Treated With Cranial Radiation for Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02153957	A7
745	NCT02155920	Everolimus for Children With Recurrent or Progressive Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02155920	A7
746	NCT02160795	Feasibility of Identifying a Chinese Study Population and Eligible Pediatric Cancer Cases, and Linking the Two Groups to Assess the Role of Periconceptional Folic Acid Supplements in Risk of Pediatric Cancer.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02160795	A7
747	NCT02162732	Molecular-Guided Therapy for Childhood Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02162732	A7
748	NCT02175745	¹⁸ F-FDOPA PET/CT or PET/MRI in Measuring Tumors in Patients With Newly-Diagnosed or Recurrent Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02175745	A1
749	NCT02194452	Efficacy of ⁶⁸ Ga-DOTATOC Positron Emission Tomography (PET) CT in Children and Young Adults With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02194452	A7
750	NCT02197637	Phase II Trial of Oral Vinorelbine in Children With Recurrent or Progressive Unresectable Low-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02197637	A7
751	NCT02199548	The Good Patient Study; http://clinicaltrials.gov/show/NCT02199548	A7
752	NCT02208362	Genetically Modified T-cells in Treating Patients With Recurrent or Refractory Malignant Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208362	A1
753	NCT02212574	Study Assessing the Feasibility of a Surgery and Chemotherapy-Only in Children With Wnt Positive Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02212574	A1
754	NCT02233049	Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02233049	A7
755	NCT02234050	Trabectedin for Recurrent Grade II/III Meningioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02234050	A7
756	NCT02238899	Multicenter Register for Children and Young Adults With Intracranial Localized Medulloblastoma, CNS-PNET or Ependymoma; http://clinicaltrials.gov/show/NCT02238899	A7
757	NCT02255461	Palbociclib Isethionate in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02255461	A1
758	NCT02271711	Expanded Natural Killer Cell Infusion in Treating Younger Patients With Recurrent/Refractory Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02271711	A7
759	NCT02274987	Molecular Profiling for Individualized Treatment Plan for DIPG; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02274987	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
760	NCT02276053	Study of Lacosamide as an Adjunctive Drug Treatment for Epilepsy in Patients With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02276053	A1
761	NCT02285439	Study of MEK162 for Children With Low-Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02285439	A7
762	NCT02291822	Retrospective Study of MRI in Pediatric Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02291822	A7
763	NCT02300506	Post-Marketing Surveillance of Long-Term Observation of Gliadel Wafer-Investigation of Vital Prognosis in Patients With High Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02300506	A1
764	NCT02300766	Cerebellar Mutism Syndrome Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02300766	A1
765	NCT02323880	Selinexor in Treating Younger Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or High-Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02323880	A1
766	NCT02332889	Phase I/II: Decitabine/Vaccine Therapy in Relapsed/Refractory Pediatric High Grade Gliomas/Medulloblastomas/CNS PNETs; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02332889	A1
767	NCT02340884	A Pilot RCT of the PRISM Intervention for AYAs With Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02340884	A4
768	NCT02343224	Pegylated Interferon ALFA-2b in Children With Juvenile Pilocytic Astrocytomas and Optic Pathway Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343224	A1
769	NCT02343406	Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02343406	A1
770	NCT02358187	A Vaccine Trial for Low Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02358187	A7
771	NCT02359565	Pembrolizumab in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory High-Grade Gliomas, Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas, Hypermutated Brain Tumors, Ependymoma or Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02359565	A7
772	NCT02367469	Tryptophan Metabolism in Human Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02367469	A4
773	NCT02372409	Using MRI-Guided Laser Heat Ablation to Induce Disruption of the Peritumoral Blood Brain Barrier to Enhance Delivery and Efficacy of Treatment of Pediatric Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02372409	A7
774	NCT02387840	Feasibility and Clinically Application of Magnetic Resonance Fingerprinting; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02387840	A1
775	NCT02389309	Dasatinib, Temozolomide, and Cyclophosphamide in Treating Patients With Advanced, Recurrent, or Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02389309	A7
776	NCT02402244	Project: Every Child for Younger Patients With Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02402244	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
777	NCT02409121	A Novel Health Information Technology System (BMT Roadmap) for Pediatric BMT Patients and Caregivers; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02409121	A4
778	NCT02415153	Pomalidomide in Treating Younger Patients With Recurrent, Progressive, or Refractory Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02415153	A7
779	NCT02417324	International HIT-MED Registry (I-HIT-MED); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02417324	A7
780	NCT02420613	Vorinostat and Temozolomide With or Without Radiation Therapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed or Progressive Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02420613	A7
781	NCT02441062	Impact of Ga-68 DOTATOC PET-CT Imaging in Management of Neuroendocrine Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02441062	A4
782	NCT02441088	Theranostics: 68GaDOTATOC and 90YDOTATOC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02441088	A7
783	NCT02442297	T Cells Expressing HER2-specific Chimeric Antigen Receptors(CAR) for Patients With HER2-Positive CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02442297	A7
784	NCT02444546	Wild-Type Reovirus in Combination With Sargramostim in Treating Younger Patients With High-Grade Relapsed or Refractory Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02444546	A7
785	NCT02451215	Laser Interstitial Thermal Therapy (LITT) for the Treatment of Pediatric Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02451215	A7
786	NCT02452216	Using Ferumoxytol-Enhanced MRI to Measure Inflammation in Patients With Brain Tumors or Other Conditions of the CNS; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02452216	A7
787	NCT02455245	A Study Comparing Two Carboplatin Containing Regimens for Children and Young Adults With Previously Untreated Low Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02455245	A7
788	NCT02457845	HSV G207 Alone or With a Single Radiation Dose in Children With Progressive or Recurrent Supratentorial Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02457845	A1
789	NCT02458339	Methotrexate Infusion Into Fourth Ventricle in Children With Recurrent Malignant Fourth Ventricular Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02458339	A7
790	NCT02462629	Study of BLZ-100 in Pediatric Subjects With CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02462629	A7
791	NCT02496520	Dendritic Cell-based Immunotherapy for Advanced Solid Tumours of Children and Young Adults; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02496520	A7
792	NCT02502708	Study of the IDO Pathway Inhibitor, Indoximod, and Temozolomide for Pediatric Patients With Progressive Primary Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02502708	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
793	NCT02505165	Illness Management and Parental Adjustment to Cancer Treatment; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02505165	A4
794	NCT02509442	Measure of the Potential Evoked by Electric Stimulation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02509442	A7
795	NCT02520882	68Ga-NOTA-Aca-BBN(7-14) PET/CT in Patients With Primary Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02520882	A7
796	NCT02525692	Oral ONC201 in Recurrent GBM, H3 K27M Glioma, and Midline Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02525692	A1
797	NCT02530658	Next Generation Sequencing of Normal Tissues Prospectively in Pediatric Oncology Patients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02530658	A7
798	NCT02550249	Neoadjuvant Nivolumab in Glioblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02550249	A1
799	NCT02559752	Computer-based Neurocognitive Assessment in Children With Central Nervous System Tumors Receiving Proton Beam Radiation Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02559752	A7
800	NCT02573441	KEYS to Succeed: Cognitive and Academic Intervention Program for Children and Adolescents Surviving Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02573441	A7
801	NCT02584413	Hypotonia and Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02584413	A7
802	NCT02603692	Health Related Quality of Life in Pediatric Central Nervous System (CNS) Tumors: A Feasibility Study Utilizing PROMIS; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02603692	A7
803	NCT02607124	A Phase I/II Study of Ribociclib, a CDK4/6 Inhibitor, Following Radiation Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02607124	A1
804	NCT02608307	Medical Treatment Decision Making Using Adaptive Conjoint Analysis; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608307	A7
805	NCT02608762	Neurobehavioral Outcomes and Quality of Life in Pediatric Patients With Brain or Head/Neck Tumors Receiving Proton or Photon Radiotherapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02608762	A7
806	NCT02624388	Study of Genistein in Pediatric Oncology Patients (UVA-Gen001); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02624388	A7
807	NCT02637687	A Study to Test the Safety and Efficacy of the Drug Larotrectinib for the Treatment of Tumors With NTRK-fusion in Children; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02637687	A1
808	NCT02639325	Tumor Related Epilepsy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639325	A7
809	NCT02644291	Phase I Study of Mebendazole Therapy for Recurrent/Progressive Pediatric Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02644291	A7
810	NCT02644460	Abemaciclib in Children With DIPG or Recurrent/Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02644460	A7
811	NCT02654340	Biomarkers for Tuberous Sclerosis Complex (BioTuScCom); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02654340	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
812	NCT02677142	Evaluating the Efficacy of a Group Social Skills Intervention; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02677142	A7
813	NCT02678975	Disulfiram in Recurrent Glioblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02678975	A7
814	NCT02681705	Radiation Therapy and Combination Chemotherapy for Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02681705	A7
815	NCT02684071	Phase II Study of Intraventricular Methotrexate in Children With Recurrent or Progressive Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02684071	A7
816	NCT02689336	Erlotinib in Combination With Temozolomide in Treating Relapsed/Recurrent/Refractory Pediatric Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02689336	A7
817	NCT02692898	Biomarker Analysis of Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02692898	A7
818	NCT02693405	Executive and Socio-cognitive Functions in Survivors of Primary Brain Tumor: Impact on Patients' Quality of Life; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02693405	A1
819	NCT02707549	Fluid Therapy During Brain Tumor Resection in Children; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02707549	A7
820	NCT02717455	Trial of Panobinostat in Children With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02717455	A7
821	NCT02722512	Trial of Heat Shock Protein Peptide Complex-96 (HSPPC-96) Vaccine; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02722512	A7
822	NCT02724579	Reduced Craniospinal Radiation Therapy and Chemotherapy in Treating Younger Patients With Newly Diagnosed WNT-Driven Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02724579	A7
823	NCT02725684	Using Genomic Analysis to Guide Individual Treatment in Glioblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02725684	A4
824	NCT02742883	A Study of Atengenal and Astugenal in Diffuse, Intrinsic Pontine Glioma (DIPG); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02742883	A7
825	NCT02747576	Social Cognition and Brain Integrity in Survivors of Pediatric Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02747576	A7
826	NCT02748135	A Study of TB-403 in Pediatric Subjects With Relapsed or Refractory Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02748135	A7
827	NCT02754908	Effectiveness of Musical Training in Children Surviving Brain Tumours; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02754908	A7
828	NCT02756845	Study of Talimogene Laherparepvec In Children With Advanced Non CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02756845	A7
829	NCT02758366	Prolonged Exposure to Doxorubicin in Patients With Glioblastoma Multiforme and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02758366	A7
830	NCT02772094	Dendritic Cell-Based Tumor Vaccine Adjuvant Immunotherapy of Human Glioblastoma Multiforme (WHO Grade IV Gliomas); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02772094	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
831	NCT02773888	An Evaluation of Non-Invasive ICP Monitoring in Patients Undergoing Invasive ICP Monitoring Via an Intraparenchymal Pressure Monitoring Device; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02773888	A7
832	NCT02774421	Pilot Study of the Effect of Trastuzumab and GM-CSF on Children With Recurrent Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02774421	A7
833	NCT02780804	Entinostat in Treating Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02780804	A1
834	NCT02793466	Durvalumab in Pediatric and Adolescent Patients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02793466	A7
835	NCT02808650	Prexasertib in Treating Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02808650	A1
836	NCT02840123	Safety Study of DIPG Treatment With Autologous Dendritic Cells Pulsed With Lysated Allogenic Tumor Lines; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02840123	A7
837	NCT02840409	Vinblastine +/- Bevacizumab in Children With Unresectable or Progressive Low Grade Glioma (LGG); https://clinicaltrials.gov/show/NCT02840409	A7
838	NCT02846038	Understanding Communication in Healthcare to Achieve Trust (U-CHAT); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02846038	A7
839	NCT02848794	Apatinib and Irinotecan in Treating Patients With Recurrent High-grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02848794	A1
840	NCT02849743	Intranasal Oxytocin in Hypothalamic Obesity; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02849743	A1
841	NCT02851355	Follow-up Survey of Patients Who Were Treated for Medulloblastoma or Primitive Neuroectodermal Tumors of the Central Nervous in Norway; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02851355	A1
842	NCT02864888	Effect of Antineoplastic Therapy on the QT/QTc Interval In Subjects With Diffuse, Intrinsic, Brainstem Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02864888	A7
843	NCT02867592	Cabozantinib-S-Malate in Treating Younger Patients With Recurrent, Refractory, or Newly Diagnosed Sarcomas, Wilms Tumor, or Other Rare Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02867592	A7
844	NCT02875314	HeadStart4: Newly Diagnosed Children (<10 y/o) With Medulloblastoma and Other CNS Embryonal Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02875314	A7
845	NCT02880111	Rates DMBT1 (Glycoprotein) in Sputum of CF Patients With Pseudomonas Aeruginosa; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02880111	A7
846	NCT02885324	Pilot Study of Cabozantinib for Recurrent or Progressive Central Nervous System Tumors in Children; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02885324	A1

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
847	NCT02887040	Study of Antineoplaston Therapy + Radiation vs. Radiation Only in Diffuse, Intrinsic, Brainstem Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02887040	A7
848	NCT02899715	Panobinostat in Treating Younger Patients With Progressive Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02899715	A7
849	NCT02905110	Methotrexate and Etoposide Infusions Into the Fourth Ventricle in Children With Recurrent Posterior Fossa Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02905110	A7
850	NCT02909777	Trial of CUDC-907 in Children and Young Adults With Relapsed or Refractory Solid Tumors, CNS Tumors, or Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02909777	A7
851	NCT02914067	Cognitive Biomarkers in Pediatric Brain Tumor Patients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02914067	A7
852	NCT02932280	Safety and Dose Finding Study of Neratinib in Children and Young Adults With Cancer That Has Returned or Not Responded to Treatment; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02932280	A7
853	NCT02940483	Infusion of 5-Azacytidine (5-AZA) Into the Fourth Ventricle in Children With Recurrent Posterior Fossa Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02940483	A7
854	NCT02947373	Pilot Study of Safety and Toxicity of Acquiring Hyperpolarized Carbon-13 Imaging in Children With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02947373	A7
855	NCT02960230	H3.3K27M Peptide Vaccine With Nivolumab for Children With Newly Diagnosed DIPG and Other Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02960230	A1
856	NCT02962167	Modified Measles Virus (MV-NIS) for Children and Young Adults With Recurrent Medulloblastoma or Recurrent ATRT; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02962167	A7
857	NCT02975882	Nanoparticle Albumin-Bound Rapamycin, Temozolomide, and Irinotecan Hydrochloride in Treating Pediatric Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02975882	A1
858	NCT02992015	Gemcitabine in Newly-Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT02992015	A7
859	NCT03012620	Secured Access to Pembrolizumab for Patients With Selected Rare Cancer Types; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012620	A7
860	NCT03013387	Dosimetry Guided PRRT With 90Y-DOTATOC; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03013387	A7
861	NCT03033992	Optune for Children With High-Grade Glioma or Ependymoma, and Optune With Radiation Therapy for Children With DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03033992	A7
862	NCT03043391	Phase 1b Study PVSRIPO for Recurrent Malignant Glioma in Children; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03043391	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
863	NCT03050450	Study of Lenalidomide With Vorinostat in Pediatric Patients With High Grade or Progressive CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03050450	A1
864	NCT03052738	Medical Marijuana in the Pediatric Central Nervous System Tumor Population; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03052738	A7
865	NCT03068832	Neoepitope-based Personalized Vaccine Approach in Pediatric Patients With Recurrent Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03068832	A7
866	NCT03075514	Ketogenic Diets as an Adjuvant Therapy in Glioblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03075514	A7
867	NCT03086421	Social Emotional Development in Young Children With Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03086421	A7
868	NCT03086616	CED With Irinotecan Liposome Injection Using Real Time Imaging in Children With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) (PNO009); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03086616	A7
869	NCT03095248	Trial of Selumetinib in Patients With Neurofibromatosis Type II Related Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03095248	A7
870	NCT03115164	Astrocytoma / Desmoplastic Gangliogliomas (DIA / DIG) - Study of the French Cohort of the Last 20 Years : Clinical, Anatomopathological, Molecular and Radiological Characteristics; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03115164	A7
871	NCT03126266	Re-Irradiation of Progressive or Recurrent DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03126266	A7
872	NCT03128047	HUMC 1612: Optune NovoTTF-200A System; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03128047	A7
873	NCT03134131	Expanded Access to ONC201 for Patients With H3 K27M-mutant and/or Midline High Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03134131	A1
874	NCT03142087	The Effect of Virtual Reality Exercises on Balance in Children With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03142087	A7
875	NCT03147989	Retrospective Study of MRI With MULTIHANCE at 0.10 and 0.05 mmol/Kg Dose in CNS Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03147989	A7
876	NCT03155620	Targeted Therapy Directed by Genetic Testing in Treating Pediatric Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphomas, or Histiocytic Disorders (The Pediatric MATCH Screening Trial); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03155620	A7
877	NCT03170141	Immunogene-modified T (IgT) Cells Against Glioblastoma Multiforme; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03170141	A7
878	NCT03178032	Oncolytic Adenovirus, DNX-2401, for Naive Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03178032	A1
879	NCT03179449	In Vivo Characterization of Macrophages in Pediatric Patients With Malignant Brain Tumors Using Ferumoxytol-enhanced MRI; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03179449	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
880	NCT03194906	Memantine for Prevention of Cognitive Late Effects in Pediatric Patients Receiving Cranial Radiation Therapy for Localized Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03194906	A7
881	NCT03206021	COZMOS:Phase I/Ib Trial of Combined 5'Azacitidine and Carboplatin for Recurrent/Refractory Pediatric Brain/Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03206021	A7
882	NCT03208387	Understanding the Late Effects of Surviving a Pediatric Brain Tumor; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03208387	A7
883	NCT03210714	Erdafitinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With FGFR Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03210714	A7
884	NCT03213652	Ensartinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With ALK or ROS1 Genomic Alterations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213652	A7
885	NCT03213665	Tazemetostat in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With EZH2, SMARCB1, or SMARCA4 Gene Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03213665	A1
886	NCT03213678	Samotolisib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With TSC or PI3K/MTOR Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213678	A7
887	NCT03213691	Selumetinib Sulfate in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Activating MAPK Pathway Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03213691	A7
888	NCT03213704	Larotrectinib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With NTRK Fusions (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03213704	A7
889	NCT03216148	¹⁸ F-FET PET in Childhood Brain Tumours; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03216148	A7
890	NCT03220035	Vemurafenib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With BRAF V600 Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03220035	A4
891	NCT03222258	Prospective Cohort Study Depending on the Use of Palliative Care for Advanced Stage of Cancer Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03222258	A7
892	NCT03233204	Olaparib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		With Defects in DNA Damage Repair Genes (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03233204	
893	NCT03234309	Ferumoxytol in Magnetic Resonance Imaging of Pediatric Patients With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03234309	A7
894	NCT03243461	International Cooperative Phase III Trial of the HIT-HGG Study Group (HIT-HGG-2013); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03243461	A7
895	NCT03245151	Study of Lenvatinib in Combination With Everolimus in Recurrent and Refractory Pediatric Solid Tumors, Including Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03245151	A7
896	NCT03250520	Application of Palliative Treatment in Children With Brain Stem Glioma and Recurrent High-grade Tumors in the Central Nervous System With the Nanomaterial NPt-Ca; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03250520	A7
897	NCT03257631	A Study of Pomalidomide Monotherapy for Children and Young Adults With Recurrent or Progressive Primary Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03257631	A1
898	NCT03270059	Gadolinium and Ferumoxytol MRI in Diagnosing Patients With Abnormalities in the Central Nervous System; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03270059	A7
899	NCT03273712	Dosimetry-Guided, Peptide Receptor Radiotherapy (PRRT) With 90Y-DOTA- tyr3-Octreotide (90Y-DOTATOC); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03273712	A1
900	NCT03281889	Proton Craniospinal Irradiation With Bone Sparing to Decrease Growth Decrement From Radiation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03281889	A7
901	NCT03288168	Children's and Adolescents' Medulloblastoma Molecular Subgroups in China; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03288168	A7
902	NCT03294434	Predicting Sites of Tumour Progression in the Invasive Margin of Glioblastomas (PRaM-GBM Study); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03294434	A7
903	NCT03299309	PEP-CMV in Recurrent MEDulloblastoma/Malignant Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03299309	A7
904	NCT03323034	Pevonedistat, Irinotecan, and Temozolomide in Treating Patients With Recurrent or Refractory Solid Tumors or Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03323034	A1
905	NCT03326388	Intermittent Dosing Of Selumetinib In Childhood NF1 Associated Tumours; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03326388	A7
906	NCT03328858	Ketogenic Diet in Children With Malignant or Recurrent/Refractory Brain Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03328858	A7
907	NCT03330197	A Study of Ad-RTS-hIL-12 + Veledimex in Pediatric Subjects With Brain Tumors Including DIPG; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03330197	A7
908	NCT03334162	Playful Sensorimotor Training in Pediatric Brain Tumor Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03334162	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
909	NCT03334305	Adoptive Cellular Therapy in Pediatric Patients With High-grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334305	A7
910	NCT03336931	PRecISion Medicine for Children With Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03336931	A1
911	NCT03352427	Study of Dasatinib in Combination With Everolimus for Children and Young Adults With Gliomas Harboring Platelet-Derived Growth Factor Receptor (PDGFR) Alterations; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03352427	A1
912	NCT03355794	A Study of Ribociclib and Everolimus Following Radiation Therapy in Children With Newly Diagnosed Non-biopsied Diffuse Pontine Gliomas (DIPG) and RB+ Biopsied DIPG and High Grade Gliomas (HGG); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03355794	A7
913	NCT03361033	Components of Social Functioning in Survivors of Pediatric Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361033	A7
914	NCT03363217	Trametinib for Pediatric Neuro-oncology Patients With Refractory Tumor and Activation of the MAPK/ERK Pathway.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03363217	A7
915	NCT03387020	Ribociclib and Everolimus in Treating Children With Recurrent or Refractory Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03387020	A1
916	NCT03389802	Phase I Study of APX005M in Pediatric CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03389802	A7
917	NCT03396575	Brain Stem Gliomas Treated With Adoptive Cellular Therapy During Focal Radiotherapy Recovery Alone or With Dose-intensified Temozolomide (Phase I); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03396575	A7
918	NCT03399864	Effectiveness of Musical Training in Hong Kong Chinese Childhood Brain Tumor Survivors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399864	A7
919	NCT03402425	The Diagnostic Value of 18F-FET PET/MRI for CNS Tumors in Children and Adolescents; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03402425	A7
920	NCT03416530	ONC201 in Pediatric H3 K27M Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03416530	A1
921	NCT03429803	DAY101 In Gliomas and Other Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03429803	A7
922	NCT03434262	SJDawn: St. Jude Children's Research Hospital Phase 1 Study Evaluating Molecularly-Driven Doublet Therapies for Children and Young Adults With Recurrent Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03434262	A7
923	NCT03451123	FET-PET/MRI for Surgical Assessment of Pediatric Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03451123	A7
924	NCT03478462	Dose Escalation Study of CLR 131 in Children, Adolescents, and Young Adults With Relapsed or Refractory Malignant Tumors Including But Not Limited to Neuroblastoma, Rhabdomyosarcoma,	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Ewings Sarcoma, and Osteosarcoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03478462	
925	NCT03496402	Biological Characterisation of High Risk Childhood Cancer in Children, Adolescents and Young Adults (MICCHADO); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03496402	A7
926	NCT03500991	HER2-specific CAR T Cell Locoregional Immunotherapy for HER2-positive Recurrent/Refractory Pediatric CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03500991	A1
927	NCT03526250	Palbociclib in Treating Patients With Relapsed or Refractory Rb Positive Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With Activating Alterations in Cell Cycle Genes (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03526250	A7
928	NCT03528642	Telaglenastat With Radiation Therapy and Temozolomide in Treating Patients With IDH-Mutated Diffuse Astrocytoma or Anaplastic Astrocytoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03528642	A7
929	NCT03538587	Feasibility and Preliminary Efficacy of a Mindfulness-based Intervention for Children and Young Adults With High Grade or High-Risk Cancer and Their Caregivers; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03538587	A7
930	NCT03566199	MTX110 by Convection-Enhanced Delivery in Treating Participants With Newly-Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03566199	A1
931	NCT03572530	Infusion of 5-Azacytidine (5-AZA) Into the Fourth Ventricle in Patients With Recurrent Posterior Fossa Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03572530	A7
932	NCT03577600	Compassionate Treatment in Children With Brain Tumors With the Cytotron®; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03577600	A7
933	NCT03579602	Study of Tozuleristide and the Canvas Imaging System in Pediatric Subjects With CNS Tumors Undergoing Surgery; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03579602	A7
934	NCT03581240	An Intermediate Expanded Use Trial of DFMO; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03581240	A7
935	NCT03581292	Veliparib, Radiation Therapy, and Temozolomide in Treating Patients With Newly Diagnosed Malignant Glioma Without H3 K27M or BRAFV600 Mutations; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03581292	A7
936	NCT03586401	Creating a Decision Support System for the Corporate Management of Physical Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03586401	A7
937	NCT03591861	Therapeutic Targeting of Sex Differences in Pediatric Brain Tumor Glycolysis; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03591861	A7
938	NCT03593993	A Biospecimen Collection Study in BRAF-V600E Mutated Recurrent Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03593993	A7
939	NCT03598244	Volitinib in Treating Patients With Recurrent or Refractory Primary CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03598244	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
940	NCT03605550	A Phase 1b Study of PTC596 in Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma and High Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03605550	A7
941	NCT03615404	Cytomegalovirus (CMV) RNA-Pulsed Dendritic Cells for Pediatric Patients and Young Adults With WHO Grade IV Glioma, Recurrent Malignant Glioma, or Recurrent Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03615404	A1
942	NCT03620032	Study of Re-irradiation at Relapse Versus RT and Multiple Elective rt Courses; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03620032	A7
943	NCT03632317	A Study of Panobinostat in Combination With Everolimus for Children and Young Adults With Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03632317	A7
944	NCT03638167	EGFR806-specific CAR T Cell Locoregional Immunotherapy for EGFR-positive Recurrent or Refractory Pediatric CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03638167	A7
945	NCT03638206	Autologous CAR-T/TCR-T Cell Immunotherapy for Malignancies; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03638206	A7
946	NCT03641391	Awake Intraoperative Language Mapping and Chinese Probabilistic Map Construction; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03641391	A7
947	NCT03652545	Multi-antigen T Cell Infusion Against Neuro-oncologic Disease; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03652545	A7
948	NCT03654716	Phase 1 Study of the Dual MDM2/MDMX Inhibitor ALRN-6924 in Pediatric Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03654716	A7
949	NCT03668847	DM-CHOC-PEN for Brain Tumors in AYA Subjects; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03668847	A7
950	NCT03675230	Study of Tomotherapy HD in Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03675230	A7
951	NCT03690570	Long Term Follow up of Patients Under 5 Years of Age With High Grade Glioma Diagnosed in France Between 1990 and 2015; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03690570	A7
952	NCT03690869	REGN2810 in Pediatric Patients With Relapsed, Refractory Solid, or Central Nervous System (CNS) Tumors and Safety and Efficacy of REGN2810 in Combination With Radiotherapy in Pediatric Patients With Newly Diagnosed or Recurrent Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03690869	A7
953	NCT03696355	Study of GDC-0084 in Pediatric Patients With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma or Diffuse Midline Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03696355	A7
954	NCT03698994	Ulixertinib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, Non-Hodgkin Lymphoma, or Histiocytic Disorders With MAPK Pathway Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03698994	A1
955	NCT03709680	Study Of Palbociclib Combined With Chemotherapy In Pediatric Patients With Recurrent/Refractory Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03709680	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
956	NCT03710278	The Effectiveness and Safety of Human Lumbar Puncture Assist Device (LPat); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03710278	A7
957	NCT03739372	Clinical Benefit of Using Molecular Profiling to Determine an Individualized Treatment Plan for Patients With High Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03739372	A7
958	NCT03749187	BGB-290 and Temozolomide in Treating Isocitrate Dehydrogenase (IDH)1/2-Mutant Grade I-IV Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03749187	A7
959	NCT03750188	Evaluation of Safety and Efficacy of ProHance in Pediatric Patients <2yrs; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03750188	A1
960	NCT03750513	LET Optimized IMPT in Treating Pediatric Patients With Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03750513	A7
961	NCT03761121	Developing Fast Pediatric Imaging; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03761121	A7
962	NCT03763422	Trial in Low Grade Glioma Patients: Wait or Treat; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03763422	A7
963	NCT03834961	Larotrectinib in Treating Patients With Previously Untreated TRK Fusion Solid Tumors and TRK Fusion Relapsed Acute Leukemia; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03834961	A7
964	NCT03841435	Hypofractionated Radiotherapy for Recurrent DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03841435	A7
965	NCT03860376	Ex Vivo Drug Sensitivity Testing and Mutation Profiling; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03860376	A7
966	NCT03871257	A Study of the Drugs Selumetinib Versus Carboplatin/Vincristine in Patients With Neurofibromatosis and Low-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03871257	A7
967	NCT03871686	Promotion of Well-being of Young Adult Brain Cancer Survivors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03871686	A7
968	NCT03877861	Validation of Readiband™ Actigraph and Associated Sleep/Wake Classification Algorithms; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03877861	A7
969	NCT03879512	Autologous Dendritic Cells, Metronomic Cyclophosphamide and Checkpoint Blockade in Children With Relapsed HGG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03879512	A7
970	NCT03893487	Fimepinostat in Treating Brain Tumors in Children and Young Adults; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03893487	A7
971	NCT03896958	The PIONEER Initiative: Precision Insights On N-of-1 Ex Vivo Effectiveness Research Based on Individual Tumor Ownership (Precision Oncology); https://clinicaltrials.gov/show/NCT03896958	A7
972	NCT03899792	A Study of Oral LOXO-292 (Selpercatinib) in Pediatric Participants With Advanced Solid or Primary Central Nervous System (CNS) Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03899792	A7
973	NCT03904862	Testing the Safety and Tolerability of CX-4945 in Patients With Recurrent Medulloblastoma Who May or May Not Have Surgery; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03904862	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
974	NCT03911388	HSV G207 in Children With Recurrent or Refractory Cerebellar Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03911388	A7
975	NCT03914768	Immune Modulatory DC Vaccine Against Brain Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03914768	A7
976	NCT03916757	V-Boost Immunotherapy in Glioblastoma Multiforme Brain Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03916757	A7
977	NCT03919071	Dabrafenib Combined With Trametinib After Radiation Therapy in Treating Patients With Newly-Diagnosed High-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03919071	A7
978	NCT03936465	Study of the Bromodomain (BRD) and Extra-Terminal Domain (BET) Inhibitors BMS-986158 and BMS-986378 in Pediatric Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03936465	A7
979	NCT03955068	Strict Classic Ketogenic Diet as a Therapy for Recurrent or Progressive and Refractory Brain Tumors in Children; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03955068	A7
980	NCT03967093	A Study of BXQ-350 in Children and Young Adults With Relapsed Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03967093	A7
981	NCT03972514	Observational Trial of the Impact of Radiation Dose in Children With Brain and Skull Base Tumors.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03972514	A7
982	NCT03975829	Pediatric Long-Term Follow-up and Rollover Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03975829	A7
983	NCT03988283	Neoepitope-based Personalized DNA Vaccine Approach in Pediatric Patients With Recurrent Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03988283	A7
984	NCT03990597	StrataXRT in Preventing Radiation Dermatitis in Pediatric Patients Undergoing Radiation Therapy to the Brain or Spinal Cord; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03990597	A7
985	NCT03997136	Prognostic Impact of Surgical Resection Extent for Supratentorial High Grade Gliomas.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT03997136	A7
986	NCT04007185	Surgically Induced Neurological Deficits in Glioblastomas (SIND Study); https://clinicaltrials.gov/show/NCT04007185	A7
987	NCT04019470	Immunomodulation Analysis of Radiation Therapy in Pediatric Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04019470	A7
988	NCT04023669	Evaluation of LY2606368 Therapy in Combination With Cyclophosphamide or Gemcitabine for Children and Adolescents With Refractory or Recurrent Group 3/Group 4 or SHH Medulloblastoma Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04023669	A7
989	NCT04044937	Fluoroethyltyrosine for Evaluation of Intracranial Neoplasms; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04044937	A7
990	NCT04049669	Pediatric Trial of Indoximod With Chemotherapy and Radiation for Relapsed Brain Tumors or Newly Diagnosed DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04049669	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
991	NCT04051047	Gemcitabine in Newly-Diagnosed Diffuse Midline Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04051047	A7
992	NCT04065204	Metabolomic Analysis of Body Fluid of Medulloblastoma in Children; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04065204	A7
993	NCT04065776	Evaluation of Hippocampal-Avoidance Using Proton Therapy in Low-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04065776	A7
994	NCT04066465	Neurocognitive Function After Proton Therapy in Children and Adolescents; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04066465	A7
995	NCT04085887	Panitumumab-IRDye800 to Detect Pediatric Neoplasms During Neurosurgical Procedures; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04085887	A7
996	NCT04099797	C7R-GD2.CAR T Cells for Patients With GD2-expressing Brain Tumors (GAIL-B); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04099797	A7
997	NCT04101123	Children and Adolescents With Leukemia, Brain Tumors, and Sarcomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04101123	A7
998	NCT04115761	Evaluate the Efficacy and Safety of ADCV01 as an Add-On Treatment for Primary Glioblastoma Multiforme (GBM) Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04115761	A7
999	NCT04164901	Study of Vorasidenib (AG-881) in Participants With Residual or Recurrent Grade 2 Glioma With an IDH1 or IDH2 Mutation (INDIGO); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04164901	A1
1000	NCT04166409	A Study of the Drugs Selumetinib vs. Carboplatin and Vincristine in Patients With Low-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04166409	A7
1001	NCT04167618	¹⁷⁷ Lu-DTPA-Omburtamab Radioimmunotherapy for Recurrent or Refractory Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04167618	A7
1002	NCT04174820	Child's Study of the Impact of PF Lesion on Motor Skills, Language, Cognitive Functioning and Social Cognition; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04174820	A7
1003	NCT04185038	Study of B7-H3-Specific CAR T Cell Locoregional Immunotherapy for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma/Diffuse Midline Glioma and Recurrent or Refractory Pediatric Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04185038	A7
1004	NCT04188535	Serial MRI Scans During Radiation Therapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04188535	A7
1005	NCT04195555	Ivosidenib in Treating Patients With Advanced Solid Tumors, Lymphoma, or Histiocytic Disorders With IDH1 Mutations (A Pediatric MATCH Treatment Trial); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04195555	A7
1006	NCT04196413	GD2 CAR T Cells in Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas(DIPG) & Spinal Diffuse Midline Glioma(DMG); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04196413	A1

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1007	NCT04201457	A Trial of Dabrafenib, Trametinib and Hydroxychloroquine for Patients With Recurrent LGG or HGG With a BRAF Aberration; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04201457	A7
1008	NCT04211974	Genomic Landscape of Intramedullary Astrocytoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04211974	A7
1009	NCT04212351	Frameshift Peptides of Children With NF1; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04212351	A7
1010	NCT04215211	MR Based Survival Prediction of Glioma Patients Using Artificial Intelligence; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215211	A7
1011	NCT04215224	Histopathology Images Based Survival Prediction of Glioma Patients Using Artificial Intelligence; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04215224	A7
1012	NCT04216537	Survival Significance of Molecular Pathology and Genetic Variation in Brain Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04216537	A7
1013	NCT04217018	MR Based Prediction of Molecular Pathology in Glioma Using Artificial Intelligence; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04217018	A7
1014	NCT04217044	Histopathology Images Based Prediction of Molecular Pathology in Glioma Using Artificial Intelligence; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04217044	A7
1015	NCT04217694	Memantine for the Reduction of Cognitive Impairment After Radiation Therapy in Pediatric Patients With Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04217694	A7
1016	NCT04220424	Glioma Patients Registry Based on Radiological, Histopathological and Genetic Analysis; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04220424	A7
1017	NCT04238819	A Study of Abemaciclib (LY2835219) in Combination With Other Anti-Cancer Treatments in Children and Young Adult Participants With Solid Tumors, Including Neuroblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04238819	A7
1018	NCT04239092	9-ING-41 in Pediatric Patients With Refractory Malignancies.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04239092	A7
1019	NCT04250064	A Study of Low Dose Bevacizumab With Conventional Radiotherapy Alone in Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04250064	A7
1020	NCT04254419	Intra-tumoral Injection of Natural Killer Cells in High-Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04254419	A7
1021	NCT04264143	CED of MTX110 Newly Diagnosed Diffuse Midline Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04264143	A7
1022	NCT04267146	Nivolumab in Combination With Temozolomide and Radiotherapy in Children and Adolescents With Newly Diagnosed High-grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04267146	A7
1023	NCT04269343	Infusion of Panobinostat (MTX110) Into the Fourth Ventricle or Tumor Resection Cavity in Children and Adults With Recurrent Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04269343	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1024	NCT04276194	Vertebral Body Sparing Craniospinal Irradiation for Pediatric Patients With Cancer of the Central Nervous System; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04276194	A7
1025	NCT04284774	Tipifarnib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphoma, or Histiocytic Disorders With HRAS Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04284774	A7
1026	NCT04295759	INCB7839 in Treating Children With Recurrent/Progressive High-Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04295759	A7
1027	NCT04296617	Brain Imaging Changes Following Proton Therapy for Pediatric Primary Central Nervous System and Base of Skull Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04296617	A7
1028	NCT04299191	Study of LAM561 Acid in Pediatric Patients With Malignant Glioma and Other Advanced Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299191	A7
1029	NCT04313374	Integrated Pulmonary Index and Opioid Based Patient Controlled Analgesia; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04313374	A7
1030	NCT04315064	Infusion of Panobinostat (MTX110) Into the Fourth Ventricle in Children and Adults With Recurrent Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04315064	A7
1031	NCT04320888	Selpercatinib for the Treatment of Advanced Solid Tumors, Lymphomas, or Histiocytic Disorders With Activating RET Gene Alterations, a Pediatric MATCH Treatment Trial; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04320888	A7
1032	NCT04322734	Transgenerational Metabolic-Immune Biomarkers of Neurological and Neurodevelopmental Disorders; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322734	A7
1033	NCT04323046	Immunotherapy Before and After Surgery for Treatment of Recurrent or Progressive High Grade Glioma in Children and Young Adults; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04323046	A7
1034	NCT04334863	WP1066 in Children With Refractory and Progressive or Recurrent Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04334863	A1
1035	NCT04337177	Flavored, Oral Irinotecan VAL-413 (Orotecan®) Given With Temozolomide for Treatment of Recurrent Pediatric Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04337177	A7
1036	NCT04341311	Phase I Study of Marizomib + Panobinostat for Children With DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04341311	A7
1037	NCT04351035	National Wide Cross-sectional Study in Paediatric Central Nervous System Tumours in China -- the CNOG-MC001 Registry; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04351035	A7
1038	NCT04365647	Intra-operative Variation in Size of Brain Tumors After Craniotomy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04365647	A7
1039	NCT04374305	Innovative Trial for Understanding the Impact of Targeted Therapies in NF2-Related Schwannomatosis (INTUITT-NF2); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04374305	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1040	NCT04402073	Personalized Risk-Adapted Therapy in Post-Pubertal Patients With Newly-Diagnosed Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04402073	A7
1041	NCT04408092	Study of the Effect of GM-CSF on Macrophages in Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04408092	A7
1042	NCT04454268	Intracranial Hydatid Cyst; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04454268	A7
1043	NCT04474678	Quality Improvement Project - "My Logbook! - I Know my Way Around!"; ("Mein Logbuch - Ich Kenne Mich Aus!"); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04474678	A7
1044	NCT04474964	Focal Radiotherapy Plus Low Dose Craniospinal Irradiation Followed by Adjuvant Chemotherapy in WNT Medulloblastoma.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04474964	A7
1045	NCT04482933	HSV G207 With a Single Radiation Dose in Children With Recurrent High-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04482933	A7
1046	NCT04485559	Trametinib and Everolimus for Treatment of Pediatric and Young Adult Patients With Recurrent Gliomas (PNOC021); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04485559	A7
1047	NCT04500548	Testing the Combination of Two Immunotherapy Drugs (Nivolumab and Ipilimumab) in Children, Adolescent, and Young Adult Patients With Relapsed/Refractory Cancers That Have an Increased Number of Genetic Changes, The 3CI Study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04500548	A7
1048	NCT04501718	Apatinib Combined With Temozolomide and Etoposide Capsules in the Treatment of Recurrent Medulloblastoma in Children; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04501718	A7
1049	NCT04510051	CAR T Cells After Lymphodepletion for the Treatment of IL13Ra2 Positive Recurrent or Refractory Brain Tumors in Children; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04510051	A7
1050	NCT04521946	Chemotherapy and Donor Stem Transplant for the Treatment of Patients With High Grade Brain Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04521946	A7
1051	NCT04525014	RRx-001 Given With Irinotecan and Temozolomide for Pediatric Patients With Recurrent or Progressive Malignant Solid and Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04525014	A7
1052	NCT04528316	Physical Activity on Postural Stability and Coordination in Children With Posterior Fossa Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04528316	A7
1053	NCT04532229	Nimotuzumab in Combined With Chemoradiotherapy to Treat the Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma in Children; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04532229	A7
1054	NCT04544007	A Phase II Trial of Poly-ICLC for Low-Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04544007	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1055	NCT04566393	Expanded Access to Ulixertinib (BVD-523) in Patients With Advanced MAPK Pathway-Altered Malignancies; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04566393	A7
1056	NCT04573140	A Study of RNA-lipid Particle (RNA-LP) Vaccines for Newly Diagnosed Pediatric High-Grade Gliomas (pHGG) and Adult Glioblastoma (GBM); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04573140	A7
1057	NCT04576117	A Study to Compare Treatment With the Drug Selumetinib Alone Versus Selumetinib and Vinblastine in Patients With Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04576117	A7
1058	NCT04617002	Intermediate-size Expanded Access to ONC201 for Patients With H3 K27M-mutant and/or Midline Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04617002	A7
1059	NCT04655404	A Pilot Study of Larotrectinib for Newly-Diagnosed High-Grade Glioma With NTRK Fusion; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04655404	A7
1060	NCT04659421	Study of Recombinant Human Endostatin Combined With CV Regimen in the Treatment of Pediatric Low-grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04659421	A7
1061	NCT04670016	HRQL and Symptom Assessment for Patients With DIPG or Recurrent and Re-irradiated Brain Tumours and Their Caregivers; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04670016	A7
1062	NCT04684368	A Study of a New Way to Treat Children and Young Adults With a Brain Tumor Called NGGCT; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04684368	A7
1063	NCT04696029	DFMO as Maintenance Therapy for Molecular High/Very High Risk and Relapsed Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04696029	A7
1064	NCT04719806	MR Textural Analysis in Low Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04719806	A7
1065	NCT04722237	Acceptance and Commitment Therapy for Neuro-Oncology Wellbeing; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04722237	A7
1066	NCT04730349	A Study of Bempegaldesleukin (BEMPEG: NKTR-214) in Combination With Nivolumab in Children, Adolescents and Young Adults With Recurrent or Treatment-resistant Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04730349	A1
1067	NCT04732065	ONC206 for Treatment of Newly Diagnosed, Recurrent Diffuse Midline Gliomas, and Other Recurrent Malignant CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04732065	A7
1068	NCT04743661	131I-Omburtamab, in Recurrent Medulloblastoma and Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04743661	A7
1069	NCT04749641	Neoantigen Vaccine Therapy Against H3.3-K27M Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04749641	A7
1070	NCT04758533	Clinical Trial to Assess the Safety and Efficacy of AlocELYVIR With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) in	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
		Combination With Radiotherapy or Medulloblastoma in Monotherapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04758533	
1071	NCT04771897	A Study of BXQ-350 in Children With Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) or Diffuse Midline Glioma (DMG); https://clinicaltrials.gov/show/NCT04771897	A7
1072	NCT04775485	A Study to Evaluate DAY101 in Pediatric and Young Adult Patients With Relapsed or Progressive Low-Grade Glioma and Advance Solid Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04775485	A7
1073	NCT04790981	Effect of Motor Imagery Training on Ataxic Children After Medulloblastoma Resection; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04790981	A7
1074	NCT04798859	The Child in Context Intervention Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04798859	A7
1075	NCT04804709	Non-Invasive Focused Ultrasound (FUS) With Oral Panobinostat in Children With Progressive Diffuse Midline Glioma (DMG); https://clinicaltrials.gov/show/NCT04804709	A7
1076	NCT04837547	PEACH TRIAL- Precision Medicine and Adoptive Cellular Therapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04837547	A7
1077	NCT04852354	Tissue Collection for Drug Screening and Bioanalysis; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04852354	A7
1078	NCT04859543	Pediatric Prospective Personalized Immune and Target Identification Trial; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04859543	A7
1079	NCT04860934	Dual Task Training On Children With Ataxia After Medulloblastoma Resection; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04860934	A7
1080	NCT04870944	CBL0137 for the Treatment of Relapsed or Refractory Solid Tumors, Including CNS Tumors and Lymphoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04870944	A7
1081	NCT04897880	A Study of Panobinostat in Pediatric Patients With Solid Tumors Including MRT/ATRT; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04897880	A7
1082	NCT04903080	HER2-specific Chimeric Antigen Receptor (CAR) T Cells for Children With Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04903080	A7
1083	NCT04908709	Spectroscopic MRI Guided Proton Therapy in Assessing Metabolic Change in Pediatric Patients With Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04908709	A7
1084	NCT04911621	Adjuvant Dendritic Cell Immunotherapy for Pediatric Patients With High-grade Glioma or Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04911621	A7
1085	NCT04916015	Histomolecular Profiles of Gliomas in Children and Adolescent/Young Adults; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04916015	A7
1086	NCT04923126	SJ901: Evaluation of Mirdametinib in Children, Adolescents, and Young Adults With Low-Grade Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04923126	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1087	NCT04939597	A Study to See if Memantine Protects the Brain During Radiation Therapy Treatment for Primary Central Nervous System Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04939597	A7
1088	NCT04943848	rHSC-DIPGVax Plus Checkpoint Blockade for the Treatment of Newly Diagnosed DIPG and DMG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04943848	A7
1089	NCT04944875	Effects of Music and Maternal Voice on Sedation Depth and Sedative Use During Pediatric Magnetic Resonance Imaging.; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04944875	A7
1090	NCT04958486	Combination Intraventricular Chemotherapy Pilot Study: 5-Azacytidine (5-AZA) and Trastuzumab Infusions Into the Fourth Ventricle or Resection Cavity in Children and Adults With Recurrent or Residual Posterior Fossa Ependymoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT04958486	A7
1091	NCT04978727	A Pilot Study of SurVaxM in Children Progressive or Relapsed Medulloblastoma, High Grade Glioma, Ependymoma and Newly Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04978727	A7
1092	NCT05004116	A Study of Repotrectinib in Combination With Chemotherapy in Children and Young Adults With Solid Tumor Cancer; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05004116	A7
1093	NCT05009992	Combination Therapy for the Treatment of Diffuse Midline Gliomas; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05009992	A7
1094	NCT05057702	Individualized Treatment Plan in Children and Young Adults With Relapsed Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05057702	A7
1095	NCT05062772	Brain Tumor Intraoperative Ultrasound Database; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05062772	A7
1096	NCT05063357	¹³¹ I-omburtamab Delivered by Convection-Enhanced Delivery in Patients With Diffuse Intrinsic Pontine Glioma; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05063357	A7
1097	NCT05065268	Visual Rehabilitation in Children With Homonymous Hemianopia: a Pilot Study on Virtual-reality Stimulation; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05065268	A7
1098	NCT05077735	Stereotactic Biopsy Split-Course Radiation Therapy in Diffuse Midline Glioma, SPORT-DMG Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05077735	A7
1099	NCT05081180	Study of Avelumab in Combination With Lenvatinib for Children With Primary CNS Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05081180	A1
1100	NCT05082493	A Multicenter, Study of the Safety and Pharmacokinetics of Intravenously Infused Berubicin in Pediatric Patients With Progressive, Refractory, or Recurrent High Grade Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05082493	A7
1101	NCT05096481	PEP-CMV Vaccine Targeting CMV Antigen to Treat Newly Diagnosed Pediatric HGG and DIPG and Recurrent Medulloblastoma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05096481	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1102	NCT05099003	A Study of the Drug Selinexor With Radiation Therapy in Patients With Newly-Diagnosed Diffuse Intrinsic Pontine (DIPG) Glioma and High-Grade Glioma (HGG); https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05099003	A7
1103	NCT05108012	Nk Cell Therapy for Recurrent Glioblastoma Multiform Patients; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05108012	A7
1104	NCT05123534	A Phase 2 Study of Sonodynamic Therapy Using SONALA-001 and Exablate 4000 Type 2.0 in Patients With DIPG; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05123534	A7
1105	NCT05128903	Quantitative Assessment of Radiation-induced Neuroinflammation - A Proof of Principle Study; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05128903	A7
1106	NCT05151718	Multiomic Approach to Radioresistance of Ependymomas in Children and Adolescents; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05151718	A7
1107	NCT05169151	Mobility and Physical Activity in Adolescent and Young Adult Cancer Patients or Survivors at Risk for Cardiovascular Morbidity and Frailty, The MOBILE AYA Study; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05169151	A7
1108	NCT05169944	Magrolimab in Children and Adults With Recurrent or Progressive Malignant Brain Tumors; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05169944	A7
1109	NCT05180825	Pediatric Low Grade Glioma - MEKinhibitor TRIal vs Chemotherapy; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05180825	A7
1110	NCT05199363	Pediatric Patient Experience on a Diagnostic Path; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05199363	A7
1111	NCT05222165	Study With Infigratinib in Subjects With Advanced Solid and CNS Tumors or Recurrent or Progressive Low-Grade Glioma With Selected FGFR1-3 Alterations; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05222165	A7
1112	NCT05231655	Ex Vivo DEtermined Cancer Therapy; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05231655	A7
1113	NCT05278208	Lutathera for Treatment of Recurrent or Progressive High-Grade CNS Tumors or Meningiomas Expressing SST2A; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05278208	A7
1114	NCT05278715	Modified CV Regimen in Optic Pathway Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05278715	A7
1115	NCT05288439	A Study of How Proton Beam Radiotherapy (PBRT) Affects Brain Function and Quality of Life in Children and Young Adults Undergoing Treatment for a Brain Tumor; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05288439	A7
1116	NCT05293197	Safety Study of the Repeated Opening of the Blood-brain Barrier With the SonoCloud® Device to Treat Malignant Brain Tumors in Pediatric Patients; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05293197	A7
1117	NCT05298995	GD2-CAR T Cells for Pediatric Brain Tumours; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05298995	A7

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

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1118	NCT05340881	Systematic Light Exposure in Pediatric Brain Tumor Survivors; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05340881	A7
1119	NCT05355701	A Study to Learn About the Study Medicine Called PF-07799933 in People With Advanced Solid Tumors.; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05355701	A7
1120	NCT05367076	Fitness to Aid the Brain and Cognitive Skills; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05367076	A7
1121	NCT05375617	European Prospective Investigation Into Childhood Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05375617	A7
1122	NCT05382338	A Study of Treatment for Medulloblastoma Using Sodium Thiosulfate to Reduce Hearing Loss; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05382338	A7
1123	NCT05392374	Expanded Access Use of ONC201 in a Patient With Diffuse Intrinsic Pontine Gliomas; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05392374	A7
1124	NCT05394558	AsiDNA Children, Adolescents and Young Adults; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05394558	A7
1125	NCT05397106	Post Market Clinical Follow-up of CODMAN CERTAS Programmable Valve; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05397106	A7
1126	NCT05406947	Establishment and Clinical Application of Risk Classification Model Based on Molecular Typing of Medulloblastoma in Children; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05406947	A7
1127	NCT05457959	Peptide-Pulsed Dendritic Cell Vaccination in Combination With Nivolumab and Ipilimumab for the Treatment of Recurrent and/or Progressive Diffuse Hemispheric Glioma, H3 G34-mutant; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05457959	A7
1128	NCT05476939	Biological Medicine for Diffuse Intrinsic Pontine Glioma (DIPG) Eradication 2.0; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05476939	A7
1129	NCT05478837	Genetically Modified Cells (KIND T Cells) for the Treatment of HLA-A*0201-Positive Patients With H3.3K27M-Mutated Glioma; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05478837	A7
1130	NCT05500508	Oral AMXT 1501 Dicaprate in Combination With IV DFMO; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05500508	A7
1131	NCT05503264	A Study To Evaluate The Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, And Pharmacodynamics Of Satralizumab In Patients With Anti-N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor (NMDAR) Or Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 (LGI1) Encephalitis; https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05503264	A7
1132	NCT05504772	Precision Medicine for Every Child With Cancer; https://clinicaltrials.gov/show/NCT05504772	A7
1133	NL7697	Kinderhersentumoren, InZicht in Zicht; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/27366	A7
1134	NL8285	Non-invasive characterization of paediatric brain tumours using metabolic imaging at high magnetic field; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/24537	A7

#	Registernummer	Titel	Ausschlussgrund
1135	NL8881	A prospective Study on prevalence and determinants of Ototoxicity during treatment of childhood cancer; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/23866	A7
1136	NL8967	Monitor Immune Microenvironment and systemic immune effects in pediatric Brain tumors; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/24486	A7
1137	NL9244	Testicular Biopsies in Young Boys Diagnosed with Cancer To Cryopreserve Future Fertility; Towards a Safe and Feasible Future Autologous Cell Therapy; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/22319	A7
1138	NTR1016	Neurocognitive functioning and brain plasticity in high-grade glioma patients: a magnetoencephalography pilot; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/23187	A7
1139	NTR227	Temozolomide in children with recurrent or refractory CNS tumors.; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/28755	A7
1140	NTR2391	Combination therapy for children with malignant pontine gliomas.; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/28201	A1
1141	NTR3394	A study for all children and adolescents with a low grade glioma.; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/20306	A7
1142	NTR3518	Determining the tumor uptake of labelled bevacizumab in children with high grade or diffuse intrinsic pontine glioma on PET scans.; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/27519	A4
1143	NTR4262	Perifere neuropathie als gevolg van vincristine bij kinderen met leukemie: een vergelijking van twee toedieningsvormen; https://www.onderzoekmetmensen.nl/en/trial/29651	A7
1144	PACTR201503001039326	Nigella sativa seeds and Febrile Neutropenia; https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=1039	A7
1145	PACTR201703001849291	Effect of Hydrotherapy on Performance in Children with Brain Tumor; https://pactr.samrc.ac.za/TrialDisplay.aspx?TrialID=1849	A7
1146	RBR-7ygsdp	Study of the treatment of children and adolescents with diffuse brainstem tumors using Valproic Acid with Chemotherapy and Radiation Therapy; http://ensaioclinicos.gov.br/rg/RBR-7ygsdp	A7
1147	RPCEC00000011	h-R3 MaB and radiotherapy in pediatric patients with intrinsic diffuse astrocytomas of brain stem, phase II.; https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC00000011-En	A7
1148	RPCEC000000183	Study of intensive pediatric pharmacovigilance of nimotuzumab for the treatment of malignant glioma tumors.; https://rpcec.sld.cu/en/trials/RPCEC000000183-En	A7
1149	TCTR20210810001	Toxicities and survival outcomes of proton beam craniospinal irradiation (P-CSI) for pediatric brain tumor; https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210810001	A7

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-55 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 4-55 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Die Methodik der für die Bewertung relevanten Studie CDRB436G2201 ist in der nachfolgenden Tabelle 4-55 beschrieben. Bei der Studie handelt es sich um eine Phase-II-Studie zur Evaluation des Behandlungseffekts von Trametinib + Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600-Mutation-positivem Gliom in zwei Kohorten:

- In die **LGG (low-grade glioma)-Kohorte** wurden Patienten mit einem *BRAF-V600*-Mutation-positiven niedriggradigen Gliom eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 auf die Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib oder die Chemotherapie mit Carboplatin + Vincristin randomisiert.
- Die einarmige **HGG (high-grade glioma)-Kohorte** umfasst Patienten mit einem *BRAF-V600*-Mutation-positiven rezidierten bzw. refraktären hochgradig malignen Gliom.

Gegenstand der Nutzenbewertung im vorliegenden Dossiermodul ist die HGG-Kohorte, weshalb sich die Beschreibung in Tabelle 4-55 ausschließlich auf diese Kohorte bezieht. Die LGG-Kohorte ist für die im vorliegenden Dossiermodul bearbeitete Fragestellung nicht relevant und wird deshalb im Folgenden nicht weiter betrachtet. Eine detaillierte Beschreibung der LGG-Kohorte findet sich in Modul 4A.

Tabelle 4-55 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CDRB436G2201 (HGG-Kohorte) nach TREND^a

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Titel und Zusammenfassung		
1	Titel	Offene, globale Phase-II Studie zur Untersuchung des Effekts von Trametinib in Kombination mit Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen mit BRAF-V600-Mutation-positiven niedriggradig malignen Gliomen (low-grade glioma, LGG) oder rezidierten oder refraktären hochgradig malignen Gliomen (high-grade glioma, HGG)
	Zusammenfassung	CDRB436G2201 ist eine prospektiv geplante, internationale, multizentrische, offene Phase-II Studie, in der der Behandlungseffekt von Trametinib + Dabrafenib bei Kindern und Jugendlichen mit einem rezidierten oder refraktären, BRAF-V600-Mutation-positiven HGG untersucht wurde.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Primäres Studienziel war die Bestimmung der Wirksamkeit von Trametinib + Dabrafenib bezüglich der Gesamtansprechrate (ORR) bestimmt durch zentrales unabhängiges Review anhand der RANO (Response Assessment in Neuro-Oncology)-Kriterien für hochgradig maligne Gliome (RANO-HGG).
Einleitung		
2	Hintergrund	<p>Die BRAF V600E-Mutation ist eine häufig beobachtete somatische Mutation bei verschiedenen Krebsarten. Die Entwicklung zielgerichteter Therapien, die auf einer BRAF-Inhibition beruhen, hat bereits die Therapielandschaft der Melanom-Behandlung gewandelt und das Gesamtüberleben der Patienten verbessert. Dabei zeigte die Kombination von BRAF- und MEK-Inhibitoren bei Erwachsenen mit BRAF-V600-mutierten Tumoren eine verbesserte Wirksamkeit im Vergleich zu Therapien, die alleinig auf eine BRAF-Inhibition abzielen.</p> <p>Dabrafenib hat sowohl in vivo als auch in vitro starke Aktivität als hoch-potenter, selektiver BRAF-Inhibitor gezeigt. Trametinib ist ein selektiver Hemmer von MEK1 und MEK2.</p> <p>Es wird angenommen, dass auch pädiatrische Patienten mit BRAF V600-mutiertem pädiatrischen HGG (pHGG) von einer Kombinationstherapie mit Trametinib + Dabrafenib profitieren.</p>
Methoden		
3	Probanden / Patienten	<p>Bei der pHGG-Kohorte handelt es sich um Kinder und Jugendliche ab einem Alter von 1 Jahr mit pHGG mit einer BRAF-V600 Mutation, die mindestens eine vorherige Strahlen- und/oder Chemotherapie erhalten haben.</p> <p>Die Studie wurde zum Zeitpunkt des Datenschnitts vom 28. April 2023 an 30 Studienzentren in 13 Ländern durchgeführt. Für die pHGG-Kohorte erfolgt die Rekrutierung in folgenden Ländern:</p> <p>Asien: Japan, Russland</p> <p>Europa: Dänemark, Frankreich, Deutschland, Italien, Niederlande, Schweden, Spanien, Großbritannien</p> <p>Nordamerika: USA</p> <p>Südamerika: Argentinien, Brasilien</p> <p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Weibliche oder männliche Patienten in einem Alter von ≥ 12 Monaten bis < 18 Jahren. Zum Zeitpunkt der Einwilligung müssen Patienten < 6 Jahre mindestens 7 kg und Patienten ≥ 6 Jahre mindestens 10 kg wiegen. 2. Rezidiv, Progress oder Nichtansprechen auf die Erstlinientherapie bestehend aus dem bestmöglichen chirurgischen Eingriff (Biopsie oder Resektion) mit Bestrahlung und/oder Chemotherapie. 3. Patienten mit lokal histologisch bestätigtem pHGG (Grad III oder IV), einschließlich anaplastischem pleomorphem Xanthoastrozytom (aPXA) und anaplastischem Gangliogliom, und mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. Lokal bestimmte und zentral bestätigte, messbare Erkrankung mit einem bi-perpendikulären Durchmesser, der mindestens doppelt so groß ist wie die Schichtdicke der Aufnahmen zur Verwendung für die Wirksamkeitsanalysen. 5. Lokal oder in einem Zentrallabor bestimmte BRAF-V600 Mutation, wenn eine lokale BRAF-V600-Testung nicht zur Verfügung stand. 6. Verfügbarkeit von Tumorgewebe für die zentrale Bestätigung des BRAF-Mutationsstatus und der pHHG-Histopathologie in einem Zentrallabor. 7. Karnofsky/Lansky-Performance-Status ≥ 50 %. 8. Gebärfähige Frauen müssen dazu bereit sein, wirksame Empfängnisverhütungsmethoden anzuwenden. Außerdem muss bei gebärfähigen Frauen ein negativer Serumschwangerschaftstest vorliegen, der innerhalb von 28 Tagen vor Tag 1 durchgeführt wurde. 9. Adäquate Knochenmarksfunktion, zentral oder in einem lokalen Labor bestimmt, ohne Unterstützung durch Wachstumsfaktoren, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1.000/\mu\text{l}$; - Thrombozytenzahl $\geq 75.000/\mu\text{l}$ und transfusionsunabhängig, d.h. innerhalb von sieben Tagen vor Bestimmung dieses Kriteriums hat keine Thrombozyteninfusion stattgefunden; - Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dl (Erythrozyten-Transfusionen waren erlaubt). 10. Adäquate Nierenfunktion, definiert als <ul style="list-style-type: none"> - eGFR (gemäß Schwartz-Formel) oder GFR basierend auf Radioisotopen-Nephrographie ≥ 90 ml/min/1,73m² ODER - Serum-Kreatinin innerhalb des Normbereichs (wenn verfügbar, adjustiert nach Alter und Geschlecht). 11. Adäquate Leberfunktion, definiert als <ul style="list-style-type: none"> - Gesamt-Bilirubin $\leq 1,5$ x ULN (upper limit of normal) ausgenommen Patienten mit Gilbert-Syndrom, die auch mit Gesamt-Bilirubin $\leq 3,0$ x ULN bzw. direktem Bilirubin $\leq 1,5$ x ULN eingeschlossen werden können; - Aspartataminotransferase (AST) und Alaninaminotransferase (ALT) $\leq 2,5$ x ULN. 12. Adäquate Herzfunktion, definiert als <ul style="list-style-type: none"> - LVEF (left ventricular ejection fraction) \geq LLN (lower limit of normal) im Echokardiogramm ohne Einnahme von Medikamenten zur Verbesserung der Herzfunktion; - QTcF-Intervall ≤ 480 ms. 13. Bei Behandlung mit Kortikosteroiden muss der Patient für mindestens 7 Tage vor der ersten Studienbehandlung eine stabile oder abnehmende Dosis erhalten haben. 14. Schriftliche Einwilligungserklärung vor Teilnahme am Screening.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Kein BRAF-V600-Mutation-positives pHGG. 2. Vorbehandlung mit Dabrafenib bzw. einem anderen RAF-Inhibitor, Trametinib bzw. einem anderen MEK-Inhibitor oder einem ERK-Inhibitor. 3. Behandlung mit einer Krebstherapie (Chemotherapie mit verzögerter Toxizität, Immuntherapie, biologische Therapie, Impfstofftherapie) oder Prüfpräparaten innerhalb von 3 Wochen vor der ersten Dosis von Trametinib + Dabrafenib. 4. Strahlentherapie zur Behandlung von Gliom-Läsionen innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis von Trametinib + Dabrafenib, es sei denn, es gab eindeutige Hinweise auf ein radiologisches Fortschreiten außerhalb des Bestrahlungsfeldes. 5. Vorgeschichte einer anderen malignen Erkrankung mit bestätigter aktivierender RAS-Mutation oder mit BRAF-Genfusion (z.B. BRF-KIAA1549) oder bekannte Diagnose einer Neurofibromatose Typ I. Hinweis: Prospektive RAS-Testung ist nicht erforderlich. Falls jedoch Befunde aus früheren RAS-Testungen bekannt sind, müssen sie zur Beurteilung der Eignung herangezogen werden. 6. Derzeitige oder zu erwartende Anwendung von laut Studienprotokoll verbotenen Begleitmedikamenten oder pflanzlichen Zubereitungen. 7. Bestehende Toxizität vom CTCAE-Grad > 2 (Version 4.03) bedingt durch eine vorausgehende antineoplastische Behandlung einschließlich einer größeren Operation; Ausgenommen sind Toxizitäten, die nach Einschätzung des Prüfarztes vor dem Hintergrund des Sicherheitsprofils der Studienbehandlung nicht relevant sind (z.B. Alopezie und/oder Neuropathie aufgrund einer Platin- oder Vincaalkaloid-basierten Chemotherapie). 8. Bekannte allergische Reaktion gegenüber Medikamenten, die chemisch oder biologisch mit Dabrafenib, Trametinib oder einem der Trägerstoffe verwandt sind. Vorgeschichte einer allergischen Reaktion oder Kontraindikation gegenüber Carboplatin oder Vincristin. 9. Autologe oder allogene Stammzelltransplantation innerhalb von 3 Monaten vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Hinweis: Patienten mit Anzeichen einer aktiven Graft-versus-Host-Disease sollen immer ausgeschlossen werden. 10. Vorgeschichte oder bestehende Diagnose einer klinisch signifikanten oder nicht beherrschten Herzerkrankung, die ein Risiko für die Sicherheit des Patienten bei Teilnahme an der Studie darstellt, einschließlich <ul style="list-style-type: none"> - Herzinfarkt (innerhalb der letzten 6 Monate); - Unkontrollierte kongestive Herzinsuffizienz; - Instabile Angina pectoris (innerhalb der letzten 6 Monate); - Klinisch signifikante (symptomatische) oder bekannte, nicht beherrschte Herzrhythmusstörung (z.B. anhaltende

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ventrikuläre Tachykardie und klinisch signifikanter AV-Block zweiten oder dritten Grades ohne Schrittmacher) außer Sinusarrhythmie innerhalb der letzten 24 Wochen vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Koronarangioplastie oder Stentimplantation (innerhalb der letzten 6 Monate); - intrakardialer Defibrillator; - Anomale Morphologie der Herzklappen (\geqGrad 2), dokumentiert durch ein Echokardiogramm (Patienten mit einer Anomalie mit dem Schweregrad 1 [d.h. leichte Regurgitation/Stenose] können in die Studie aufgenommen werden). Patienten mit einer mäßig verdickten Herzklappe sollten NICHT in die Studie aufgenommen werden. <p>11. Nicht beherrschte Erkrankung (z.B. Diabetes mellitus, Hypertonie, Lebererkrankung oder nicht beherrschte Infektion), psychische Störung oder familiäre, soziologische oder geographische Situation, die die Compliance mit dem Studienprotokoll beeinträchtigen könnte; fehlende Bereitschaft oder Unfähigkeit, den Abläufen des Studienprotokolls zu folgen.</p> <p>12. Vorliegen einer aktiven gastrointestinalen Erkrankung (z.B. Resektion des Dünn- oder Dickdarms), die die Absorption von Medikamenten beeinträchtigen würde.</p> <p>13. Vorgeschichte einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus oder dem Hepatitis-C-Virus (Patienten mit Labornachweis einer abgeklungenen Infektion dürfen in die Studie aufgenommen werden).</p> <p>14. Gebärfähige Frauen, die während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis 16 Wochen nach Ende der Behandlung mit Trametinib bzw. 2 Wochen nach Ende der Behandlung mit Dabrafenib (je nachdem, was länger andauerte) keine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.</p> <p>15. Schwangere Frauen.</p> <p>16. Stillende Frauen.</p> <p>17. Sexuell aktive männliche Patienten (einschließlich Patienten mit Vasektomie), die beim Geschlechtsverkehr während der Behandlung mit der Studienmedikation sowie bis 16 Wochen nach Ende der Studienbehandlung kein Kondom tragen.</p> <p>18. Vorgeschichte oder bestehende Anzeichen eines Netzhautvenenverschlusses oder einer Retinopathia centralis serosa.</p>
4	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Studienmedikation</p> <p>Dabrafenib (2x täglich) + Trametinib (1x täglich) zur oralen Einnahme</p> <p>Altersadjustiert gemäß dem folgenden Schema: <i>Dabrafenib (jeweils aufgeteilt auf zwei Dosen):</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <12 Jahre: 5,25 mg/kg/Tag

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 16 kg auch als Kapsel)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 12 Jahre: 4,5 mg/kg/Tag <p>(als dispergierbare Tablette zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 19 kg auch als Kapsel)</p> <p><i>Trametinib:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - < 6Jahre: 0,032 mg/kg/Tag <p>(als Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 26 kg auch als Tablette)</p> <ul style="list-style-type: none"> - ≥ 6Jahre: 0,025 mg/kg/Tag <p>(als Pulver zur Herstellung einer oralen Suspension; bei Patienten ≥ 33 kg auch als Tablette)</p> <p>Eine Tagesdosis von 300 mg für Dabrafenib bzw. 2 mg für Trametinib durfte nicht überschritten werden.</p> <p>Trametinib sollte zusammen mit Dabrafenib, bevorzugt am Morgen, eingenommen werden. Die zweite Dosis Dabrafenib war ungefähr 12 Stunden nach der Morgendosis einzunehmen. Die Einnahme sollte dabei entweder mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder mindestens zwei Stunden nach einer Mahlzeit erfolgen.</p> <p>Die Dauer der Behandlung mit Trametinib + Dabrafenib war nicht vorgegeben und wurde fortgesetzt bis zur Tumorprogression gemäß RANO-HGG-Kriterien, dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität, dem Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie, dem Tod des Patienten, der Therapiebeendigung durch den Prüfarzt oder den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten, dem Lost-to-Follow-up oder der Beendigung der Studie durch den Sponsor.</p> <p>Auch nach der Progression konnten die Patienten die Therapie mit Trametinib + Dabrafenib weiter fortsetzen, wenn sie nach Einschätzung des Prüfarztes weiterhin von einer Therapie profitierten und eine Fortsetzung der Therapie in ihrem besten Interesse war, sie die Therapie tolerierten und eine durch den Patienten bzw. Erziehungsberechtigten unterzeichnete Einwilligungserklärung zur Fortsetzung der Therapie über den Zeitpunkt der Progression hinaus vorlag.</p> <p>Begleitmedikation</p> <p><u>Erlaubte Begleitbehandlung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Supportive Begleittherapien (z. B. Transfusionen, Antibiotika, Analgetika, Antiemetika und Antidiarrhoika) nach Bedarf - Elektive chirurgische Tumorsektion, erlaubt nach einer mindestens 8-monatigen Behandlung oder nach einem radiologischen Krankheitsprogress, bestätigt durch den Prüfarzt. - Elektive Radiotherapie von Tumorerläsionen, jedoch nicht vor zentral bestätigter Tumorprogression bzw. einem Follow-up (einschließlich Behandlung) des betreffenden Patienten von mindestens 36 Monaten (je nachdem, was früher eintrat) <p><u>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Bestimmte Arzneimittel und verbotene Substanzen innerhalb von 28 Tagen oder 5 Halbwertszeiten vor der ersten Behandlung mit der Studienmedikation und für die Dauer der Studie: <ul style="list-style-type: none"> • Andere Krebstherapien (außer chirurgische Tumorresektion und Radiotherapie mit den oben genannten Einschränkungen) • andere Medikamente, die sich noch in der klinischen Prüfung befinden • antiretrovirale Medikamente • pflanzliche Medikamente (z.B. Johanniskraut) • potente Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A und CYP2C8 nur unter speziellen Umständen, wenn die Studienmedikation unterbrochen wurde
5	Ziele	Ziel der Studie war es, die Wirkung von Trametinib + Dabrafenib bei pädiatrischen Patienten mit BRAF-V600 Mutation-positiven refraktären oder rezidivierenden pHGG mit mindestens einer vorherigen Standardtherapie zu untersuchen.
6	Zielkriterien	<p>Primäres Zielkriterium</p> <p>Gesamtansprechrates (overall response rate, ORR), erhoben durch zentrales unabhängiges Review</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einem bestätigten vollständigen Ansprechen (complete response, CR) oder partiellen Ansprechen (partial response, PR) als bestes Ansprechen gemäß den RANO-HGG-Kriterien [20, 21]. - Bestätigung der CR bzw. PR durch eine zweite Erhebung nach ≥ 4 Wochen notwendig. - Bei der Bestimmung des Ansprechens wurden auch Erhebungen nach Beendigung der Studienbehandlung bzw. Erhebungen von Patienten, die keine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten, berücksichtigt. Erhebungen nach Beginn einer weiteren systemischen Therapie gingen dagegen nicht in die Bewertung ein. <p>Sekundäres Zielkriterium</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtansprechen (ORR), erhoben durch den Prüfarzt <ul style="list-style-type: none"> - Definition analog zum primären Endpunkt, aber basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt. 2. Dauer des Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> - Zeit vom erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR) bis zur Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. - Beurteilung gemäß RANO-HGG-Kriterien [20, 21], jeweils durch Prüfarzt sowie zentrales unabhängiges Review. - In die Analyse gingen ausschließlich Patienten ein, die eine CR oder PR als bestes Ansprechen gemäß RANO-HGG-Kriterien [20, 21] erreicht hatten. 3. Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur ersten dokumentierten Progression oder dem Tod durch jedwede Ursache. - Beurteilung gemäß RANO-HGG-Kriterien [20, 21], jeweils durch Prüfarzt sowie zentrales unabhängiges Review. <p>4. Zeit bis zum Ansprechen (time to response, TTR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der ersten Behandlung mit der Studienmedikation bis zum erstmaligen Erreichen eines bestätigten Ansprechens (CR oder PR). - Beurteilung gemäß RANO-HGG-Kriterien [20, 21], jeweils durch Prüfarzt sowie zentrales unabhängiges Review. <p>5. Klinische Nutzenrate (clinical benefit rate, CBR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten mit einer bestätigten CR oder PR als bestes Ansprechen oder einer stabilen Erkrankung von mindestens 24 Wochen. - Beurteilung gemäß RANO-HGG-Kriterien [20, 21], jeweils durch Prüfarzt sowie zentrales unabhängiges Review. <p>6. Gesamtüberleben (overall survival, OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Tod durch jedwede Ursache. <p>7. Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kontinuierliche Erhebung von UE sowie SUE bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation; Kodierung nach MedDRA (Version 24.0) sowie Schweregrad-Klassifikation gemäß CTCAE (Version 4.03). - Erhebung der Veränderung von Laborwerten, Vitalzeichen, Elektrokardiogramm (EKG) und Echokardiogramm. <p>8. Fragebogen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib</p> <p>9. Pharmakokinetik von Dabrafenib und Trametinib</p> <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Tumorevaluationen mittels MRT-Untersuchung erfolgten beim Screening, danach alle 8 Wochen bis Woche 56 sowie danach alle 16 Wochen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung. Gemäß Studienprotokoll konnten Tumorevaluationen bei Vorliegen von Kontraindikationen gegen die Durchführung einer MRT auch mittels CT durchgeführt werden. Bei klinischem Verdacht auf eine Krankheitsprogression wurden Tumorevaluationen auch unabhängig von einer geplanten Visite durchgeführt.</p> <p>Wenn zum Zeitpunkt der Therapiebeendigung noch keine Krankheitsprogression vorlag, erfolgten (auch bei Beginn einer weiteren antineoplastischen Therapie) im Rahmen des Post-Treatment Follow-up weiterhin alle 16 Wochen Tumorevaluationen sowie die Erhebung patientenberichteter Zielgrößen bis zur Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Erhebung unerwünschter Ereignisse erfolgte kontinuierlich bis 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation. Daten zum Überleben wurden auch über das Behandlungsende hinaus für alle Patienten bis zum Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung im Abstand von jeweils 3 Monaten erhoben.
7	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde unter Berücksichtigung des primären Endpunktes „Gesamtansprechrage (ORR)“ basierend auf den folgenden Annahmen bestimmt: Die Fallzahl wurde auf Grundlage der exakten Binomialverteilung auf 40 Patienten geschätzt. Das 95 %-KI wurde über die untere Grenze verwendet, um die Ansprechwerte zu bestimmen, die durch die Kombinationstherapie nach einem robusten Beweisstandard (d. h. einseitiges Alpha = 0,025) überschritten werden sollten.
8	Zuordnungsmethode (z. B. Einheit der Zuordnung, Methode, Ansatz zur potenziellen BiasReduktion)	Es handelt sich um eine einarmige Studie, in der die Patienten als Intervention Trametinib + Dabrafenib erhielten.
9	Verblindung	Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.
10	Analyseeinheit (z.B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Datenschnitte</p> <p>Primärer Datenschnitt: 23. August 2021 90 Tage Safety-Update: 05. April 2022 (Aufforderung durch die FDA) Finaler Datenschnitt: 28. April 2023 Interimsanalysen: 07. März 2019 und 24. Juli 2019</p> <p>Relevante Analysepopulationen</p> <ol style="list-style-type: none"> FAS (Full Analysis Set)-Population <ul style="list-style-type: none"> Auswertung aller eingeschlossenen Patienten entsprechend dem ITT-Prinzip. Sicherheitspopulation (Safety Set) <ul style="list-style-type: none"> Auswertung aller Patienten, die mindestens eine Dosis der vorgesehenen Studienmedikation erhalten hatten, entsprechend der tatsächlich erhaltenen Studienmedikation („as treated“). Auswertbares-Set (Evaluable Analysis Set) Auswertung aller Patienten der FAS-Population, bei denen die folgenden Kriterien erfüllt waren: <ul style="list-style-type: none"> Zentral bestätigte Erkrankung; Zentral bestätigte BRAF-V600-Mutation; Adäquate Tumorevaluation zu Baseline sowie mindestens 8 Wochen nach Beginn der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Studienbehandlung (oder Progression vor diesem Zeitpunkt).</p> <p>Die auswertbare Gruppe wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet.</p> <p>Interimsanalysen</p> <p>Eine Futility-Interimsanalyse war geplant, um bei unzureichender Wirksamkeit der Studienmedikation die Rekrutierung abbrechen zu können.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Zwischenanalyse fand zum Datenschnitt am 24. Juli 2019 statt, nachdem 16 Patienten in die FAS aufgenommen worden waren und diese Patienten eine Nachbeobachtungszeit von mindestens 20 Wochen aufwiesen oder vorzeitig ausgeschieden waren. - Sofern die durch ein zentrales unabhängiges Review erhobene ORR $\leq 25\%$ betrug, konnte die Rekrutierung der pHGG-Kohorte wegen unzureichender Wirksamkeit abgebrochen werden. Für eine endgültige Entscheidung sollten zusätzlich alle zum Zeitpunkt des Datenschnitts verfügbaren Studieninformationen, einschließlich der Sicherheitsdaten und Wirksamkeitsendpunkte, berücksichtigt werden. <p>Zudem fand eine Interimsanalyse zum Datenschnitt am 07. März 2019 zu den wichtigsten Sicherheits- und Pharmakokinetik-Daten bei jugendlichen Patienten im Alter ≥ 12 Jahre bis < 18 Jahre, die in die pHGG-Kohorte eingeschlossen waren, statt.</p>
Resultate		
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	<p>Alle 41 Patienten, die in die pHGG-Kohorte eingeschlossen waren, wurden behandelt. Die Studie wurde planmäßig zum finalen Datenschnitt am 28. April 2023 beendet:</p> <p>Behandlung beendet: N = 17</p> <p>Behandlung abgebrochen aufgrund von:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tod: n = 2 Krankheitsprogression: n = 19 Unerwünschtes Ereignis: n = 1 Entscheidung des Arztes: n = 2 <p>Weitere Details siehe auch Abbildung 4-11.</p>
13	Aufnahme / Rekrutierung	<p>Der erste Patient wurde am 28. Dezember 2017 in die Studie aufgenommen und der letzte Patient am 17. August 2020.</p> <p>Der Datenschnitt für die Primäranalyse erfolgte am 23. August 2021, nachdem alle Patienten mindestens 23 Wochen behandelt worden waren bzw. die Teilnahme an der Studie vorzeitig beendet hatten.</p>
14	Patientencharakteristika zu Studienbeginn (baseline data)	<p>Das mediane Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 13 Jahren (Spanne: 2 bis 17 Jahre). Bei einer Geschlechterverteilung von 43,9 % (männlich) zu 56,1 % (weiblich), war die Mehrheit der Teilnehmer weiß und nicht hispanisch oder nicht lateinamerikanisch.</p>
15	Entsprechung / Äquivalenz zu Studienbeginn (baseline)	Nicht zutreffend

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	equivalence) und statistische Methoden, welche genutzt wurden, um Unterschiede zu Studienbeginn zu kontrollieren	
16	Anzahl der ausgewerteten Patienten / Probanden	Von den 46 evaluierten Patienten wurden 41 Patienten eingeschlossen und 41 Patienten tatsächlich behandelt. Alle 41 Patienten wurden bei der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt.
17	Ergebnisse und Schätzmethoden	<p>Analyse der Wirksamkeitsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Wirksamkeitsanalysen basierten, sofern nicht anders angegeben, auf dem FAS. • Alle Sicherheitsanalysen wurden mit der Sicherheitspopulation durchgeführt. <ol style="list-style-type: none"> 1. Gesamtansprechrates (ORR) <ul style="list-style-type: none"> - Darstellung der Ansprechrates mittels Punktschätzer und Berechnung der exakten binomialen Konfidenzintervalle nach Clopper und Pearson (1934) - Patienten, für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen, wurden als Non-Responder klassifiziert. 2. Dauer des Ansprechens <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Dauer des Ansprechens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (nur Responder). - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. - Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensuriert. 3. Progressionsfreies Überleben (PFS) <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des progressionsfreien Überlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation. - Bei Patienten, die eine weitere antineoplastische Therapie begannen, wurde die Beobachtungszeit zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation vor Beginn der neuen antineoplastischen Therapie zensuriert. 4. Zeit bis zum Ansprechen <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung der Zeit bis zum Ansprechen mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode (alle Patienten der FAS-Population). - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt der letzten adäquaten Tumorevaluation (bei Patienten ohne PFS-Ereignis) bzw. zum Zeitpunkt des maximalen Follow-ups (bei Patienten mit PFS-Ereignis). - Zusätzliche Darstellung mittels deskriptiver Statistik (nur Responder). 5. Krankheitskontrollrate (DCR)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Darstellung mittels deskriptiver Statistik - Patienten, für die keine Werte zur Bestimmung des Ansprechens vorlagen, wurden als Non-Responder klassifiziert. <p>6. Gesamtüberleben (OS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Schätzung des Gesamtüberlebens mit Hilfe der Kaplan-Meier-Methode. - Falls kein Ereignis auftrat, erfolgte eine Zensurierung zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. <p>7. Sicherheit und Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik. <p>8. Fragebogen zum Geschmackstest von Dabrafenib und Trametinib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik. <p>9. Pharmakokinetik von Dabrafenib und Trametinib</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zusammenfassung der Daten mittels deskriptiver Statistik.
18	Zusätzliche Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Für sicherheitsrelevante Endpunkte (z. B. jegliche UE, schwere UE und SUE jeweils als Gesamtrate sowie nach SOC und PT) wurden außerdem a priori geplante Subgruppenanalysen nach dem folgenden Merkmal dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Alter (< 6Jahre vs. 6 bis <12 Jahre vs. ≥12 Jahre) - Vorherige antineoplastische Therapie (ja vs. nein). <p>Sensitivitätsanalysen</p> <p>Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse wurden die folgenden a priori geplanten Sensitivitätsanalysen durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auswertung der ORR, der Dauer des Ansprechens und des PFS (erhoben durch zentrales unabhängiges Review sowie den Prüfarzt) basierend auf der Evaluable Set-Population. - Auswertung der ORR, der Dauer des Ansprechens und des PFS (jeweils erhoben durch zentrales unabhängiges Review) basierend ausschließlich auf radiografischer Evidenz. - Auswertung der ORR, der Dauer des Ansprechens und des PFS (jeweils erhoben durch zentrales unabhängiges Review sowie den Prüfarzt) unter zusätzlicher Berücksichtigung von Erhebungen nach Beginn einer weiteren neoplastischen Therapie.
19	Unerwünschte Wirkungen	Eine ausführliche Darstellung der Unerwünschten Ereignisse erfolgte in Abschnitt 4.4.2.6.4.4.
a: nach TREND Statement [62]		

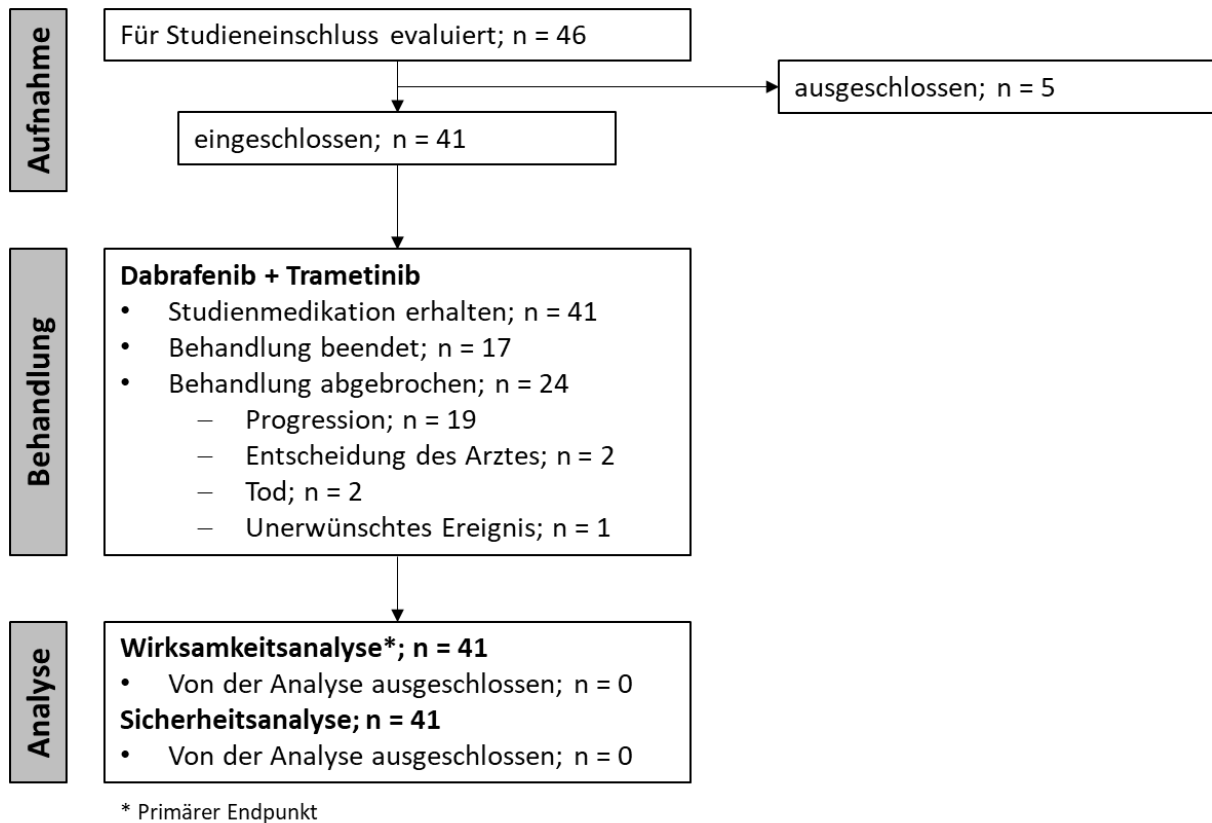


Abbildung 4-11: Flowchart zum Patientenfluss in der Studie CDRB436G2201 (pHGG-Kohorte; finaler Datenschnitt vom 28. April 2023)

Tabelle 4-56 (Anhang): Erhebungszeitpunkte in der Studie CDRB436G2201

Zeitpunkt	Screening	Behandlungsphase										EOT-Visite	Post-Treatment-Follow-up	Survival-Follow-up
		Woche									ab Woche 72 alle 16 Wochen	Innerhalb von 30 Tagen nach der letzten Dosis	Alle 16 Wochen	Alle 3 Monate
		1	5	8	16	24	32	40	48	56				
Tumorevaluation	x			x	x	x	x	x	x	x	x	x	X ^a	
Unerwünschte Ereignisse	kontinuierlich													
Survival-Follow-up														x

Es sind nur die Erhebungszeitpunkte der für die Nutzenbewertung relevanten Variablen dargestellt.

^a bis zur zentral bestätigten Progression, dem Tod, dem Lost-to-Follow-up oder dem Rückzug der Einwilligungserklärung; Bei Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie wurden die Visiten weiterhin durchgeführt.

Abkürzungen: EOT, end of treatment

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-57 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere 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 nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

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

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

ja nein

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

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

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

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

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

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

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

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

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

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

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

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

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

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

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

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

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

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

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

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

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

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

Beispiele zu a und b:

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

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

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

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

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

Zulässige Gründe sind:

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

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

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

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

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

z. B.

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

- ja**
- nein**

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

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

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

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

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

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

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

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

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

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

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

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

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

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

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

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

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

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

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

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

z. B.

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

ja

nein

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

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

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

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

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
